

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*ПРОБЛЕМЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ  
НЕФРОЛОГИИ*

*Problems of fundamental and clinical nephrology*

*КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА*

*Classification of glomerulonephritis*

*ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С*

*Chronic hepatitis C*

*КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХБП*

*Cognitive dysfunction in CKD*

*ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА*

*Problems of hemodialysis*

*ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ*

*Experimental research*

*ПРОТЕИНУРИЯ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ*

*Proteinuria in the nephrotic syndrome*

*БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИИ*

*Biomarkers of renal damage in pediatrics*

4

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)

**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»

**Volume 23 • № 4 • 2019**

ST.PETERSBURG • 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

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

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.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. Шутлов (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. Томила (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 30.05.2019. Подписан в печать 28.06.2019. 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, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) 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, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) 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. Желтым 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 перемещен 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, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

СМИРНОВ А.В., НАТОЧИН Ю.В.  
Нефрология: фундаментальная и клиническая

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

САНДЖИВ СЕТИ, ФЕРНАНДО К. ФЕРВЕНЦА  
Стандартизированный подход к классификации  
и морфологическому описанию гломерулонефрита

ЛИОЗНОВ Д.А., ДУНАЕВА Н.В., ЧУНГ Н.Х.,  
ГОРЧАКОВА О.В., АНТОНОВА Т.В.  
Хронический гепатит С: современное состояние  
проблемы

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

ШИШКИН А.Н., КНЯЗЕВА А.И., ГОЛОДОВА А.О.,  
ВАСИЛЬЕВА Г.В.  
Клиническая оценка показателей функции  
внешнего дыхания у пациентов с хронической  
болезнью почек 5-й стадии

МИНЕЕВ В.Н., ВТОРНИКОВА Н.И.  
Порог чувствительности к вкусовым рецепторам  
глутамата натрия («умами вкус») и скорость  
клубочковой фильтрации при бронхиальной астме

КРУТЬКО Д.М., МАЗУРЕНКО С.О.,  
СТАРОСЕЛЬСКИЙ К.Г., ЕРМОЛАЕВА Л.Г.  
Влияние нутриционного статуса на прогноз пациентов,  
получающих лечение гемодиализом

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ШЕВЕЛЕВА М.А., КУЛИБАБА Т.Г.,  
СЛЕПЫХ Л.А., ХУДЯКОВА Н.В., СОЛОВЬЕВА О.М.  
Прогностическая значимость интервала QT  
у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии

ФОМИНА Н.В., ЕГОРОВА М.В., СМАКОТИНА С.А.,  
КВИТКОВА Л.В.  
Белок S100B, нейронспецифичная енолаза  
и когнитивная дисфункция у пациентов  
с хронической болезнью почек

ВАСИЛЬЕВА И.А., ГОЛУБЕВ Р.В., ВАСИЛЬЕВ А.Н.,  
СМИРНОВ А.В.  
Качество жизни больных с сахарным диабетом,  
находящихся на лечении гемодиализом

**LEADING ARTICLE**

9 SMIRNOV A.V., NATOCHIN Yu.V.  
Nephrology: fundamental and clinical

**REVIEWS AND LECTURES**

27 SETHI S., FERVENZA F.C.  
Standardized classification and reporting  
of glomerulonephritis

36 LIOZNOV D.A., DUNAEVA N.V., CHUNG N.H.,  
GORCHAKOVA O.V., ANTONOVA T.V.  
Chronic hepatitis C: modern condition  
of the problem

**ORIGINAL ARTICLES****Clinical investigations**

47 SHISHKIN A.N., KNIAZEVA A.I., GOLODOVA A.O.,  
VASILEVA G.V.  
Clinical evaluation of indicators of respiratory function  
in patients with stage 5 chronic kidney disease

53 MINEEV V.N., VTORNIKOVA N.I.  
Threshold sensitivity to sodium glutamate receptors  
(«umami taste») and glomerular filtration rate  
in bronchial asthma

59 KRUTKO D.M., MAZURENKO S.O., STAROSELKY K.G.,  
ERMOLAEVA L.G.  
The influence of nutritional status on the prognosis  
of patients receiving treatment with hemodialysis

65 RUMYANTSEV A.Sh., SHEVELEVA M.A., KULIBABA T.G.,  
SLEPYH L.A., HUDIAKOVA N.V., SOLOVYOVA O.M.  
Prognostic importance of the QT interval in patients  
with chronic kidney disease 5d stage

73 FOMINA N.V., EGOROVA M.V., SMAKOTINA S.A.,  
KVITKOVA L.V.  
S100B protein, neuron specific enolase and cognitive  
dysfunction in patients with chronic kidney disease

80 VASILIEVA I.A., GOLUBEV R.V., VASILYEV A.N.,  
SMIRNOV A.V.  
The quality of life in diabetic hemodialysis patients

<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b> <b>Экспериментальные исследования</b>	<b>ORIGINAL ARTICLES</b> <b>Experimental investigations</b>
ИВАНОВА Г.Т., ЛОБОВ Г.И., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов	88 IVANOVA G.T., LOBOV G.I., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M. Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons
<b>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО</b> <b>ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ</b> <b>ПО НЕФРОЛОГИИ</b>	<b>PROGRAM ON CONTINUOUS</b> <b>POSTGRADUATE EDUCATION</b> <b>ON NEPHROLOGY</b>
ЗВЕРЕВ Я.Ф., РЫКУНОВА А.Я. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме	96 ZVEREV Ya.F., RYKUNOVA A.Ya. Disorders of club filtration barrier as the cause of proteinuria in the nephrotic syndrome
СМИРНОВА Н.Н., ГАЛКИНА О.В., НОВИКОВА В.П., ПРОКОПЬЕВА Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии	112 SMIRNOWA N.N., GALKINA O.V., NOVIKOVA V.P., PROKOPYEVA N.E. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics
НЕВОРОТИН А.И., АВСИЕВИЧ А.И., СУХАНОВ И.М. Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 1	119 NEVOROTIN A.I., AWSIEWITSCH I.V., SUKHANOV I.M. Publication of a scientific article in for an English-language journal. Part 1
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	128 GUIDELINES FOR AUTHORS

© А.В. Смирнов, Ю.В. Наточин, 2019  
УДК 616.61

*А.В. Смирнов<sup>2,\*</sup>, Ю.В. Наточин<sup>1</sup>*

## НЕФРОЛОГИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ

<sup>1</sup>Лаборатория физиологии почки, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

В настоящее время фундаментальная нефрология включает в себя многие разделы смежных наук, дающих новый импульс к пониманию механизмов функционирования почки на молекулярном уровне. Авторы статьи подчеркивают, что в основе функций почек лежат молекулярные системы, включающие разнообразные рецепторы, котранспортеры, насосы и ионные каналы, которые в конечном итоге обеспечивают гомеостаз организма. Фундаментальная нефрология, представляющая собой синтез физиологии и молекулярных ОМИКС-исследований, позволяет врачу более глубоко вникать в сущность патологических процессов, проводить диагностику болезней почек на доклиническом уровне. Тесная взаимосвязь фундаментальной и клинической нефрологии обеспечивает не только трансляцию научных достижений в практику, но и способствует персонализации терапии.

**Ключевые слова:** фундаментальная нефрология, клиническая нефрология, патологический процесс, молекулярные ОМИКС-исследования, терапия

*A. V. Smirnov<sup>2,\*</sup>, Yu. V. Natochin<sup>1</sup>*

## NEPHROLOGY: FUNDAMENTAL AND CLINICAL

<sup>1</sup>Laboratory of Renal physiology I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, St-Petersburg, Russia, <sup>2</sup>Scientific Research Institute of Nephrology, Department of Propaedeutics of Internal diseases First Pavlov St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Currently, fundamental nephrology includes many sections of related sciences, giving a new way to understanding the mechanisms of kidney functioning at the molecular level. The authors of the article emphasize that the basis of kidney function comprises molecular systems, including a variety of receptors, cotransporters, pumps and ion channels, which ultimately provide the body's homeostasis. Fundamental nephrology, which is a synthesis of physiology and molecular OMIK-research, allows the doctor to more deeply delve into the essence of pathological processes, to diagnose kidney disease at the preclinical level. The close relationship between fundamental and clinical nephrology provides not only the translation of scientific advances into practice, but also contributes to the personification of therapy.

**Keywords:** fundamental nephrology, clinical nephrology, pathological process, molecular OMIK-research, therapy

Для цитирования: Смирнов А.В.\*, Наточин Ю.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая. Нефрология 2019; 23 (4): 9-26. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26

For citation: Smirnov A.V.\*, Natochin Yu.V. Nephrology: fundamental and clinical. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 9-26 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26

### ВВЕДЕНИЕ

Нефрология как самостоятельная дисциплина сформировалась во второй половине XX в. Выделилось направление клинической нефрологии [1, 2, 3], появились первые руководства, периодические издания [4, 5]. Проблемы нефрологии касаются широкого круга вопросов, включая строение почки, ее функции, развитие, регуляцию функций, фармакологию почек и т.п. Обычно в руководствах по нефрологии состояние каждого из этих разделов науки рассматривается в

отдельных главах [3, 4]. Очевидно, что в реальных условиях *in vivo* процессы, происходящие в почке, как и в ином органе живого существа, могут быть поняты при осмыслении их морфофункциональной организации, регуляции, действия на них физиологически активных веществ, фармакологических средств, молекулярной организации функций.

Понимание природы физиологических явлений в почке, неизбежно должно рассматриваться в тесной связи с состоянием организма, знанием их предыстории, выяснения возможных дисфункций работы почек, что будет естественным образом раскрываться в клинической нефрологии. Сказанное позволяет заключить, что нефрология как на-

\*Смирнов А.В., 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: (812)3386901; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

ука должна включать два раздела: фундаментальную нефрологию и клиническую нефрологию.

Фундаментальная нефрология представляет собой целостную систему знаний, включающую морфологию (анатомия, гистология, ультраструктура), эмбриологию, физиологию, биохимию, молекулярную биологию, иммунологию, фармакологию почек. В каждом из упомянутых разделов должны быть учтены проблемы развития, биологии, взаимозависимости при построении целостных систем. Принципиально важным является разграничение понятий 1) о процессах, лежащих в основе мочеобразования, и 2) о функциях почек в организме [6]. Это имеет особое значение для клинициста, поскольку симптомы находят выражение в дисфункциях почки, а их природа, понимание механизмов функции основаны на количественной оценке каждого из процессов, обуславливающих мочеобразование.

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НЕФРОЛОГИЯ

### *Вехи нефрологии*

Термин «нефрология» в медицинской литературе появился впервые, по-видимому, в середине XX в. [1, 4]. Следует в нескольких словах разграничить термины, казалось бы, близкие в их англоязычном выражении, но имеющие разные оттенки смыслового значения и используемые в нашей статье. Фундаментальный – *fundamentalis*, (лат. яз.), означает лежащий в основании [7], в английском языке – принцип, основной, существенный [8]. Фундаментальная нефрология включает формулирование ключевых представлений о структуре и функции почек на основе данных морфологии, физиологии, биохимии, генетики, иммунологии почек. Разное прочтение будут в строгом смысле слова иметь словосочетания – «основы нефрологии» и «основа нефрологии» – *Fundamental nephrology* и *Fundamentals nephrology*. На эти, казалось бы, малозаметные отличия следует обратить внимание. В первом случае речь идет о духе нефрологии, ее базовых принципах, во втором – о комплексе знаний, касающихся интеграции данных о почке в норме и патологии.

Четко обозначим проблему обсуждения – 1) накопление знаний о структуре, функции почек, болезнях почек и 2) формирование нефрологии как научной дисциплины. Если знания, касающиеся первой из упомянутых проблем, накапливались более двух тысячелетий, то возраст второй проблемы скромнее и насчитывает несколько десятилетий. Вехами в формировании нефрологии можно считать появление первых руководств, моногра-

фий, периодических изданий, научных обществ, в названии которых использовалось слово «нефрология». В некоторых случаях может быть названа точная дата, подчеркнем, речь идет не о книгах, посвященных различным аспектам деятельности почек и их болезней, а именно о нефрологии.

Первый конгресс Международного общества нефрологов состоялся во Франции, в Эвиане в 1960 г., второй – в Чехословакии, в Праге в 1963 г., третий – в 1966 г. в США, в Вашингтоне. Наша страна была представлена уже на II Международном конгрессе нефрологов, Европейских коллоквиумах по физиологии почек, в редколлегиях *Kidney Int.*, *Renal Failure* и др. В 60-е годы XX в. стали формироваться нефрологические общества в разных странах. Американское общество нефрологов было основано в 1966 г., его первое собрание состоялась 18–19 октября 1967 г. в Калифорнии, в Лос-Анджелесе. В СССР учредительное собрание Общества нефрологов прошло в декабре 1969 г. в Европейской гостинице, присутствовало 12 человек. Заседание проводил акад. АМН СССР Е.М. Тареев, представителями от Ленинграда были А.Я. Ярошевский и Ю.В. Наточин. Первый съезд нефрологов СССР состоялся в Минске с 1 по 4 октября 1974 г. под председательством Е.М. Тареева. В 1972 г. были изданы Основы нефрологии в 2 томах под редакцией Е.М. Тареева [3]. В этом руководстве имеются главы по основным разделам нефрологии: морфологии почек, физиологии почек, методам диагностики, классификации болезней почек, основным нозологическим формам и др. В числе первых руководств по нефрологии был том *Nephrology*, изданный под редакцией Амбурже и др. [4]. В книге представлены главы по анатомии, эмбриологии и физиологии почек, главные синдромы, болезни почек, их лечение, трансплантация.

Была разработана единая классификация структур почки [9], изданы руководства, в которых обобщены данные о функциях почек [10], болезнях почек [11, 12]. В нашей стране изданы руководства и монографии по различным аспектам изучения структуры, функции почек, клиники болезней почек [3, 13, 14], появились руководства по педиатрической нефрологии [15–19]. Появилось несколько периодических изданий журналов – «Нефрология», «Нефрология и диализ», «Клиническая нефрология».

Среди тех, кто интересуется проблемами нефрологии, несравненно больше занимающихся клинической, чем фундаментальной нефрологией. Безусловно, требуется развитие не только обеих сторон этой науки, но и очевидна взаимная польза такого союза. Для фундаментальной нефроло-

гии клиническая нефрология имеет важное значение в проверке верности ее выводов, она служит и источником новых вопросов. В свою очередь, клиническая нефрология использует достижения фундаментальной нефрологии, базовые знания для понимания патогенеза, дифференциальной диагностики, разработки новых лекарственных средств и методов обследования, глубокого проникновения в логику развития патологических процессов.

#### **Функции почек и механизм мочеобразования**

Дидактическое значение такого подхода в клинической физиологии почек – рассмотрение 1) функций почек и 2) процессов мочеобразования, предложенное нами почти полвека назад, имеет значение для лучшего понимания роли почек в организме и клинической нефрологии. Назначение почек в организме определяется выполняемыми ими функциями. Вспомним, что вскоре после применения гемодиализа стало ясно, что представление о почке только как об органе выделения ущемлено, у пациентов на диализе стали наблюдаться многие симптомы, обусловленные нарушениями из-за того, что не возмещаются некоторые функции почек помимо выделения конечных продуктов обмена веществ. Перечислим функции почек, чтобы охарактеризовать многогранность их роли в организме. Участие почек в осморегуляции обеспечивает стабилизацию важнейшего физико-химического параметра крови во имя поддержания постоянного объема каждой клетки. Волюморегулирующая функция почек лежит в основе сохранения объема крови и внеклеточной жидкости. Почки участвуют в регуляции концентрации каждого из ионов в сыворотке крови, поддержании кислотно-основного равновесия – рН крови, что обуславливает саму возможность функционирования клеток. Мало было известно об участии почек в обмене белков, липидов, углеводов в организме (метаболическая функция), а эта функция определяет роль почек в синтезе глюкозы, строгой проверки качества белков сыворотки крови. Инкреторная функция почек обуславливает секрецию эритропоэтина, ренина,

тромбопоэтического фактора, активных форм витамина D3 и многих гормонов. Экскреция конечных продуктов азотистого обмена, избытка углеводов, аминокислот, различных ионов хорошо известна. В основе осуществления этих функций почек лежат 4 процесса: гломерулярная фильтрация; канальцевая реабсорбция; канальцевая секреция; синтез веществ в структурах почки (табл. 1). Приведенное выше разграничение между функциями почек и процессами, лежащими в основе мочеобразования, позволяет подойти к проблеме компенсаторных возможностей, вовлечь иные функциональные системы для возмещения утраченных функций или повышения эффективности лечения.

Серьезной проблемой фундаментальной нефрологии является выяснение состояния организма пациента и его отражения в симптомах, в данных лабораторного или инструментального исследования. В интегральной оценке состояния пациента неопределимое значение принадлежит опыту и интуиции клинициста, существенное значение имеют не только данные анализа, но и их интерпретация. В повседневном анализе оценивается клиренс креатинина. Чаще всего ныне он стал не расчетной величиной, а определяемой по стандартной формуле, где ключевое значение имеет концентрация креатинина в сыворотке крови. При таком подходе следовало бы принимать во внимание повседневный рацион, степень развития мышечной массы у пациента и т.п. Приходится встречаться с грубейшими ошибками, когда представляют показатели клиренса креатинина в расчете на 70 кг массы тела и приводят значения 200–250 мл/мин. Очевидно, что такая величина клубочковой фильтрации не может быть, так как у человека кровоснабжение почки достигает исключительно высоких значений – 25 % крови, поступающей в минуту в аорту, а чтобы обеспечивать более высокий уровень клубочковой фильтрации, необходимо было бы изменить это соотношение. Подобный анализ может быть применен к другим стандартным методам обследования, а исключи-

Таблица 1 / Table 1

### **Функции, дисфункции почки и процессы мочеобразования** **Kidney functions, dysfunctions and urinary processes**

Функции	Дисфункции	Фильтрация	Реабсорбция	Секреция	Синтез
Осморегуляция	Гипоосмоляльность, гиперосмоляльность	+	+		
Волюморегуляция	Отеки	+	+		
Регуляция рН	Ацидоз, алкалоз	+	+	+	
Ионорегулирующая	Гипокалиемия, гиперкалиемия и др.	+	+	+	
Метаболическая	Дизметаболизм	+	+	+	+
Инкреторная	Гипертензия, анемия, остеопороз и др.				+
Экскреторная	Уремия	+	+	+	

Примечание. Объяснение в тексте.

тельное значение имеет истинное понимание принципов работы почки, ее полифункциональности.

Естественно, что фундаментальная наука является основой любого раздела естествознания и прикладных направлений науки. Эти проблемы были детально проанализированы ранее, и внимание было сосредоточено на достижениях сопредельных наук, которые определяют развитие нефрологии [19]. Помимо устоявшихся представлений в фундаментальной нефрологии важно коснуться тех сторон деятельности почек, которые требуют переосмысления. Фундаментальная нефрология предполагает и постановку новых задач, совместную их разработку физиологами с клиницистами и на этой основе более глубокое понимание процессов, происходящих и в почке, и в организме пациента в зависимости от клинической картины. Созданные физиологами и применяемые в клинике методы количественной оценки состояния почек, данные о нормальных величинах позволяют достаточно точно определить скорость гломерулярной фильтрации, величину почечного кровотока, значение реабсорбции или секреции веществ в почке. Имеющиеся подходы дают картину состояния иммунонефрологии, эндокринной функции почек. Количественные показатели касаются начального этапа мочеобразования, основанного на ультрафильтрации и результата (экскреция) как следствия реабсорбции и секреции веществ.

Фундаментальная нефрология дала клинической нефрологии возможность реальной количественной оценки процессов, лежащих в основе мочеобразования, проникновения в природу отклонения от нормы функций почки. Методы клиренса, техника биопсии позволили оценивать состояние почек при разных формах патологии, назначать лечение, адекватно характеризовать стадии болезни. Разработана система клинико-физиологического обследования, которая позволяет выявлять состояние и резервные возможности почек.

Фундаментальная нефрология – это преобразование установленных, обоснованных статических картин о роли каждого из процессов, обеспечивающих образование мочи, в динамическую картину реальной деятельности почек в организме здорового или больного человека. Новые данные показывают, что даже в условиях нормальных значений клубочковой фильтрации и величины диуреза системы регуляции могут менять объем и состав содержимого в одном из отделов нефрона, и тогда иное количество жидкости поступит в следующие отделы канальца. Если возрастет реабсорбция ионов Na в проксимальном сегменте нефрона и толстом вос-

ходящем отделе петли Генле, то иное количество ионов поступит в область macula densa, незамедлительно наступит реакция в виде усиления секреции ренина с известными последствиями. При стабильной гломерулярной фильтрации уменьшение реабсорбции Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> в толстом восходящем отделе петли Генле приведет при наличии в крови вазопрессина к увеличению реабсорбции осмотически свободной воды в сочетании с полиурией, несмотря на стабильность скорости клубочковой фильтрации. Увеличение в крови глюкагоноподобного пептида-1 [20] или окситоцина [21] вызывает снижение проксимальной реабсорбции, а от того и изменение функций дистального сегмента нефрона, в итоге – мочеотделения. Следовательно, внимание клинициста должно быть привлечено при оценке функционального состояния почек к базовым параметрам КФО, их возможной динамике, вызванной функциональным состоянием пациента или развивающимся патологическим процессом.

Рассмотрим некоторые сложные проблемы фундаментальной нефрологии, которые либо не ставились в литературе, либо не нашли ясного решения. Почка человека обеспечивает разные грани гомеостаза [22], в учебниках и общественном сознании почка относится к главным органам выделения. В почках человека в сутки ультрафильтрации в клубочках подвергается около 180 л жидкости, из которых реабсорбируется более 178 л, в норме выделяется менее 1,5–2 л мочи. В сосуды почек в сутки поступает более 1200 л крови, что составляет четверть минутного объема сердца. Следует ответить на фундаментальный вопрос, почему природа выбрала столь энергетически затратный способ работы почек, а не экскрецию ненужных веществ за счет секреторного аппарата клеток.

В новейшей литературе по нефрологии внимание сосредоточено на молекулярных механизмах функциональной активности почек и у здорового человека, и при разных формах патологии. Исследования с применением методов молекулярной биологии и молекулярной генетики существенно изменили облик современной науки, нефрологии в том числе. Уже несколько десятилетий разрабатывается молекулярная физиология почек, которая позволяет понять, каким образом осуществляется каждая из функций почек. В то же время все меньше стало выполняться работ с использованием системного подхода, с проникновением в суть тех функциональных преобразований, которые основаны на отдельных молекулярных процессах не только в клетках канальца, но того или иного сегмента нефрона и почки в целом.

Новые данные фундаментальной нефрологии позволяют пересмотреть значение отдельных сегментов нефрона и архитектуры почек. Стала ясна огромная роль проксимального сегмента нефрона, поскольку на смену существовавшим со второй половины XIX в. и в течение XX в. представлениям об облигатной реабсорбции жидкости в проксимальном сегменте нефрона человека, млекопитающих животных она оказалось регулируемой при участии глюкагоноподобного пептида-1, ангиотензина, окситоцина. Следствием регуляторного уменьшения проксимальной реабсорбции служит возрастание притока жидкости в дистальный сегмент нефрона и иные эффекты фармакологических средств на процесс мочеобразования.

Требует клинического осмысления проблема нового понятия, которое названо нами «функциональные петли нефрона». Хорошо известна роль петли Генле в осмотическом концентрировании мочи [12]. Имеется еще несколько функциональных петель в почке, возникающих, естественно, на иной структурной основе, которые играют важную роль в процессе мочеобразования. Состояние гломерулярной фильтрации определяется тем, как происходит реабсорбция  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в проксимальном канальце и восходящем отделе петли Генле, эти изменения воспринимаются рецепторами в области юкстагломерулярного аппарата каждого нефрона – клетками *macula densa* в момент прохождения жидкости, и это вызывает изменение скорости секреции ренина в данном клубочке. Применение лекарственных средств типа эксенатида и функционально подобных ему препаратов при лечении сахарного диабета 2-го типа вызывает уменьшение проксимальной реабсорбции, и меняется деятельность функциональной петли, включающей проксимальный сегмент нефрона и толстый восходящий отдел петли Генле. Естественно, эти процессы могут по-разному происходить в разных популяциях нефронов, тем более при разных формах патологии. Следует упомянуть о функциональной петле между толстым восходящим отделом дистального сегмента нефрона и собирательной трубкой. Ее клетки реагируют на десмопрессин, диклофенак, меняется реабсорбция  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , воды, что находит отражение в измененной секреции простагландинов, вовлечении аквапорина 2, что выявляется в эксцессах ночного энуреза у детей [23].

Большая трудность в работе клинициста-нефролога состоит в том, что в каждом из процессов, лежащих в основе мочеобразования, участвует много факторов регуляции, а надо найти ведущий именно у данного пациента, что затрудняет выбор

стратегии лечения, например, при гипертензии. Можно привести много примеров, которыми богата фундаментальная нефрология в ее тесной связи с клинической нефрологией. Среди функций почки важное значение имеет участие почек в метаболизме органических веществ в организме, например, в белковом обмене. Измененные белки, в отличие от здоровых, проходят гломерулярный фильтр, поступают в проксимальный извитой каналец, реабсорбируются его клетками, в них эти белки гидролизуются до аминокислот, дипептидов и возвращаются в кровь для построения новых белков. Эта функция почек сыграла неоценимую роль у жителей блокадного Ленинграда, когда был скудный рацион, голод, и в организме происходило уникальное явление перераспределения белков. Многие клетки подверглись апоптозу, разрушению, фрагменты измененных белков фильтровались в клубочках, в клетках проксимального канальца осуществлялся их гидролиз, а аминокислоты поступали в кровь и шли на восстановление клеток жизненно важных органов, прежде всего мозга и сердца. Судя по архивным данным, сменился и характер патологии почек в годы блокады. Эта же функция реализуется повседневно у здоровых и больных, но она в клинике может иначе отражаться и иметь иную симптоматику при парентеральном питании, перегрузке проксимального канальца фильтруемым белком.

Фундаментальная нефрология вводит нас в мир новых понятий, которые безусловно требуют совместимости с классическими представлениями о работе почек. Генотип человека установлен в химических терминах великих достижений XX в., каждый человек уникален, он обладает своим вариантом генотипа – фенотипом. На этой основе формируется морфологическая основа каждого человека, она обуславливает физико-химический матрикс для деятельности клеток, органов, систем человека, диктует условия проявления дисфункции при патологии у данного пациента. Эта матрица каждое мгновение формирует все новые узоры соотношения молекул регуляторов, влияющих на рецепторы, локализованные в плазматической мембране или в субструктурах клетки. Это мириады процессов, управление или понимание их организации у здорового, а тем более больного человека – необычайно сложная задача. Для проникновения в святая святых ее работы требуется глубокое исследование организации данной системы. Современное естествознание, современная физиология в обзорах, руководствах, многотомных учебниках дают возможность понять элементы осуществления функций отдельных систем: кровообращения, ды-

хания, пищеварения, выделения. Но это приводит к необходимости постановки более общих вопросов, на которые пока нет ответа и которые недавно поставлены. Их суть в том, как установлен стандарт основных физико-химических параметров у человека – стандарт температуры тела, осмоляльности жидкостей внутренней среды, концентрации каждого из ионов. Где в организме находится, как организован единый центр, обеспечивающий целостность организма, его «Я» [24]. Это позволило бы подойти к вопросу об отклонениях в условиях патологии, особенно при разных клинических состояниях, поиску путей восстановления, а быть может выбора оптимального варианта «нормы» для разных стадий болезни и у реконвалесцентов. В клинике нередко развивается без явных причин субфебрилитет, в чем механизм перестройки центра регуляции температуры тела?

В этой связи следует упомянуть о достижениях фундаментальной нефрологии последних десятилетий, когда были выявлены варианты подтипов рецепторов для одного и того же гормона. В частности, для основного регулятора объема выделяемой почкой мочи – вазопрессина – известны 3 подтипа рецепторов:  $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$ ,  $V_2$ . Все они представлены в плазматических мембранах клеток канальцев, но они могут быть стимулированы в люминальной или базолатеральной мембране, они расположены в разных отделах нефрона, они вовлекают в последующие реакции разные вторичные мессенджеры.  $V_2$ -рецепторы, регулируют проницаемость канальца для воды, усиливают реабсорбцию  $Na^+$ ,  $V_{1a}$ -рецепторы угнетают реабсорбцию  $Na^+$ ,  $V_{1b}$ -рецепторы стимулируют секрецию  $K^+$  и его выделение почкой.

Этим отнюдь не завершается перечень эффектов вазопрессина при участии тех же рецепторов этого гормона у человека и млекопитающих животных. Они участвуют в свертывании крови, влияя на концентрацию VIII фактора, вазопрессин обладает выраженным действием на поведение, эмоциональную сферу человека [25]. Не продолжая перечень влияния факторов регуляции, следует прийти к заключению об огромном значении особенностей фенотипа и сиюминутных, реализуемых каждое мгновение действий систем регуляции, палитра которых, наблюдаемая и непрестанно сменяемая их мозаика требует нового клинического мышления, нового подхода, и не подвластны шаблонам, стандартному пониманию.

Ключевой проблемой для нефрологии становится то, что стало именоваться трансляционной медициной. Данные фундаментальной нефроло-

гии должны становиться не фигурой речи, а способом диагностики или лечения [26, 27, 28]. Однако возникает зачастую ситуация, не допускающая однозначного механического ответа. Причин много, одна из них в существовании компенсаторных реакций, параллельных метаболических путях. Можно выразить сомнение, что ее быстро решит искусственный интеллект. Скорей предположить, что опыт клинициста, поможет при обследовании выявить трудно формализуемые микросимптомы и это приблизит к точному диагнозу, верному прогнозу и верной стратегии лечения.

### *Молекулярная нефрология в клинике*

В последние годы были разработаны методы анализа молекулярного состава биологических образцов (клетка, ткань, биологические жидкости – кровь, моча и пр.), экспресс-методы определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК. В их числе микроэррей-технология (микрочипирование ДНК, РНК), лазерная микродиссекция, MALDI-ToF; MSI–матрично-активированная лазерная десорбция – с времяпролетным анализом; визуализирующей масс-спектрометрией; спектроскопия ядерно-магнитного резонанса высокого разрешения, капиллярный электрофорез и др. [29]. Использование этих технологий с применением компьютерных программ обработки больших массивов данных, применение системного подхода с построением безмасштабных сетей взаимодействия [30] позволило перейти от исследования одного гена, РНК, белка, метаболита к интегральному изучению генома, транскриптома, протеома, метаболома, липидома. В литературе укоренился новый термин, объединяющий названные разделы (геномика, транскриптомика, протеомика и т.д.) как ОМИКС-исследования.

Уместно сделать отступление, касающееся общей методологии проведения таких исследований. При классическом подходе сначала созревает идея, формируется общая гипотеза и цель исследования, ставятся задачи исследования и формулируются частные гипотезы. В ОМИКС-исследованиях формируется только общая цель – извлечь наиболее полный набор данных (ассоциации генов, РНК, белков, метаболитов) при какой-либо патологии. Далее осуществляется компьютерная обработка данных в рамках системного подхода и полученные результаты подвергаются анализу. Такой путь напоминает обработку больших массивов разнородных данных в информатике, получивший название Data Mining. В литературе классический научный подход иногда называют таргетным (англ., target – мишень, адресный, целевой), а ОМИКС-

исследования именуется нетаргетными. Заметно сходство нетаргетного исследования с обследованием, о котором шла речь вначале, однако то, что дозволительно в экспериментальных исследованиях с применением индукции, вряд ли возможно в дедуктивных областях, к которым относится клиническая медицина, нефрология в частности.

*Геномика.* Настоящим прорывом в генетических исследованиях мультифакториальных заболеваний (в том числе в нефрологии) для выявления «генов предрасположенности» явилось создание на основе новых технологий метода полногеномного анализа ассоциаций (ПГАА) (Genome Wide Association Studies – GWAS). Суть метода ПГАА заключается в применении ДНК-биочипов (микроэррей-анализ) высокой плотности, которые позволяют осуществлять одновременно типирование тысячи и более SNP-сайтов. Полученные данные на популяции с конкретным заболеванием сравнивают с базой данных международного проекта *Нар Мар* (гаплоидная карта), содержащей сведения о распределении тысячи полиморфных сайтов – однонуклеотидных замен и карты гаплотипов – устойчивых сочетаний вариаций однонуклеотидного полиморфизма. В результате идентифицируются все возможные однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с изучаемой формой патологии [31, 32]. К реальным успехам применения ПГАА в нефрологии можно отнести ассоциацию гена *APOL1* с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) у афроамериканцев [33], гена *MUN9* с ФСГС, ВИЧ-ассоциированной нефропатией, с ТПН вследствие гипертензивной нефропатии [34, 35], трех генов ядерных пор (*NUP93*, *NUP205*, *XPO5*) со стероид-резистентными нефротическим синдромом [36]. С помощью ПГАА было выявлено наличие взаимосвязей между общим однонуклеотидным полиморфизмом в восходящей области гена уромодулина (*UMOD*) с состоянием экскреторной функции почек и артериальной гипертензией [37, 38]. Результаты ПГАА гена *UMOD* внесли значительный вклад в понимание механизмов вовлечения уромодулина (белка Тамма-Хорсфалла) в механизмы регуляции функции почечных канальцев, баланса натрия и артериального давления. Это может стать основой создания подходов к лечению артериальной гипертензии. В результате выполнения ПГАА у здоровых людей было установлено, что аллели гена *UMOD*, ассоциированные с низким содержанием белка Тамма-Хорсфалла в моче (*rs 12917707*, *rs 4293393*, *rs 13333226*), соотносятся с более высокими значениями скорости клубочковой филь-

трации [37, 38], что может объяснять вариацию ее величин у здоровых [39].

Успехи геномики при изучении болезней почек очевидно станут основой предсказательной нефрологии, когда наряду с клиническими данными (возраст, пол, анамнез и др.) и особенностями генотипа человека можно будет формировать группы риска пациентов в отношении патологии почек. Геномные исследования могут сыграть большую роль в определении нозологической принадлежности и в оценке течения и прогноза заболевания. Примером может служить гематология, где детекция аномальных генов является обязательным условием для постановки диагноза ряда гемобластозов. Выявление специфических транслокаций и мутаций имеет значение при анализе течения заболевания, его прогноза и в выборе терапии. Однако в нефрологии пока идет накопление материала для оценки перспектив реального применения геномики. Следует принять во внимание вариабельность генетического полиморфизма в разных популяциях. Выявленная ассоциация может быть связана не с самим геном-кандидатом, а с геном, который ответственен за синтез протеина, компенсирующего деятельность мутантного гена (эпистатическое взаимоотношение генов). Патогенез заболевания может быть обусловлен нарушением системы взаимодействий не одной, а нескольких генных сетей [31]. В связи с этим имеют перспективу постгеномные технологии, которые дают возможность оценивать результаты экспрессии генов на различных уровнях: матричные и другие РНК (транскриптомика), протеины и их посттрансляционные модификации (протеомика), метаболиты (метаболомика).

*Транскриптомика.* Суть транскриптомики заключается в инвентаризации РНК с помощью технологии микрочипов с последующим проведением высокопроизводительного секвенирования нуклеотидов [40]. Объектом для транскриптомики служат отдельные клетки или ткани. В нефрологии используются биоптаты почки. С этой целью создаются международные биобанки биологических образцов тканей (нефробиоптаты), биологических жидкостей (кровь, моча). В начале XXI века был создан Европейский банк ДНК (The Consortium of European Renal c DNA Bank). В США организована Северо-Американская многоцентровая сеть изучения нефротического синдрома (NEPTUNE). В этом банке хранятся нефробиоптаты от взрослых и детей с различными гломерулопатиями (БМИ, ФСГС, МН) для установления корреляций клинических и лабораторных показателей с данными транскриптомики [41]. Пока идет накопление мате-

риала, касающегося отдельных сторон патогенеза гломерулопатий. Так, при IgA-нефропатии определена роль одного из цитокинов активированного врожденного иммунитета в происхождении гематурии [42] и значения гиперактивации Wnt- $\beta$ -катенинового пути в патогенезе этой нефрологической патологии [43]. При волчаночном нефрите в результате индивидуализированного иммуноноиторинга транскриптома крови были установлены молекулярные сети, позволяющие стратифицировать пациентов на 7 групп [44]. У пациентов с АНЦА-ассоциированным олигоиммунным гломерулонефритом с полулуниями с помощью транскриптомного анализа биоптатов была выявлена гиперэкспрессия СС-хемокинового лиганда 18. Авторы полагают, что данная молекула может претендовать на роль биомаркера активности и рецидива болезни [45]. После накопления данных при исследовании образцов биоптатов биобанка при различных гломерулопатиях можно будет говорить о составлении цельной сети молекулярных взаимодействий (интерактом), что в свою очередь откроет перспективы для разработки таргетных препаратов.

Отдельный раздел транскриптомики связан с изучением микро-РНК (ми-РНК), которые участвуют в механизмах эпигенетической регуляции деятельности генов: их активации (экспрессии) или угнетении (репрессии). Ми-РНК вовлечены в регуляцию множества различных биологических процессов – пролиферацию, дифференциацию, апоптоз, канцерогенез [46, 47]. Для микро-РНК характерна специфическая экспрессия в разных тканях и клетках. Микро РНК: 146а; 886; 192; 194; 204; 215 и 216 являются для почек специфичными, а микро-РНК: 196 а/в; 10 а/в; 130; 146, 200а, 30а-е; 872; 21-высокоспецифичными [48]. Наиболее адекватным методом исследования ми-РНК является микроэРРэй-анализ, поскольку он позволяет выявить одновременно спектр ми-РНК в биологическом образце (моча, ткань почки, кровь) [49]. Экспрессия отдельных видов ми-РНК может определяться при помощи реакции амплификации (Real-time PCR-протокол). При остром повреждении почек (ОПП) описано более 50 различных ми-РНК [50]. Экскреция почкой ми-РНК-21 и ми-РНК-494 увеличивается в несколько раз на ранних стадиях ОПП еще до повышения уровня креатинина крови, что позволяет рассматривать их в качестве ранних маркеров этого состояния [51, 52]. С помощью ПГАА ми-РНК мононуклеаров периферической крови пациентов с IgA-нефропатией было установлено, что гиперэкспрессия ми-РНК 148 в В-лимфоцитах может быть ответственна за

процесс гликозилирования IgA1, который, как известно, является главным фактором в патогенезе нефропатии [53]. Мочевая экскреция ми-РНК 204, 431, 555 при IgA-нефропатии снижена, а ми-РНК 150 – значительно повышена по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Наибольшее диагностическое значение (чувствительность – 56 %, специфичность – 100 %) при IgA-нефропатии имеет уровень мочевой экскреции ми-РНК 204 [54]. Предварительные данные говорят о том, что уровень экспрессии некоторых ми-РНК (142-5p; 155) в нефробиоптатах трансплантата позволяет надежно предсказывать острую реакцию отторжения [37, 38].

*Протеомика.* Протеомика изучает белковый состав различных биологических сред, структурно-функциональные свойства белковых молекул. У пациентов с аутоиммунными первичными и вторичными гломерулопатиями исследуются кровь, моча и паренхима почки, полученная путем прижизненной нефробиопсии. В протеомном анализе используют методы обратно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления и высокого разрешения, масс-спектрометрию (MALDI/ионизация). Как правило, при проведении протеомного анализа используют комбинацию этих двух методов [57]. Основная цель протеомного анализа состоит в изучении биологических образцов (кровь, моча, ткань). После выявления белкового спектра, производится идентификация отдельных белков при сравнении с международными базами данных физико-химических свойств белков и структуры генома [57]. По результатам анализа могут быть отобраны наиболее характерные для данного патологического состояния белки-представители, которые далее могут использоваться как биомаркеры в клинической практике при иммунохимическом или иммуноферментном методах определения. Так, например, применена таргетная техника протеомного анализа с использованием аптамерной технологии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) различных стадий [40]. Было выделено 813 протеинов, из них 60 биомолекул могли претендовать на роль биомаркеров ХБП [58]. Интересно отметить, что два белка из 60 хорошо знакомы нефрологам – это цистатин-С и  $\beta$ 2-микроглобулин. Эти два белка используются в клинической практике для оценки функционального состояния почек, гломерулярной фильтрации и степени поражения проксимальных канальцев. Для определения их концентрации в биологических средах разработаны иммуноферментные методы, что значительно упрощает работу клинициста. Протеомика паренхимы почки, полученная с помощью нефробиопсии, позволяет

выявить изменения в белковом спектре при различных заболеваниях почек, что имеет большое дифференциально-диагностическое значение. Проведению собственного протеомного анализа предшествует лазерная микродиссекция, позволяющая исследовать гломерулы, тубулоинтерстиций. С помощью лазерной микродиссекции с последующей MALDI/ионизацией или SOMA-сканирования были дифференцированы такие гломерулопатии, как мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, AL-амилоидоз, криоглобулинемический, фибриллярный и иммунотактоидный гломерулонефриты [59, 60]. Протеомный анализ почек сыграл решающую роль в открытии M-типа рецептора фосфолипазы A2 (PLA2R) в качестве аутоантигена при идиопатической мембранозной нефропатии [61]. Данный рецептор регулирует эффекты фосфолипазы A2, вызывая активацию или торможение разнообразных биологических реакций [62].

При проведении протеомного анализа гломерулярного компартмента почечной паренхимы, выделенного с помощью лазерной микродиссекции с последующим применением масс-спектрометрии, была получена белковая фракция с множеством различных белков, которая при сравнении с базой данных белков человека была сведена к 18 возможным кандидатам на аутоантиген. Далее с помощью моноклональных антител и рекомбинантных белков был идентифицирован белок PLA2R [63]. Затем был осуществлен полногеномный поиск ассоциаций на европейской выборке пациентов с идиопатической МН. В результате были установлены две аллельные ассоциации: с HLA-DQA1 и с PLA2R [64]. Эти исследования позволили модифицировать наши представления о патогенезе МН. Полагают, что у генетически предрасположенных лиц, обладающих аллелью HLA-DQA1, может происходить изменение конформации (структуры) PLA2R под влиянием внешних неблагоприятных факторов (токсины, лекарственные средства, вирусы, бактерии), что приводит к появлению аутоантигенности PLA2R и обуславливает продукцию анти-PLA2R-аутоантител [62, 65]. Анти-PLA2R-аутоантитела обнаруживаются не менее чем у 70 % пациентов с идиопатической МН и могут служить для мониторинга активности заболевания, оценки эффективности терапии и прогноза [66]. Аутоантигенный статус пациентов с идиопатической мембранозной нефропатией в 30 % случаев оставался неизвестным вплоть до последнего времени, если не считать редкие неонатальные варианты МН обусловленного аутоантителами к подоцитарной нейтральной эндопептидазе (NEP, нефролизин) [62]. В 2014

году Tomas N.M. и соавт. [67] обследовали 15 пациентов с анти-PLA2R-негативным вариантом идиопатической МН. С помощью вестерн-блоттинга был выделен неизвестный гломерулярный белок с молекулярной массой 250 KDa. Далее с помощью масс-спектрометрии он был идентифицирован как домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A) [67]. Антитела к THSD7A, полученные от пациентов с идиопатической МН, при введении лабораторным мышам вызывали развитие типичного поражения клубочков [68]. Антитела к THSD7A выявляются у 10 % пациентов с идиопатической МН. Однако пока не существует серийно выпускаемых наборов для определения циркулирующих аутоантител к THSD7A [62].

Таким образом, протеомика почек, как раздел фундаментальной нефрологии, формирует для клинициста своеобразное «окно» в молекулярные механизмы патогенеза гломерулопатий. Протеомный анализ мочи имеет особенности, поскольку нативная моча содержит не только низко-, но и высокомолекулярные белки, а также микровезикулы (экзосомы) и апоптотические тельца, происходящие из различных отделов нефрона. В связи с этим образцы мочи требуют преданалитической подготовки: удаление крупномолекулярных протеинов (например, белка Тамма-Хорсфала) с помощью аффинной хроматографии, проведение ультрацентрифугирования в сахарозном градиенте плотности с целью изоляции экзосом и микрочастиц. Далее образец мочи подвергается фракционной фильтрации с целью получения двух фракций, содержащих белки с молекулярной массой более 4KDa (для исследования протеома) и менее 4KDa (для исследования пептидома и метаболома) [69]. Получение белковых фракций может осуществляться с применением различных методов (вестерн-блоттинг, капиллярный электрофорез и др.), а их идентификация устанавливается с помощью масс-спектрометрии [70]. M. Naubitz и соавт. (2005) при исследовании протеома мочи пациентов с первичными гломерулопатиями выделили 28 белков, которые позволили дифференцировать IgA-нефропатию и идиопатическую МН с чувствительностью 77 % и специфичностью 100 % [71]. Протеом мочи успешно использован для дифференциальной диагностики волчаночного нефрита, идиопатической МН, диабетической нефропатии и фокально-сегментарного гломерулосклероза [72].

Современные клинические представления о дисфункции почек были обобщены в наднозологическом понятии хронической болезни почек (ХБП) [73]. Для ее диагностики используют такие

показатели, как альбуминурия, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), который отражает выраженность дисфункции почек. Однако СКФ позволяет лишь приближенно оценивать дисфункцию почек. Альбуминурия может отсутствовать, несмотря на персистирующую прогрессию гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза, морфологического субстрата терминальной почечной недостаточности [74]. В связи с этим были предприняты попытки оценить протеом мочи с целью более точной и ранней диагностики ХБП. Классическим в этом отношении стало исследование D.M. Good и соавт. (2010), которые выполнили протеомный анализ мочи с применением капиллярного электрофореза и масс-спектрометрии у 273 пациентов с ХБП различной этиологии в сравнении с протеомом мочи 379 здоровых людей [75]. Идентификацию белков спектра осуществляли, сравнивая результаты со сведениями из международной базы данных (Structured Query Language data base), включающей 5010 образцов протеинов с молекулярной массой от 800 до 1700 Da из мочи 3600 человек. В результате было идентифицировано 273 белка, которые с высокой достоверностью позволяли дифференцировать пациентов с ХБП от контрольной группы здоровых лиц. Данное исследование легло в основу создания классификатора белков протеома мочи при ХБП (СКД273-классификатор). В последующих исследованиях было установлено, что данный классификатор СКД273 на ранних стадиях ХБП (СКФ=70–80 мм/мин/1,73) значительно лучше, чем альбуминурия, характеризует повреждение почечной паренхимы [76] и может быть использован для дифференциации отдельных нозологических форм гломерулопатий (МН, ФСГС, IgA-нефропатия, БМИ, СКВ, диабетическая нефропатия, васкулиты) [77].

Протеомный анализ мочи, который дает результаты высокой надежности и достоверности, иногда называют «жидкостной биопсией». Конечно, протеомика мочи не сможет отменить нефробиопсию в ближайшем будущем, но при уже установленном морфологическом диагнозе позволит осуществлять динамическое наблюдение за процессами, происходящими в ткани почек – активностью воспалительного процесса, фиброзированием; позволит вовремя диагностировать обострение или вхождение пациента в ремиссию [78]. Протеомный анализ позволяет также выделить среди общего белкового спектра тех представителей, которые в наибольшей степени характерны для той или иной патологии, стадии патологического процесса, развития фиброзирования (биомаркеры). Для этих протеинов создаются бо-

лее простые методы их определения (иммуноферментные или иммунохимические), которые удобны для применения в клинике у постели пациента. В настоящее время существует большое число таких биомаркеров (NGAL, KIM-1, NAG, LFABP, ИЛ-18 и мн. др.), которые доказали эффективность при диагностике ранних стадий острого [79, 80] и хронического [81, 82] повреждения почек.

*Метаболомика.* Последовательность ОМИКС-исследований в молекулярной нефрологии завершает метаболомика. Метаболизм тесно связан с фенотипом [83] и способен адекватно отражать функционирование отдельных органов и организма в целом, реагировать на влияние внешней среды (диета, токсины, лекарства и др.). Идея использовать особенности метаболического профиля для диагностики различных болезней была предложена Л. Полингом еще в 1971 году. Проанализировав выдыхаемый воздух методом газовой хроматографии при различных заболеваниях, они выявили более 200 различных химических субстанций органической природы [84]. Термин метаболом или метаболический профиль означает совокупность веществ с низкой молекулярной массой (<1500Da), являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ, которые могут быть идентифицированы в отдельных клетках, тканях или биологических жидкостях (кровь, моча, спинномозговая жидкость) [85]. В настоящее время создана база данных метаболома человека, которая включает более 100 000 метаболитов различного происхождения (ткани, биожидкости, клетки) и спектра с референсными значениями их концентраций [86, 87]. Аналитическая платформа метаболических исследований – это жидкостная хроматография, масс-спектрометрия или спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия) [88, 89]. Смысл современной метаболомики заключается в том, что в каком бы звене цепи геном-транскриптом-протеом не произошли изменения, они не могут не сказаться на интенсивности метаболических процессов в клетке, тканях, органе, организме. К генетически предопределенным факторам следует добавить воздействие внешней среды (диета, лекарства, токсины) и патологические состояния, такие как ишемически/реперфузионное повреждение, воспаление (микробное, иммунное, вследствие воздействия самих метаболитов, например, мочевой кислоты при подагре), дегенеративные изменения (атеросклероз, гликированные продукты, свободные радикалы, фиброзирование, апоптоз). Эти процессы касаются и нефрологической клиники – ишемия/

реперфузия при остром повреждении почек, ишемия почки при атеросклерозе почечной артерии, ишемия тубулоинтерстиция при гломерулосклерозе, аутоиммунное воспаление при гломерулопатиях и тубулоинтерстициальных нефритах, фиброзирование и склерозирование при ХБП и формировании терминальной почечной недостаточности. Можно предположить, что при перечисленных процессах метаболизм почки может нарушаться, что в конечном счете скажется на обмене веществ организма. При изучении метаболома мочи при IgA-нефропатии были выявлены пять летучих метаболитов (тартроновая кислота, карбаминовая кислота, сульфид-амил-метил-гидроксил-азид, бензэтанамин, пентафлюорофенил-метилен) в более высокой концентрации по сравнению с метаболомом мочи у пациентов с мембранопротрофиеративным гломерулонефритом [90]. В некоторых исследованиях были идентифицированы метаболиты в моче, которые коррелировали с протеинурией, причем наибольшие изменения были связаны с тяжестью течения заболевания, отмечались в метаболическом пути фенилаланина [91]. Своеобразие метаболического профиля биологической среды при патологии находит отражение в характерной «метаболической подписи» в моче, она выявлена при IgA-нефропатии, идиопатической МН [92] и в плазме крови при волчаночном нефрите [93, 94].

### КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

Фундаментальная и клиническая нефрология взаимно формируют общие представления и единый подход к оценке происходящих в организме человека патологических процессов. Фундаментальная нефрология позволяет познать сущность болезни, вскрыть базовые законы ее возникновения и развития, лежит в основе теоретических представлений, которые у постели пациента укладываются в дедуктивные рассуждения о природе субъективных и объективных (физикальных, лабораторных, инструментальных) симптомов. Не случайно термин «симптом» (symptom, греч.) означает совпадение. Внешнее, наблюдаемое или регистрируемое, при осмыслении врачом должно «совпасть» с внутренним (структурой, функцией, в итоге патогенезом), составляющим суть симптома, в его современном понимании. Субстрат подавляющего числа нефрологических симптомов (как субъективных, так и объективных) представлен той или иной дисфункцией (парциальной, органной или организменной): артериальная гипертензия, отеки, повышение концентрации креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации, глюкозурия при нормальном

уровне глюкозы в крови, полиурия, никтурия и т.д. Часть симптомов представлена морфологическим субстратом: микрогематурия, альбуминурия (протеинурия), увеличение размеров почек, выявленных при ультразвуковом исследовании (нефросарка при нефротическом синдроме), и др.

От анализа симптома и формирования обоснованного предположения о его субстрате (семиологическая дифференциальная диагностика) клиницист переходит к выделению комплекса симптомов на основании их патогенетической связи, совокупности (синдром), к диагностике конкретной нозологической единицы (болезни) среди нескольких, которые могут существовать в рамках данного синдрома (нозологическая дифференциальная диагностика). Как известно, такой путь диагностики носит название «от симптома к синдрому, и от него к диагнозу» и представляет собой классический научно-исследовательский метод работы клинициста у постели больного. В России он был сформулирован и введен в практику С.П. Боткиным в конце XIX века [95], а за рубежом в начале XX века У. Ослером. Задача статьи не только раскрыть клиничко-физиологический метод диагностики по С.П. Боткину, но и показать неразрывную связь клинической и фундаментальной нефрологии, продемонстрировать необходимость этой кооперации при исследовании пациента для постановки диагноза у данного пациента. С нашей точки зрения, назрела острая потребность в широком применении подобного подхода, так как в последние годы при обучении специалистов (студентов) в практическом здравоохранении все энергичнее декларируется принцип всестороннего обследования пациента при постановке диагноза, а не сочетания с исследованием. Обследование – это инспектирование объекта, тестирование организма пациента с надеждой, что будут выявлены специфические черты, признаки чего-то, что позволит поставить диагноз.

В итоге возникает субъективная убежденность врача и организаторов здравоохранения в том, что «диагноз ставит» компьютерная томография, биопсия почки, лабораторные данные и др. Напротив, истинное, глубокое исследование всегда лежит в основе организованного с определенного целью и целенаправленного познания. Постановка диагноза определяется клинической симптоматикой, ее анализом, связью с предполагаемым субстратом (морфологическим или дисфункциональным), что обуславливает назначение дальнейших методов обследования (лабораторных и инструментальных). Таким образом, применение методов исследования, включая самые совре-

менные и технически сложные, определяется не столько схемами, стандартами или протоколами, а мыслью, идеей, гипотезой врача-клинициста-исследователя на базе фундаментальной науки. В основе такой научно-исследовательской деятельности врача-нефролога, конечно, лежат материалы, положения, достижения и теории фундаментальной нефрологии. Изложенный способ клинической диагностики, методология работы клинициста, составляют основу его клинического мышления в сочетании с интуицией, к этому за годы работы прибавляется практический опыт. Резким контрастом к вышеизложенным подходам служит метод диагностики по набору симптомов, по аналогии с уже виденным или по образцу наставлений (учебник, стандарт, протокол), по жестким данным наиболее современных и «специфичных» методов исследования (которых, как правило, не оказывается в данный момент в конкретном лечебном учреждении. «А вот, если бы они имелись, тогда-то...», – сетуют клиницисты).

Однако никакие, даже новейшие, методы исследования (о которых речь впереди) не заменяет глубокой мысли, последовательной логики Врача. Выдающийся клиницист Г.И. Сокольский, говоря о системе клинического мышления, еще в первой трети XIX века писал: «Способ изучения медицины не должен различаться от способа изучения других естественных наук... Каждая наука имеет только свои материалы (содержания), но способ рассматривания оных совершается по тем же законам разума, кои общи каждой голове, хотя и не в равной степени» [96]. Клиницист-нефролог в повседневной деятельности не открывает новых болезней, не устанавливает доселе неизвестных механизмов ее развития и тем не менее, применяя методологию научного исследования, всегда отвечает не только на вопрос «что это?», но и на вопросы «как и почему?», «почему так, а не иначе?». О таком истинно фундаментальном подходе говорили, писали А. Эйнштейн в 1929 г. [97] и Л.А. Орбели в 1956 г. [98] Ответы на последние вопросы позволяют клиницисту преобразовывать абстрактное понятие «болезнь» в индивидуальный подход, привести его в соответствие с особенностями данного конкретного пациента с учетом возраста, пола, наследственности, перенесенных болезней, реактивности организма, сопутствующих заболеваний и т.д. Очевидно, что выполнить эту задачу, не обладая определенной суммой знаний фундаментальной нефрологии, невозможно и, напротив, применение знаний фундаментальной науки к конкретному пациенту наполняет работу клинициста

творчеством, делает ее успешной, приносящей удовлетворение, пользу пациенту и обеспечивает профилактику профессионального «выгорания». «Ядром клинического мышления является способность к мысленному построению синтетической и динамической картины болезни, к переходу от восприятия явлений заболевания к воссозданию ее «внутреннего» течения, патогенеза. Развитие «умственного видения», умение включить любой симптом в логическую цепь своих рассуждений – важнейшее качество клинициста» [99].

В научно-популярной литературе и в художественных произведениях часто касаются темы медицины, науки и искусства. Зачастую высказываются мнения прямо противоположные, но большинство соглашается с представлением о том, что медицина – это «искусство, основанное на науке» [100]. При этом под «искусством» чаще всего понимается мастерство и ремесло (в лучшем смысле этого слова), что бесспорно для большинства «хирургических» специальностей. Однако практически никто не говорит об «искусстве мышления» у постели пациента. Можно предполагать, что «мышление» автоматически включается в понятие научной медицины, но удивительно то, что фундаментальный подход при этом связывают с достижениями в тех областях, которые служат клинике, обеспечивая обследование пациента (молекулярная биология, физиология, компьютерные технологии и мн. др.), т.е. выступают лишь в роли инструмента научно-исследовательской деятельности врача у постели пациента.

Распространенным является мнение, что современная медицина «вышла за пределы формальной диагностики, на которую опирались предыдущие столетия, и больше не гадают по косвенным признакам о причинах заболевания – теперь они выявляются напрямую!!» [101]. Эта цитата приведена не с целью полемики с автором, а потому, что она отражает мнение многих современных врачей и организаторов здравоохранения. Постараемся разобраться в проблеме вдумчиво. Дело в том, что как во времена М.Я. Мудрова, Г.И. Сокольского, Г.И. Захарьина, С.П. Боткина, Е.М. Тареева и других выдающихся клиницистов, так и в современной практике никто не «гадал по косвенным признакам о причинах заболевания». Диагноз болезни устанавливался по совокупности субъективных и объективных симптомов, увязанных в единую и логически непротиворечивую систему на основе тех фундаментальных механизмов понимания патологического процесса, его патогенеза, которые существовали в то время. Уровень теоретического

знания и понимания болезни (патологического процесса) определял и нозологические критерии. В нефрологии недалекого прошлого до внедрения в клинику прижизненной нефробиопсии (конец 50-х, начало 60-х годов XX столетия) представление о нефритах, их классификация и нозологические критерии базировалось на клинической картине болезни: острый, подострый или злокачественный и хронический нефриты. Морфология патологического процесса не включалась в нозологические критерии, т.к. могла быть проанализирована только при аутопсии. Тем не менее клиницист E. Volhard и патолог T. Fahr на основании изучения аутопсийных биоптатов почки создали классификацию, которая включала нефриты, нефрозы и нефросклероз почек [102]. Термин «нефроз» E. Volhard и T. Fahr заимствовали из более ранней работы E. Muller (1905), который, в свою очередь, предложил его взамен термина «паренхиматозный нефрит» (предложенный Р. Вирховым (Virchow R., 1863) для характеристики «невоспалительного, неэкссудативного» процесса в паренхиме почки [103].

В клинике в то время чаще употребляли термин «липидный нефроз» (как синоним нефроза), впервые предложенный F. Munk в 1913 году на основании того, что в моче пациентов с липидным нефрозом находили в значительном количестве жировые тельца [103]. Термин «гломерулонефрит» предложил еще в 1872 Klebs T., но он использовался значительно реже, чем термин «нефрит». Полагали (и не без оснований), что патологический процесс охватывает не только клубочек, но и межпочечную ткань [103]. Термин «нефроз» связывали с первичным поражением канальцев, а не клубочков. В наши дни, как известно, в клинике

используется термин «нефротический синдром», который в отличие от нефроза подразумевает первичное повреждение клубочка (подоцитопатии – болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия) с вторичными изменениями канальцев. В доантибиотиковую эру в общей структуре болезней почек преобладал постстрептококковый нефрит (гломерулонефрит), который протекал тяжело с выраженными отеками, в том числе головного мозга и легких. Доминировала концепция, что стрептококк является единственным этиологическим фактором гломерулонефрита, а хронический гломерулонефрит всегда является исходом острого, который своевременно не был диагностирован. Не имея возможности прижизненной морфологической диагностики, использовались клинические критерии, которые, как казалось в то время, были способны отразить индивидуальные особенности в течении гломерулонефрита как цельной и единой патологии. Так появилась классификация, подразделяющая хронический гломерулонефрит на латентный, нефротический, гипертонический, гематурический, гипертонически-нефротический и др., которые трактовались как формы единой нозологической единицы – гломерулонефрита [104]. Удивительно, что и в наше время подобные диагнозы еще встречаются в нефрологических отделениях, и пациенты получают небезопасную терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, которую назначают, по сути, на основании нозологических критериев середины XX века.

Со времени широкого внедрения прижизненной нефробиопсии нозологические критерии гломерулонефрита стали морфологическими. В настоящее

Таблица 2 / Table 2

### Пролиферативные и непролиферативные морфологические формы гломерулопатий Proliferative and non-proliferative morphological forms of glomerulopathy

Тип гломерулопатии	Морфологические формы гломерулонефрита	
	Пролиферативные (гломерулонефриты)	Непролиферативные (гломерулопатии, нефропатии)
Первичные (идиопатические)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgA-гломерулонефрит</li> <li>• Мембранопролиферативный гломерулонефрит</li> <li>• Анти-ГБМ-нефрит* (синдром Гудпасчера)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь минимальных изменений</li> <li>• Фокально-сегментарный гломерулосклероз</li> <li>• Мембранозная нефропатия</li> <li>• Наследственные варианты нефротического синдрома (мутации генов протеинов щелевидной диафрагмы)</li> <li>• Синдром Альпорта</li> <li>• Болезнь тонкой базальной мембраны</li> <li>• Болезнь Фабри</li> </ul>
Вторичные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постинфекционные гломерулонефриты**</li> <li>• Волчаночный нефрит</li> <li>• Системные васкулиты мелких сосудов***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амилоидоз</li> <li>• Болезнь отложения легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов</li> <li>• Диабетическая нефропатия</li> <li>• Медикаментозная мембранозная нефропатия</li> </ul>

Примечание. \* – гломерулонефрит, обусловленный аутоантителами к антигену гломерулярно-базальной мембраны; \*\* – включая постстрептококковый гломерулонефрит; \*\*\* – обусловленные иммунными комплексами (криоглобулины, опухолевые антигены, ревматоидный артрит и др.), антителами к цитоплазме нейтрофилов (синдром Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Чарджа-Штросса).

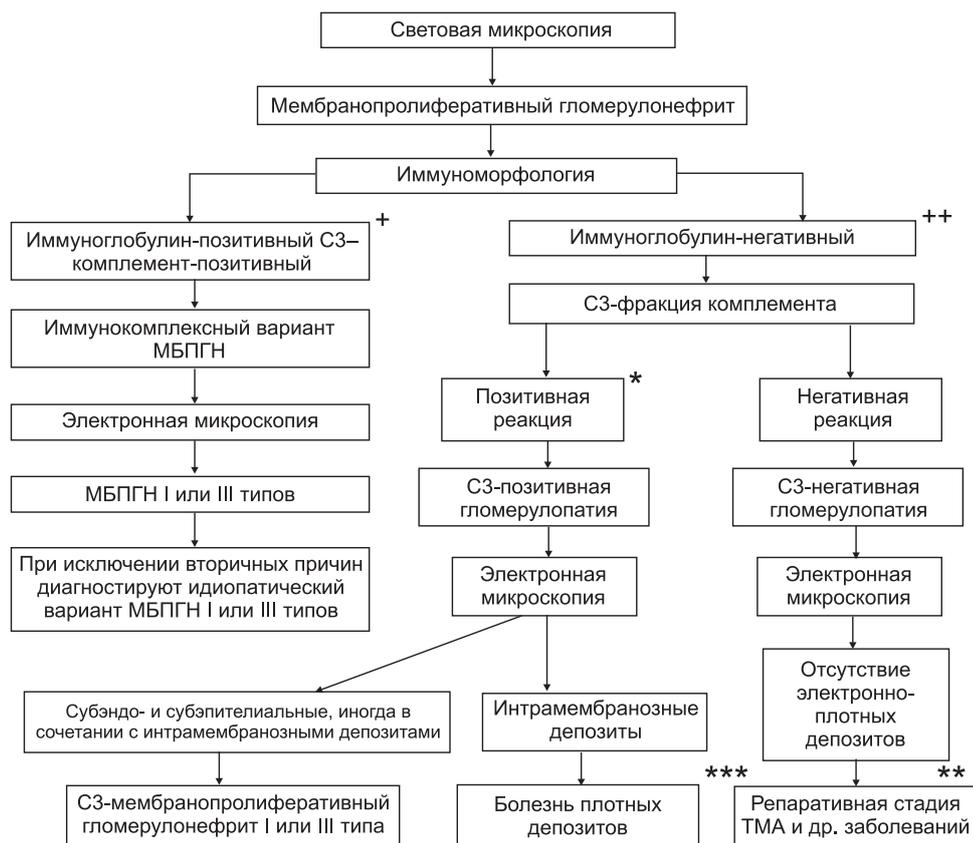


Рис. 1. Иммуноморфологическая дифференциальная диагностика мембранопролиферативного гломерулонефрита (МБПГН)

Figure 1. Immunomorphological differential diagnosis of membrane-proliferative glomerulonephritis

Примечание: + Состав иммуноглобулинов различный и в определенной степени зависит от этиологии основного заболевания. Наряду с С3-фракцией могут выявляться С1q-, С2-, С4-фракции, определенно свидетельствующие о классическом пути активации комплемента; ++ Могут выявляться следовые количества иммуноглобулинов (2+), обычно в зонах склероза, не имеющие диагностического значения; \* Присутствует только С3-фракция, фракции С1q, С2, С4 не выявляются (альтернативный путь активации комплемента); \*\* Репаративная фаза может имитировать МБПГН; \*\*\* Термин «болезнь плотных депозитов» является предпочтительным. Не рекомендуется употреблять термин «МБПГН II типа».

время выделяют пролиферативные и непролиферативные варианты гломерулонефрита (табл. 2).

Первые характеризуются выраженной экссудацией и пролиферацией в клубочке (лейкоциты, макрофаги, лимфоциты, резидентные клетки клубочка), а при непролиферативных вариантах воспалительные признаки в гломерулах отсутствуют, что объясняется тем, что иммунный процесс локализуется снаружи от базальной гломерулярной мембраны в субподоцитарном пространстве, в связи с чем провоспалительные цитокины и хемокины не имеют доступа к резидентным клеткам клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты) и не в состоянии обеспечить хемотаксис лейкоцитов. Таким образом, единая, как казалось ранее, болезнь в виде хронического гломерулонефрита распалась на несколько форм нозологии. Проллиферативные варианты гломерулонефрита могут клинически проявлять себя в острой, хронической форме или приобретать быстро прогрессирующее течение, если пролиферация выходит за пределы капилляров и вовлекает эпителий капсулы Боумена с образованием так называемых полулуний. Непролиферативные варианты гломерулонефрита клинически презентуются нефритическим синдромом вследствие структурных изменений подоцитов, ножковые отростки которых со щелевидной диафрагмой между ними в норме являются преградой для про-

никновения белка в мочевое пространство. Несмотря на то, что современные нозологические критерии гломерулонефрита стали морфологическими, клинические симптомы гломерулярной патологии и сама клиническая диагностика никуда не исчезли, просто симптомы получили детальную морфологическую интерпретацию. Более того, представления о морфопатогенезе пролиферативных вариантов гломерулонефрита позволили сгруппировать симптомы в синдромы – острый нефритический, быстро прогрессирующий нефритический и хронический нефритический синдромы, которые ранее принимались за нозологические единицы. Данный подход отражен в международной классификации болезней 10 пересмотра. Методы иммунофлюоресценции и иммуногистохимии с использованием моноклональных антител к различным классам иммуноглобулинов, их тяжелым и легким цепям, а также к отдельным фракциям комплемента (С1q, С3; С4d и др.) позволили нефрологам глубже проникнуть в патогенез пролиферативных гломерулопатий. Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, который до этого считался патогенетически единым нозологическим вариантом, распался на иммунокомплексный (иммуноглобулин- и С3-комплемент-положительный вариант), на гломерулонефрит, обусловленный активацией альтернативного пути комплемента (иммуноглобулин-



Рис. 2. Классификация пролиферативного гломерулонефрита.  
Figure 2. Classification of proliferative glomerulonephritis

негативный, С3-комплемент позитивный) и на неиммунный вариант, при котором отсутствуют отложения иммуноглобулинов и фракций комплемента и который отмечается в исходе такого заболевания, как тромботическая микроангиопатия (рис. 1) [105].

В ходе накопления клинического материала становилось все очевиднее, что морфологические признаки того или иного варианта пролиферативного гломерулонефрита являются результирующими разных патогенетических механизмов и с этой точки зрения исполняют лишь роль паттерна, своеобразного «морфологического синдрома». В литературе появились предложения классифицировать пролиферативные варианты гломерулонефрита не только по морфологии (паттерну повреждения), но и в соответствии с ведущим иммунным механизмом, а также отражать в диагнозе степень выраженности морфологических изменений, хронизацию процесса и указывать дополнительные данные, которые могут оказывать влияние на клинику заболевания (поражение канальцев, тубулоинтерстиция, капилляров) (рис. 2) [106].

Сейчас трудно сказать, насколько приемлемой и востребованной в практической работе окажется данная классификация, но примечателен сам факт динамики клинических представлений в соответствии с новыми данными фундаментальной нефрологии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шик О. *Нефрология практического врача*. Гос. изд-во мед. лит., Прага, 1967, 341 с. [Shik O. *Nephrology practical doctor*. State Publishing House of Medical Literature, Prague, 1967, 341 p. (In Russ.)]
2. Виктор З. *Клиническая нефрология*. Польское государственное медицинское издательство, Варшава, 1968, 344 с. [Victor Z. *Clinical nephrology*. Polish state medical publishing house, Warsaw, 1968, 344 p. (In Russ.)]
3. Тареев ЕМ. *Основы нефрологии. В 2-х томах*. Медицина, М., 1972, 944 с. [Tareev EM. *Fundamentals of Nephrology. In 2 volumes*. Medicine, M., 1972, 944 p. (In Russ.)]
4. Hamburger J, Crosnier J, Grünfeld JP. *Nephrology*. Wiley-Frammarion, New York, 1979, 1393 p.
5. Пелешук АП. *Практическая нефрология*. Здоров'я, Киев, 1973, 384 с. [Peleschuk AP. *Practical nephrology*. Healthy, Kiev, 1973, 384 p. (In Russ.)]
6. Наточин ЮВ. *Основы физиологии почки*. Медицина, Л., 1982, 208 с. [Natochin YuV. *Basics of kidney physiology*. Medicine, L., 1982, 208 p. (In Russ.)]
7. Дворецкий ИХ. *Латино-русский словарь*. Русский язык, М., 1986, 840 с. [Dvoretzkiy IKh. *Latin-Russian dictionary*. Russian language, M., 1986, 840 p. (In Russ.)]
8. Гальперин ИР. *Большой англо-русский словарь в 2-х томах*. Советская энциклопедия, М., 1972. Том 1, 823 с. [Halperin IR. *Large English-Russian dictionary in 2 volumes*. Soviet Encyclopedia, M., 1972. Volume 1, 823 p. (In Russ.)]
9. Kriz W, Bankir L, Bulger RE et al. A standart nomenclature for structures of the kidney. *Kidney Int* 1988;33(1):1-7
10. Smith HW. *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. Oxford Univ. Press, New York, 1951, 1049 p.
11. Brenner B (Ed.). *Brenner & Rector's. The Kidney*. 8 ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008 p.
12. Alpern RJ, Hebert SC (Eds.). *Seldin and Geibisch's. The Kidney. Physiology and pathophysiology*. Elsevier, Academic Press, Amsterdam, 2008, 1427 p.
13. Рябов СИ. *Нефрология*. СпецЛит, СПб, 2000, 672 с.

- [Ryabov SI. *Nephrology*. SpecLit, St. Petersburg, 2000, 672 p. (In Russ.)]
14. Шулутоко БИ. *Нефрология*. Ренкор, СПб, 2002, 780 с. [Shulutko BI. *Nephrology*. Rencore, St. Petersburg, 2002, 780 p. (In Russ.)]
15. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша, СПб, 2008, 600 с. [Papaian AV, Savenkova ND. *Clinical nephrology of childhood*. Levsha, St. Petersburg, 2008, 600 p. (In Russ.)]
16. Папаян АВ, Стяжкина ИС. *Неонатальная нефрология*. Руководство. Питер, СПб, 2002, 238 с. [Papaian AV, Styzkynna IP. *Neonatal nephrology*. Guide. Peter, St. Petersburg, 2002, 238 p. (In Russ.)]
17. Эрман МВ. *Нефрология детского возраста: руководство для врачей*. 2 изд. СпецЛит, СПб, 2010, 683 с. [Erman MV. *Nephrology of childhood: a guide for doctors*. 2nd ed. SpecLit, St. Petersburg, 2010, 683 p. (In Russ.)]
18. Игнатова МС. *Детская нефрология. Руководство для врачей*. 3-изд. МИА, М., 2011, 696 с. [Ignatov MS. *Pediatric nephrology. A guide for doctors*. 3rd ed. MIA, M., 2011, 696 p. (In Russ.)]
19. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):09-21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21 [Natochin YuV. *Nephrology and Fundamental science. Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9-21. (In Russ.)]
20. Kutina AV, Golosova DV, Marina AS et al. Role of Vasopressin in the Regulation of Renal Sodium Excretion: Interaction with Glucagon-Like Peptide-1. *J Neuroendocrinol* 2016;28(4). doi: 10.1111/jne.12367
21. Наточин ЮВ, Голосова ДВ, Шахматова ЕИ. Новая функциональная роль окситоцина – участие в осморегуляции. *Доклады Академии наук* 2018;479(6):712-715 [Natochin YuV, Golosov DV, Shakhmatova EI. New functional role of oxytocin – participation in osmoregulation. *Reports of the Academy of Sciences* 2018;479(6):712-715. (In Russ.)]
22. Наточин ЮВ. Гомеостаз. *Успехи физиол. наук* 2017;48(4):3-15 [Natochin YuV. Homeostasis. *Successes fiziol. sciences* 2017;48(4):3-15. (In Russ.)]
23. Natochin YuV, Kuznetsova AA. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. *Pediatr Nephrol* 2000;14:42-47
24. Наточин ЮВ. Целостность. *Журн. высш. нерв. деятельности* 2018;68(6):775-787 [Natochin YuV. Integrity. *Journal higher nerve activities* 2018;68(6):775-787. (In Russ.)]
25. Шейман Дж. *Патофизиология почки*. Пер. с англ. Бином, М., 2019, 206 с. [Sheiman J. *Pathophysiology of the kidney*. Transl. from English. Binom, M., 2019, 206 p. (In Russ.)]
26. Мухин НА. *Нефрология: неотложные состояния*. Эксмо, М., 2001, 288 с. [Mukhin NA. *Nephrology: emergency conditions*. Eksmo, M., 2001, 288 p. (In Russ.)]
27. Эмануэль ВЛ. *Лабораторная диагностика заболеваний почек*. Тверь, СПб, 2006, 248 с. [Emanuel VL. *Laboratory diagnosis of kidney disease*. Tver, St. Petersburg, 2006, 248 p. (In Russ.)]
28. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб, 1997, 304 с. [Ryabov SI, Natochin YuV. *Functional nephrology*. Lan, St. Petersburg, 1997, 304 p. (In Russ.)]
29. Smith A, Galli M, L'Imperio V et al. MALDI-MS Imaging in the Study of Glomerulonephritis. *Methods Mol Biol* 2017;1618:85-94. doi: 10.1007/978-1-4939-7051-3\_9
30. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата P4. *Нефрология* 2011;15(2):11-19. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19 [Smirnov AV. Systematic approach to the analysis of cardio-renal relations as a first step towards nephrology P4 format. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(2):11-19. (In Russ.)]
31. Баранов ВС. Геномика на пути к предиктивной медицине. *Acta Naturae* 2009;3:77-89 [Baranov VS. Genome Paths A Way to Personalized and Predictive Medicine. *Acta Naturae* 2009;3:77-89. (In Russ.)]
32. Баранов ВС, Баранова ЕВ. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера* 2012;4(1):76-85 [Baranov VS, Baranova EV. Human genome, epigenetics of complex diseases and personalized medicine. *Biosfera* 2012;4(1):76-85. (In Russ.)]
33. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329(5993):841-845. doi: 10.1126/science.1193032
34. Friedman DJ, Pollak MR. Genetics of kidney failure and the evolving story of APOL1. *J Clin Invest* 2011;121(9):3367-3374. doi: 10.1172/JCI46263
35. Nelson GW, Freedman BI, Bowden DW et al. Dense mapping of MYH9 localizes the strongest kidney disease associations to the region of introns 13 to 15. *Hum Mol Genet* 2010;19(9):18051-815. doi: 10.1093/hmg/ddq039
36. Braun DA, Sadowski CE, Kohl S et al. Mutations in nuclear pore genes NUP93, NUP205 and XPO5 cause steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2016;48(4):457-465. doi: 10.1038/ng.3512
37. Köttgen A, Hwang SJ, Larson MG et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):3337-3344. doi: 10.1681/ASN.2009070725
38. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet* 2010;6(10):e1001177. doi: 10.1371/journal.pgen.1001177
39. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR et al. Uromodulin, an emerging novel pathway for blood pressure regulation and hypertension. *Hypertension* 2014;64(5):918-923. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03132
40. Дедов ИИ, Тюльпаков АН, Чехонин ВП и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012;67(12):4-12 [Dedov II, Tyul'pakov AI, Chekhonin VP et al. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2012;67(12):4-12. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i12.474
41. Gadegbeku CA, Gipson DS, Holzman LB et al. Design of the Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) to evaluate primary glomerular nephropathy by a multidisciplinary approach. *Kidney Int* 2013;83(4):749-756. doi: 10.1038/ki.2012.428
42. Cox SN, Sallustio F, Serino G et al. Activated innate immunity and the involvement of CX3CR1-fractalkine in promoting hematuria in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012;82(5):548-560. doi: 10.1038/ki.2012.147
43. Cox SN, Sallustio F, Serino G et al. Altered modulation of WNT-beta-catenin and PI3K/Akt pathways in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;78(4):396-407. doi: 10.1038/ki.2010.138
44. Banchereau R, Hong S, Cantarel B. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell* 2016;165(3):551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
45. Brix SR, Stege G, Disteldorf E et al. CC Chemokine Ligand 18 in ANCA-Associated Crescentic GN. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(9):2105-2117. doi: 10.1681/ASN.2014040407
46. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004;431(7006):350-355. doi: 10.1038/nature02871
47. Бойко НВ, Голикова АЮ, Матишов ДГ, Тарасов ВА. Роль микроРНК в регуляции активности эукариот. *Вестник Южного научного центра РАН* 2011;7(3):69-78 [Boiko NV, Golikova AYU, Matishov DG, Tarasov VA. Role of miRNA in regulation of activity of genes in eukaryotes. *Bulletin of the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2011; 7(3): 69-78. (In Russ.)]
48. Смирнов АВ, Карунная АВ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2014;18(6):59-63 [Smirnov AV, Karunnaya AV, Zarayski MI et al. Urinary microRNA-21 expression in nephropathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(6):59-63. (In Russ.)]
49. Thomson JM, Parker J, Perou CM, Hammond SM. A custom microarray platform for analysis of microRNA gene expression. *Nat Methods* 2004;1(1):47-53. doi: 10.1038/nmeth704

50. Fan PC, Chen CC, Chen YC et al. MicroRNAs in acute kidney injury. *Hum Genomics* 2016;10(1):29. doi: 10.1186/s40246-016-0085-z
51. Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM et al. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol Sci* 2012;129(2):256-267. doi: 10.1093/toxsci/kfs210
52. Lan YF, Chen HH, Lai PF et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(12):2012-23. doi: 10.1681/ASN.2012050438
53. Serino G, Sallustio F, Cox SN et al. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(5):814-824. doi: 10.1681/ASN.2011060567
54. Szeto CC, Wang G, Ng JK et al. Urinary miRNA profile for the diagnosis of IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 2019;20(1):77. doi: 10.1186/s12882-019-1267-4
55. Anglicheau D, Sharma VK, Ding R et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(13):5330-5335. doi: 10.1073/pnas.0813121106
56. Khan Z, Suthanthiran M, Muthukumar T et al. MicroRNAs and Transplantation. *Clin Lab Med* 2019;39(1):125-143. doi: 10.1016/j.cl.2018.10.003
57. Сучков СВ, Гнатенко ДА, Костюшев ДС и др. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2013;68(1):65-71. doi: 10.15690/vramn.v68i1.540 [Suchkov SV, Kostushev DS, Krynskii SA et al. Proteomics as a fundamental tool for subclinical screening, tests verification and assessment of applied therapy. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2013;68(1):65-71. (In Russ.)]
58. Gold L, Ayers D, Bertino J et al. Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PLoS One* 2010;5(12):e15004. doi: 10.1371/journal.pone.0015004
59. Jain D, Green JA, Bastacky S et al. Membranoproliferative glomerulonephritis: the role for laser microdissection and mass spectrometry. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):324-328. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.09.007
60. Sethi S, Theis JD, Vrana JA et al. Laser microdissection and proteomic analysis of amyloidosis, cryoglobulinemic GN, fibrillary GN, and immunotactoid glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):915-921. doi: 10.2215/CJN.07030712
61. Mariani LH, Pendergraft WF 3rd, Kretzler M. Defining Glomerular Disease in Mechanistic Terms: Implementing an Integrative Biology Approach in Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(11):2054-2060. doi: 10.2215/CJN.13651215
62. Бобкова ИН, Кажуруева ПА, Ставровская ЕВ, Филатова ЕЕ. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. *Альманах клинической медицины* 2017;45(7):553-564. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564 [Bobkova IN, Kakhsurueva PA, Stavrovskaya EV, Filatova EE. Evolution in the understanding of idiopathic membranous nephropathy pathogenesis: from experimental models to the clinic. *Almanac of Clinical Medicine* 2017;45(7):553-564. (In Russ.)]
63. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
64. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364(7):616-626. doi: 10.1056/NEJMoa1009742
65. Ronco P, Debicq H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015;385(9981):1983-1992. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0
66. Добронравов ВА, Лапин СВ, Лазарева НМ и др. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А2 при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология* 2012;16(4):39-44. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-4-39-44 [Dobronravov VA, Lapin SV, Lazareva NM et al. Circulating phospholipase A2 receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(4):39-44. (In Russ.)]
67. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371(24):2277-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354
68. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest* 2016;126(7):2519-2532. doi: 10.1172/JCI85265
69. Rovin BH, Klein JB. Proteomics and autoimmune kidney disease. *Clin Immunol* 2015;161(1):23-30. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.021
70. Chen L, Su W, Chen H et al. Proteomics for Biomarker Identification and Clinical Application in Kidney Disease. *Adv Clin Chem* 2018;85:91-113. doi: 10.1016/bs.acc.2018.02.005
71. Haubitz M, Wittke S, Weissinger EM et al. Urine protein patterns can serve as diagnostic tools in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67(6):2313-2320. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00335.x
72. Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):913-922. doi: 10.1681/ASN.2006070767
73. 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(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
74. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009;55(1):24-38. doi: 10.1373/clinchem.2008.106567
75. Good DM, Züribig P, Argilés A et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(11):2424-2437. doi: 10.1074/mcp.M110.001917
76. Pontillo C, Mischak H. Urinary biomarkers to predict CKD: is the future in multi-marker panels? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(9):1373-1375. doi: 10.1093/ndt/gfv467
77. Siwy J, Züribig P, Argilés A et al. Noninvasive diagnosis of chronic kidney diseases using urinary proteome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(12):2079-2089. doi: 10.1093/ndt/gfw337
78. Mischak H. Pro:urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(4):532-537. doi: 10.1093/ndt/gfv046
79. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1677-1685. doi: 10.1681/ASN.2016101127
80. Добронравов ВА, Смирнов КА, Афанасьев БВ и др. Острое повреждение почек и тубулярные биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив* 2016;88(6):14-20. DOI: 10.17116/terarkh201688614-20 [Dobronravov VA, Smirnov KA, Afanasiev BV et al. Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation. *Therapeutic archive* 2016;88(6):14-20. (In Russ.)]
81. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Галкина ОВ и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Нефрология* 2013;17(1):60-69. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-1-60-69 [Proletov IJ, Saganova ES, Galkina OV et al. The role of several biomarkers in estimation of kidney injury in patients with primary glomerulopathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(1):60-69. (In Russ.)]
82. Rysz J, Gluba-Brzócka A, Franczyk B et al. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci* 2017;18(8). pii:E1702. doi: 10.3390/ijms18081702
83. German JB, Hammock BD, Watkins SM. Metabolomics: building on a century of biochemistry to guide human health. *Metabolomics* 2005;1(1):3-9. doi: 10.1007/s11306-005-1102-8

84. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68(10):2374-2376. doi: 10.1073/pnas.68.10.2374
85. Xiao JF, Zhou B, Resson HW. Metabolite identification and quantitation in LC-MS/MS-based metabolomics. *Trends Analyt Chem* 2012;32:1-14. doi: 10.1016/j.trac.2011.08.009
86. Wishart DS, Tzur D, Knox C et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res* 2007;35(Database issue):D521-D526. doi: 10.1093/nar/gkl923
87. Wishart DS, Feunang YD, Marcu A et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D608-D617. doi: 10.1093/nar/gkx1089
88. Фурина РР, Митракова НН, Рыжков ВЛ, Сафиуллин ИК. Метаболомические исследования в медицине. *Казанский медицинский журнал* 2014;95(1):1-6 [Furina RR, Mitrakova NN, Ryzhkov VL, Safiullin IK. Metabolomic research in medicine. *Kazan Medical Journal* 2014;95(1):1-6. (In Russ.)]
89. Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics Approaches for the Diagnosis and Understanding of Kidney Diseases. *Metabolites* 2019;9(2). pii:E34. doi: 10.3390/metabo9020034
90. Wang C, Feng Y, Wang M et al. Volatile Organic Metabolites Identify Patients with Mesangial Proliferative Glomerulonephritis, IgA Nephropathy and Normal Controls. *Sci Rep* 2015;5:14744. doi: 10.1038/srep14744
91. Kalantari S, Nafar M, Samavat S, Parvin M. 1 H NMR-based metabolomics study for identifying urinary biomarkers and perturbed metabolic pathways associated with severity of IgA nephropathy: a pilot study. *Magn Reson Chem* 2017;55(8):693-699. doi: 10.1002/mrc.4573
92. Taherkhani A, Kalantari S, Arefi Oskouie A et al. Network analysis of membranous glomerulonephritis based on metabolomics data. *Mol Med Rep* 2018;18(5):4197-4212. doi: 10.3892/mmr.2018.9477
93. Guleria A, Pratap A, Dubey D et al. NMR based serum metabolomics reveals a distinctive signature in patients with Lupus Nephritis. *Sci Rep* 2016;6:35309. doi: 10.1038/srep35309
94. Li J, Xie XW, Zhou H et al. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers of lupus nephritis. *Lupus* 2017;26(11):1166-1173. doi: 10.1177/0961203
95. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. В 2 томах. Медгиз, М., 1950. Том 1, 364 с. [Botkin SP. *Course of Internal Medicine Clinic and Clinical Lectures. In 2 volumes.* Medgiz, M., 1950. Vol. 1, 364 p. (In Russ.)]
96. Смольянинов АВ, Хмельницкий ОК, Петленко ВП. Теоретические основы морфологического диагноза. СПбМАПО, СПб., 1995:13 [Smolyaninov AV, Khmel'nitsky OK, Petlenko VP. *The theoretical basis of morphological diagnosis.* SPbMAPO, SPb., 1995:13 (In Russ.)]
97. Эйнштейн А. Цит. по: Марков М. О единстве и многообразии форм материи в физической картине мира. *Наука и жизнь* 1982;7:3-10 [Einstein A. Cit. by: Markov M. On the unity and diversity of forms of matter in the physical picture of the world. *Science and Life* 1982;7:3-1. (In Russ.)]
98. Орбели ИА. Избранные труды. В 2-х томах. Л., М., 1961. Том 1, 61 с. [Orbeli IA. *Selected Works. In 2 volumes.* L., M., 1961. Volume 1, 61 p. (In Russ.)]
99. Смольянинов АВ, Хмельницкий ОК, Петленко ВП. Теоретические основы морфологического диагноза. СПбМАПО, СПб., 1995:12 [Smolyaninov AV, Khmel'nitsky OK, Petlenko VP. *The theoretical basis of morphological diagnosis.* SPbMAPO, SPb., 1995:12. (In Russ.)]
100. Panda SC. Medicine: science or art? *Mens Sana Monogr* 2006;4(1):127-138. doi: 10.4103/0973-1229.27610
101. Разумов АС. Медицина XXI века: Биочипы. *Медицина в Кузбассе* 2009;2:3-11 [Razumov AS. Medicine of the 21st century: Biochips. *Medicine in Kuzbass* 2009;2:3-11. (In Russ.)]
102. Volhard F, Fahr Th. *Брайтова болезнь почек*. Перевод с нем. под редакцией Готье ЭВ, Мелких СМ. Белтрестпечат, Минск, 1923, 343 с. [Volhard F, Fahr Th. *Bright's renal diseases.* Translation from German, edited by Got'e EV, Melkih SM. Beltr'est'chat', Minsk, 1923, 343 p. (In Russ.)]
103. Pal A, Kaskel F. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr* 2016;4:56. doi: 10.3389/fped.2016.00056
104. Тареев ЕМ. *Нефриты*. Медгиз, М., 1958, 667 с. [Tareev EM. *Nephritis.* Medgiz, M., 1958, 667 p. (In Russ.)]
105. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Сиповский ВГ и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология* 2014;18(6):82-93 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskii VG et al. Clinical practice guideline for diagnostics, treatment and prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(6):82-93. (In Russ.)]
106. Сети С, Фервенца ФК. Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита. *Нефрология* 2019;23(4):в печати [Sethi S, Fervenca FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(4):in print. (In Rus.)]

#### Благодарность.

Работа выполнена в соответствии с госзаданием: № 075-00776-19-00 по теме «Физиологические и биохимические механизмы гомеостаза и их эволюции» на 2019 г. и № ВНТИЦ АААА-А18-118070690071-8 – «Иммунорфологические факторы в оценке прогноза и эффективности лечения гломерулопатий» на 2018–2020 гг.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Проф. Наточин Юрий Викторович, академик РАН 194223, Россия, Санкт-Петербург, проспект М. Тореза, д. 44. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, главный научный сотрудник Лаборатории физиологии почки. Тел.: (812)5523086; E-mail: natochin1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2075-5403  
Yuriy V. Natochin MD, PhD, DSci, Acad. RAS  
Affiliations: 194223, St. Petersburg, M. Thorez pr., 44. I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of Laboratory of Renal physiology. Phone: (812)5523086; E-mail: natochin1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2075-5403

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор научно-исследовательского института нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: (812)3386901; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080  
Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17. First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Director of the Scientific Research Institute of Nephrology, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: (812)3386901; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Поступила в редакцию: 27.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 27.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© Санджив Сети и Фернандо К. Фервенца, 2019  
УДК 616.611-002.001.33

*Санджив Сети<sup>1,\*</sup>, Фернандо К. Фервенца<sup>2</sup>*

## СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КЛАССИФИКАЦИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОМУ ОПИСАНИЮ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

<sup>1</sup>Отдел внутренних болезней, отделение анатомической патологии, отдел лабораторной медицины и патологии, Клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота, США, <sup>2</sup>Отделение нефрологии и гипертензии, Клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота, США

### РЕФЕРАТ

Выполнение биопсии почки необходимо для определения этиологии гломерулонефрита (ГН), уточнения тяжести ренального повреждения, выявления других повреждений, связанных или нет с ГН на момент нефробиопсии, и, наконец, для уточнения выраженности хронических изменений, произошедших в результате ГН. Этиология ГН определяется исходя из классификации, включающей 5 групп: иммунореактивный ГН; ГН, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированный); ГН, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ); ГН, опосредованный моноклональными иммуноглобулинами (Mlg) и C3-гломерулопатия. Иммунореактивный ГН включает различные специфические заболевания, такие как люпус-нефрит, IgA-нефропатия, инфекционно-опосредованный ГН и фибриллярный ГН. АНЦА-ассоциированный ГН, анти-ГБМ ГН и C3-гломерулопатия сами по себе являются специфическими заболеваниями, в то время как ГН, опосредованный Mlg, включает пролиферативный ГН с депозитами Mlg и болезнь отложения Mlg. Таким образом, установление класса ГН и конкретной болезни, относящейся к этому классу, определяет этиологию ГН. Для уточнения этиологии ГН могут потребоваться дополнительные исследования. Тяжесть ГН определяется морфологическим паттерном повреждения: ГН с полукружиями, некротизирующий, диффузный пролиферативный, экссудативный, мембранопротрофирующий, мезангиопротрофирующий или склерозирующий ГН. Также может присутствовать сопутствующий диагноз, как имеющийся отношение к ГН, так и нет, например, диабетический гломерулосклероз, острый тубулярный некроз или тромботическая микроангиопатия. Иногда сопутствующее повреждение может быть поводом для биопсии почки. Длительность течения ГН определяется путем оценки степени гломерулосклероза, тубулярной атрофии, интерстициального фиброза и сосудистого склероза в биоптате. В этом обзоре обобщен подход к стандартизации патоморфологического описания нефробиопсии, включающего необходимые этапы в логической и последовательной форме.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, биопсия почки, патология

*S. Sethi<sup>1,\*</sup>, F.C. Fervenza<sup>2</sup>*

## STANDARDIZED CLASSIFICATION AND REPORTING OF GLOMERULONEPHRITIS

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Division of Anatomic Pathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, <sup>2</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

### ABSTRACT

A kidney biopsy is done to determine the etiology of the glomerulonephritis (GN) and the severity of the lesion, to identify whether other lesions, related to or not related to the GN, are present on the kidney biopsy and finally to ascertain the extent of chronicity of the GN. The etiology of GN is based on the classification of GN into five groups: immune complex-mediated GN, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated GN, anti-glomerular basement membrane (GBM) GN, monoclonal immunoglobulin-mediated GN and C3 glomerulopathy. Immune complex GN includes multiple specific diseases such as lupus nephritis, IgA nephropathy, infection-related GN and fibrillary GN. ANCA GN, anti-GBM GN and C3 glomerulopathy are specific diseases in themselves, while monoclonal Ig GN includes proliferative GN with monoclonal Ig deposits and monoclonal Ig deposition disease. Thus identification of the class of GN and within it the specific disease determines the etiology of GN. Ancillary studies may be required to confirm the etiology of GN. The severity of the GN is revealed by the pattern of injury, such as crescentic, necrotizing, diffuse proliferative, exudative, membranoproliferative, mesangial proliferative or a sclerosing GN. Secondary diagnosis either related or unrelated to the GN, such as diabetic glomerulosclerosis, acute tubular necrosis or thrombotic microangiopathy, may also be present. The secondary diagnosis may sometimes be the reason for the kidney biopsy. The chronicity of GN is determined by evaluating the extent of glomerulosclerosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis and vascular sclerosis present on the biopsy. This review summarizes the approach to standardizing a kidney biopsy report that includes these components in a logical and sequential manner.

**Keywords:** glomerulonephritis, kidney biopsy, pathology

Для цитирования: Сети С.\*, Фервенца Ф.К. Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита. Нефрология 2019; 23 (4): 27-35. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-27-35

For citation: Sethi S.\*, Fervenza F.C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 27-35 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-27-35

\*Санджив Сети, E-mail: sethi.sanjeev@mayo.edu

## ВВЕДЕНИЕ

В процессе анализа более 1000 нефробиопсий ежегодно в течение последних 15 лет я получал от практикующих нефрологов вопросы, самыми распространенными из которых были следующие пять:

- Какой диагноз?
- Насколько активно поражение?
- Присутствует ли острый тубулярный некроз (ОТН)?
- Насколько выражены склеротические изменения?
- Возможно ли лечение или лечить уже поздно?

Эти вопросы уместны и обоснованы. Последние достижения в понимании этиологии и патогенеза гломерулонефрита (ГН) заставили нас по-другому взглянуть на то, как мы должны диагностировать/классифицировать ГН и давать его патоморфологическое описание, чтобы ответить на эти вопросы. Основными причинами для этого являются чрезмерная ориентация на тип повреждения, а также необходимость распознавания и выявления этиологии ГН.

### *Чрезмерная ориентация на паттерн повреждения*

Простым определением ГН является следующее: это гломерулярное повреждение с последующим воспалением, которое характеризуется повышением клеточности клубочков. Повышение клеточности клубочков отражается в различных вариантах морфологического повреждения – паттернах, включающих мезангиопролиферативный ГН, диффузный эндокапиллярный ГН, мембрано-пролиферативный ГН (МППГН), ГН с полулуниями и некротизирующий ГН, каждый из которых может в последующем привести к паттерну склерозирующего ГН. В течение многих десятилетий нефрологическое сообщество ориентировалось на эти типы повреждения; во многих случаях болезнь называлась по типу повреждения, например, МППГН. Надо признать, что в то время как паттерн повреждения часто отражает остроту и тяжесть (и давность) поражения и может даже указывать на основную причину, разные этиологические факторы могут приводить к одинаковому типу повреждения. Например, ГН в результате аккумуляции факторов комплемента вследствие нарушения регуляции альтернативного пути активации комплемента (С3-ГН), депозиция иммунных комплексов вследствие хронической инфекции, такой как гепатит С, или аккумуляция моноклональных иммуноглобулинов (MIg) вследствие парапротеиноза – разные по этиологии болезни могут быть причиной МППГН [1, 2]. Также ассоциированный с антителами к цитоплаз-

ме нейтрофилов (АНЦА-ассоциированный ГН), С3-ГН и даже фибриллярный ГН имеют различное происхождение, но могут приводить к некротизирующему ГН или ГН с полулуниями.

### *Этиология ГН*

За последние два десятилетия были достигнуты большие успехи в понимании различных причин ГН, и стало ясно, что этиология может быть установлена в большинстве случаев ГН при биопсии почки [3]. Очевидно, что пришло время сосредоточиться на классификации ГН таким образом, чтобы диагноз основывался на этиологии. Также настало время систематически включать этиологический диагноз в заключение гистологического исследования нефробиоптата.

### **КАКОЙ ДИАГНОЗ?**

#### *Ответ заключается в этиологическом диагнозе ГН*

С целью создания стандартизированной классификации ГН, основанной на этиологии, группа патологов и нефрологов встретила в Клинике Мэйо 14–15 февраля 2015 г. [4]. В результате обсуждения ГН был классифицирован на пять основных групп, в каждой из которых выделены отдельные группы заболеваний. В первую очередь следует отметить, что в каждом случае должны быть предприняты все попытки диагностики конкретного заболевания в каждой группе. Выявление конкретного заболевания находится в приоритете перед определением его общего класса. Также необходимо подчеркнуть, что этиологическая классификация ГН основывается на результатах иммунофлюоресцентной (ИФ) микроскопии в сочетании с данными световой (СМ) и электронной микроскопии (ЭМ). Таким образом, полноценная ИФ микроскопия является обязательным условием для этиологической диагностики ГН. Одна из целей подразделения ГН на пять основных групп – определить один класс и соответственно исключить другие классы ГН, что может в дальнейшем определять корректную оценку, диагностику и лечение ГН. Так, выявление поликлональных иммуноглобулинов (Ig) (иммунокомплексный ГН) исключает ГН, ассоциированный с MIg, выявление иммунокомплексного ГН (ИК ГН) исключает С3-ГН, а отсутствие иммунных комплексов (или олигоиммунных депозитов) и/или комплемента исключает такие группы, как С3-ГН, ИК ГН и т.д. В то время как ИК ГН является наиболее гетерогенной группой и содержит много отдельных заболеваний, другие группы, такие как АНЦА-ассоциированный ГН, анти-ГБМ ГН, ГН,

ассоциированный с Mlg и C3-гломерулопатия, достаточно специфичны и сами по себе указывают на конкретную этиологию ГН (рис. 1).

#### ***Иммунокомплексный ГН***

Эта наиболее гетерогенная группа включает различные заболевания, которые характеризуются присутствием Ig при ИФ микроскопии. Она включает конкретные гломерулярные заболевания: распространенные, как, например, IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, инфекционно-опосредованный ГН, и менее распространенные, например, фибриллярный ГН [5–8]. Для всех этих болезней характерны наличие Ig при ИФ микроскопии и специфические находки, полученные по результатам СМ, ИФ и ЭМ, которые в последующем необходимы для правильной этиологической диагностики конкретной иммунокомплексной болезни (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит или фибриллярный ГН). При большинстве форм ИК ГН с помощью клинических данных и СМ/ИФ/ЭМ может быть определена лежащая в его основе специфическая форма болезни и в последующем проведены необходимые лабораторные тесты для подтверждения диагноза. Данные СМ при ИК ГН могут быть совершенно разными с широким спектром паттернов повреждения, даже в пределах одного конкретного заболевания. Тем не менее в небольшом ряде случаев, если Ig присутствуют в биоптате, но лежащая в основе этиология не установлена, имеет смысл отнести эти случаи к «идиопатическому» ИК ГН. На основании опыта оценки таких случаев в Клинике Мэйо у нас сложилось впечатление, что «идиопатический» ИК ГН достаточно редкая болезнь и чаще встречается в педиатрической популяции.

#### ***АНЦА-ассоциированный ГН***

Эту группу заболеваний характеризует наличие АНЦА к миелопероксидазе и протеиназе-3 (PR3) в плазме крови пациентов с ГН [9, 10]. По данным ИФ микроскопии типичным является отсутствие отложений Ig и компонентов компонента, хотя небольшие количества Ig и C3 не являются редкостью и могут располагаться сегментарно (в отличие от диффузного распределения при ИК ГН). Светооптически характерно наличие некротических изменений и полулуний на различных стадиях эволюции и прогрессии: клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные полулуния.

#### ***Анти-ГБМ ГН***

Анти-ГБМ ГН характеризуется наличием в циркуляции антител к гломерулярной базальной мембране (ГБМ). При ИФ микроскопии наблюдаются линейные отложения IgG вдоль ГБМ, в

зонах некроза могут встречаться разрывы в линейной депозиции. Часто присутствуют сегментарные гранулярные отложения C3. Гистологическая картина при СМ представлена агрессивным некротизирующим ГН с крупными клеточными полулуниями, которые могут быть на одном этапе развития, что типично для дебюта заболевания.

#### ***ГН, ассоциированный с моноклональными Ig***

Эта группа заболеваний характеризуется наличием отложений Mlg при ИФ микроскопии [11–13]. Данный вид микроскопии имеет определяющее значение для диагностики, демонстрируя монотипические депозиты с рестрикцией по легким и/или тяжелым цепям Ig. В эту группу заболеваний входят пролиферативный ГН с отложением моноклональных Ig, болезнь отложения моноклональных Ig, иммунотактоидный ГН, криоглобулинемический ГН I и частично II типа, а также фибриллярный ГН с депозитами Mlg [14, 15]. Картина при СМ варьирует и зависит от конкретного заболевания. Мембранопротрофиеративный ГН наиболее характерен для пролиферативного ГН с отложением моноклональных Ig и иммунотактоидного ГН, в то время как для болезни отложения моноклональных Ig типично развитие нодулярно-склерозирующего ГН.

#### ***C3-гломерулопатия***

C3-гломерулопатия характеризуется выраженной депозицией C3 с практически полным отсутствием свечения Ig по данным ИФ микроскопии [16–19]. Однако при наличии минимальных отложений Ig, депозиты C3 должны быть на 2 уровня ярче [20]. Для СМ характерен мембранопротрофиеративный паттерн повреждения, хотя часто присутствуют и другие варианты гистологической картины, такие как мезангиопротрофиеративный ГН, эндокапиллярный пролиферативный ГН, склерозирующий ГН и ГН с полулуниями.

***Для установления этиологического диагноза могут потребоваться другие дополнительные исследования***

В небольшом числе случаев для подтверждения этиологии ГН могут потребоваться вспомогательные исследования, в том числе в некоторых образцах биоптата. К примеру, методы поиска скрытых антигенов с использованием проназы могут быть полезны для подтверждения диагноза пролиферативного ГН с отложением моноклональных Ig в случаях, когда материал для ИФ микроскопии не содержит клубочков [21]. Техники извлечения скрытых антигенов с использованием проназы могут также применяться для диагностики C3-гломерулопатии, ассоциированной



Рис. 1. Краткая схема стандартизированного подхода к классификации и описанию гломерулонефрита.

Figure 1: Overview of standardized classification and reporting of GN.

Примечание. Ig – иммуноглобулины; ISN/PRS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis; PR3 – протеиназа 3; MPO – миелопероксидаза; АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; ГН – гломерулонефрит; TMA – тромботическая микроангиопатия.

с моноклональной гаммапатией [22]. Отсутствие отложений C4d по данным соответствующих исследований помогает подтвердить диагноз С3-гломерулопатии [23]. В ряде случаев диагностика фибриллярного ГН представляет определенные трудности. Отложения при фибриллярном ГН являются Конго-рот негативными с толщиной фибрилл от 16 до 24 нм, тогда как Конго-рот положительные амилоидные фибриллы имеют толщину 7–13 нм, при этом при иммунотактоидной гломерулопатии микротубулярные отложения являются Конго-рот негативными с толщиной 10–60 нм в диаметре [24]. Следует подчеркнуть недавно полученные данные о положительном окрашивании на DNAJB9 при фибриллярном ГН [25]. Лазерная диссекция и масс-спектрометрия также могут быть полезны при оценке характера гломерулярных депозитов [26–28].

#### **НАСКОЛЬКО АКТИВНО ПОВРЕЖДЕНИЕ?**

##### *Ответ лежит в паттерне повреждения*

После постановки первичного диагноза следующим логичным шагом является определение активности процесса, что отражается в паттерне повреждения. В целом некротические изменения и наличие полулуний указывают на тяжелое и острое течение ГН. Диффузные пролиферативные и экссудативные поражения также отражают высокую активность ГН. Мембранопротрофирующий вариант повреждения указывает как на активную, так и на хроническую форму ГН. Мезангиопротрофирующий паттерн характерен для более легких, но активных форм ГН. Склеротические изменения указывают на необратимый хронический ГН. Таким образом, важно определить характер поражения, чтобы верно оценить его тяжесть, принимая во внимание, что одновременно могут присутствовать несколько паттернов повреждения.

#### **ЕСТЬ ЛИ ОСТРЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ НЕКРОЗ?**

##### *Ответ заключается в выявлении других патологических процессов*

Сопутствующий процесс может быть как связан с первичной патологией, так и выступать как самостоятельное заболевание. К подобным сопутствующим процессам можно отнести поражение клубочков при сахарном диабете или ишемии, поражение интерстиция при остром тубулярном некрозе (ОТН) или интерстициальном нефрите, сосудистые изменения в рамках артериита, гипертонического нефроангиосклероза, атероэмболии. Диагностика подобных сопутствующих повреждений имеет огромное значение и в ряде случаев

(ОТН, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия) может являться самостоятельным показанием для проведения биопсии почки.

#### **НАСКОЛЬКО СТАЛИ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ?**

##### *Ответ заключается в балльной оценке хронических изменений при ГН*

Это чрезвычайно важный шаг при оценке данных биопсии в каждом конкретном случае ГН. Хронические изменения, как правило, необратимы, а их выраженность может быть столь же важной, как и первичный диагноз, и иметь значение для тактики ведения таких пациентов. Хронические изменения в клубочках могут быть представлены в виде сегментарного или глобального гломерулосклероза, тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз характерны для поражения интерстиция, сосудистые изменения развиваются по типу артериосклероза и гиалиноза. Хронические изменения являются серьезным предиктором неблагоприятных почечных исходов при гломерулярных заболеваниях. При этом лишь для нескольких заболеваний разработана балльная шкала для оценки выраженности хронических изменений, например, Оксфордская классификация IgA-нефропатии [6, 29], модифицированная классификация волчаночного нефрита (modified International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis) [30], классификация Berden для АНЦА-ассоциированного ГН, учитывающая лишь степень гломерулосклероза [31]. Не существует определенных критериев для оценки хронических изменений при других типах ГН. В качестве следующего логичного шага для диагностики и оценки степени гломерулосклероза группой нефрологов и патологов была разработана простая система подсчета хронических изменений [32]. Оценка хронических изменений проводится по степени гломерулосклероза, канальцевой атрофии, интерстициального фиброза и артериосклероза по простой скользящей шкале от 1 до 10. Глобальный и сегментарный гломерулосклероз оценивается от 0 до 3, тубулярная атрофия от 0 до 3, интерстициальный фиброз от 0 до 3, артериосклероз от 0 до 1. Затем баллы суммируются и формируют общий балл хронических изменений в почке, на основе которого возможно разделение по следующим стадиям: минимальные изменения (0–1 балл), легкие (2–4 балла), умеренные (5–7 баллов) и тяжелые ( $\geq 8$  баллов; рис. 2). Эта система классификации хронических изменений удобна для оценки динамики и основана на балльной системе оценки состояния почечного транс-

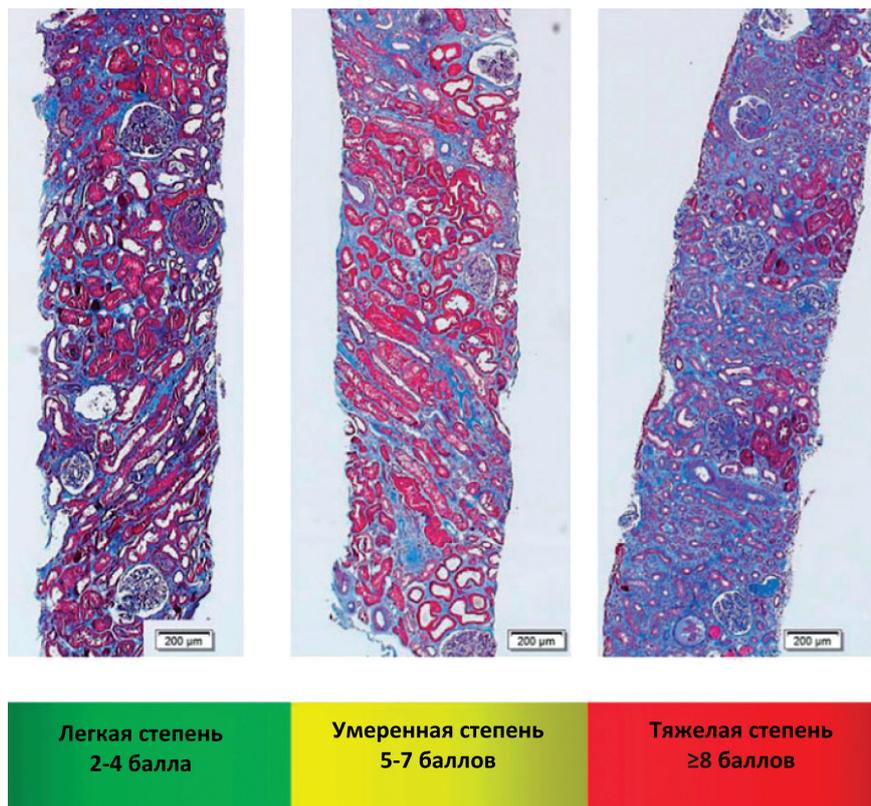


Рис. 2. Классификация хронических изменений при биопсии почки  
Figure 2. Schematic shows grading of the chronic changes on kidney biopsy.

плантата. Очевидно, что степень хронических изменений может иметь различное значение с точки зрения тактики ведения и возможных исходов при разных типах ГН, в связи с чем необходимо проведение соответствующих исследований в отношении исходов. Несмотря на то, что данная система требует валидации, она является отражением логичного, систематического и полуквантитативного подхода к классификации хронических изменений при биопсии почки. Кроме того, данная классификация была недавно апробирована на С3-гломерулопатии, мы также использовали ее для случаев АНЦА-ассоциированного ГН (рукопись в редакции) [33]. Оценка хронических изменений должна быть упомянута в диагнозе заболевания, либо может быть дана в комментариях к нему, пока данная классификация не будет утверждена для конкретного заболевания.

#### **ВОЗМОЖНО ЛИ ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ЛЕЧИТЬ УЖЕ ПОЗДНО?**

*Ответ заключается в соответствии данных биопсии и клинической картины заболевания*

Чтобы ответить на этот вопрос, мы должны в совокупности рассмотреть данные биопсии почки и клинические проявления заболевания. Гистологические изменения могут быть расценены

по-разному при разных заболеваниях. Например, наличие 15% полулуний у пациента с IgA-нефропатией и макрогематурией может не иметь столь серьезные последствия, как у пациента с циркулирующими PR3. Точно так же у пациента с АНЦА-ассоциированным ГН, креатинином 5,3 мг/дл (469 мкмоль/л) и тяжелыми хроническими изменениями в биопсии можно предположить, что иммуносупрессивная терапия будет бесполезна [34]. Однако если по данным анамнеза заболевания уровень креатинина 3 месяца назад составлял 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), диурез сохранен в объеме 1,5 л в сутки, а данные сонографии почек указывают на сохранную почечную паренхиму, обосновано начало иммуносупрессивной терапии, даже несмотря на тяжелые хронические изменения в биопсии почки. С другой стороны, решение о начале терапии у данного пациента, вероятно, будет иным, если станет известно, что уровень креатинина год назад составлял 5 мг/дл (442 мкмоль/л). Поэтому необходимо принимать во внимание срок выполнения биопсии почки, клиническую картину заболевания, а также данные лабораторных исследований за прошедшее время. Пациент молодой или старый? Какие есть сопутствующие заболевания? Есть ли данные в пользу текущей инфекции? Поэтому крайне важ-

но интегрировать информацию, полученную при биопсии почки с клиническими данными, доступными нефрологу, чтобы каждый конкретный пациент мог получить оптимальные рекомендации по лечению своего заболевания.

### **КАК ДОЛЖЕН ВЫГЛЯДЕТЬ ДИАГНОЗ БИОПСИИ ПОЧКИ?**

*Должен быть выполнен анализ ситуации в совокупности с клиническими параметрами*

Клинические параметры – это клинические и/или лабораторные данные, которые, вместе с данными биопсии почки, указывают на конкретную этиологию ГН. Например, клинические параметры включают: гепатит С при ИК ГН с мембрано-пролиферативным паттерном повреждения; наличие положительных антител к ГБМ при тяжелом некротизирующем ГН с полулуниями; положительные анти-PR3 антитела при олигоиммунном некротизирующем ГН; стафилококковый абсцесс при наличии IgA-доминантного инфекционно-опосредованного ГН; положительный парапротеин в сыворотке крови и моче при пролиферативном ГН, ассоциированном с Mlg, и т.д.

Чтобы ответить на четыре из пяти наиболее важных вопросов, поставленных нефрологами, диагноз биопсии почки должен включать:

- первичный диагноз с учетом клинических данных;
- паттерн повреждения;
- установление балла/класса заболевания в соответствии с общепринятой классификацией, например, при IgA-нефропатии и волчаночном нефрите;
- наличие сопутствующих повреждений, например, ОН, интерстициального нефрита и тромботической микроангиопатии;
- результаты дополнительных исследований, если они были выполнены, например, типирование IgG, дигестивные методики с проназой, масс-спектрометрия;
- балл и степень хронических изменений.

Только перечисление находок при морфологическом исследовании в принятом порядке, в частности обозначение первичного диагноза в терминах морфологического паттерна, является неадекватным и недостаточным.

Необходим раздел комментариев, который должен включать резюме в отношении выявленных изменений, прогностических находок и дифференциальный диагноз при необходимости, а также ключевые ссылки на имеющуюся литературу. Детали СМ, ИФ микроскопии и ЭМ, необходи-

мые для описания ГН, представлены в консенсусе Клиники Мэйо по ГН [4]. Некоторые примеры диагноза показаны в таблице.

### **ОГРАНИЧЕНИЯ**

Множество диагнозов в дополнение к ГН могут сосуществовать, что ведет к трудностям при определении одного основного диагноза. Например, инфекционно-опосредованный ГН может возникать при наличии диабетического гломерулосклероза, АНЦА-ассоциированный ГН – на фоне IgA-нефропатии, анти-ГБМ и АНЦА-ассоциированный ГН могут сосуществовать или в некоторых случаях С3-гломерулонефрит трудно отличим от инфекционно-опосредованного ГН. В таких ситуациях можно указать несколько диагнозов в качестве основного диагноза с объяснением в разделе комментариев. Недостаточный объем биоптата также часто препятствует использованию полного формата заключения биопсии. В таких случаях можно ограничиться заключением по имеющимся данным биопсии с объяснением в разделе комментариев. Наконец, в некоторых случаях этиология не может быть определена, несмотря на детальный анализ. Это особенно актуально в редких случаях ИК ГН, при которых даже после детальной оценки нет никаких признаков инфекции, аутоиммунного заболевания или моноклональной гаммапатии. Считать эти случаи как идиопатический ИК ГН в качестве основного диагноза представляется разумным до тех пор, пока этиология не будет определена.

### **ЧТО ЕЩЕ МОЖНО СДЕЛАТЬ И ЧТО МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТУПНЫМ В БУДУЩЕМ?**

*Ответ заключается в обнаружении компонентов комплемента и путей комплемента, вовлеченных в развитие ГН*

Активация путей комплемента играет важную роль в развитии воспаления. При ГН классический, лектиновый и альтернативный пути комплемента могут быть вовлечены в развитие болезни в зависимости от этиологии. Как неактивные, так и активные фрагменты расщепленных белков комплемента обнаруживают в большом количестве в клубочках. В настоящее время доступны новые лекарственные препараты, направленные на различные пути комплемента. Используя базовый набор антител с флуоресцентной меткой к различным продуктам расщепления белков комплемента, мы должны быть способны идентифицировать вовлеченные пути и белки комплемента, которые откладываются в клубочках и, вероятно, запуска-

ют ГН. Затем вывод о возможном вовлеченном пути комплемента может быть включен в описание биопсии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отчет о биопсии должен отвечать на вопросы, заданные нефрологом: этиологический диагноз ГН, а также активность и хронификация поражения, наличие сопутствующих изменений. Чтобы ответить на эти вопросы, морфологический диагноз должен быть логически и последовательно построен и включать этиологию, активность, класс/степень в соответствии с установленной си-

стемой классификации, результаты дополнительных исследований, сопутствующие изменения и выраженность хронических изменений. Это позволит нефрологу эффективно обследовать и лечить больных с ГН.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366 (12): 1119–1131. doi: 10.1056/NEJMra1108178
2. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new clas-

Таблица / Table

### Некоторые примеры заключительного диагноза гломерулонефрита Some examples of GN diagnosis

Пример 1	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: иммунокомплексный ГН, ассоциированный с гепатитом С (с учетом клинических данных) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные данные: иммунные микротромбы в гломерулярных капиллярах, позволяющие предположить 2-й тип криоглобулинемии Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 6/10)
Пример 2	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: IgA нефропатия Паттерн повреждения: мезангиопротеративный и склерозирующий ГН Шкала: Оксфорд M1, E0, S1, T1, C0
Пример 3	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: фибриллярный ГН Паттерн повреждения: мезангиопротеративный и склерозирующий ГН Дополнительные исследования: положительное гломерулярное окрашивание DNAJB9, отрицательное окрашивание Конго-рот Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 6/10)
Пример 4	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: АНЦА-ассоциированный ГН (с учетом клинических данных положительный титр антител к PR3) Паттерн повреждения: некротизирующий ГН с полулуниями Класс: фокальный Дополнительные данные: обширный острый тубулярный некроз Выраженность хронических изменений: легкой степени (общий балл хронических изменений в почке 3/10)
Пример 5	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: анти-ГБМ ГН (с учетом клинических данных положительные анти-ГБМ антитела) Паттерн повреждения: некротизирующий ГН с полулуниями Дополнительные данные: обширный острый тубулярный некроз Выраженность хронических изменений: легкой степени (общий балл хронических изменений в почке 3/10)
Пример 6	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: протеративный ГН с депозитами моноклональных Ig (IgG/каппа) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные исследования: IgG3 подтип Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 7/10)
Пример 7	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: криоглобулинемический ГН, тип 1, с моноклональными (IgM/каппа) депозитами (с учетом клинических данных макроглобулинемия Вальденстрема) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные данные: иммунные микротромбы в гломерулярных капиллярах и артериолах Выраженность хронических изменений: легкой степени (общий балл хронических изменений в почке 4/10)
Пример 8	Почка, пункционная биопсия Первичный диагноз: С3-гломерулонефрит (клинически в рамках моноклональной гаммапатией ренального значения) Паттерн повреждения: мембранопротеративный ГН Дополнительные исследования: окрашивание на C4d отрицательно, исследования с проназой на маскированные Ig отрицательны Выраженность хронических изменений: умеренной степени (общий балл хронических изменений в почке 7/10)

Примечания: Ig – иммуноглобулины; PR3 – протеаза 3; АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; ГН – гломерулонефрит.

- sification. *Semin Nephrol* 2011; 31 (4): 341–348. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
3. Sethi S. Etiology-based diagnostic approach to proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (4): 561–566. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.019
4. Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 (5): 1278–1287. doi: 10.1681/ASN.2015060612
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (2): 241–250. doi: -
6. Cattran D, Coppo R, Cook H et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76 (5): 534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243
7. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (4): 775–784. doi: 10.2215/CJN.08300910
8. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013; 83 (5): 792–803. doi: 10.1038/ki.2012.407
9. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10 (8): 463–473. doi: 10.1038/nrrheum.2014.103
10. Falk R, Nachman P, Hogan S et al. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000 (3); 20: 233–243. doi: -
11. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (9): 2055–2064. doi: 10.1681/ASN.2009010110
12. Sethi S, Zand L, Leung N et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (5): 770–782. doi: 10.2215/CJN.06760909
13. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (11): 1284–1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002
14. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (7): 1482–1492. doi: -
15. Nasr SH, Fidler ME, Cornell LD et al. Immunotactoid glomerulopathy: clinicopathologic and proteomic study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (11): 4137–4146. doi: 10.1093/ndt/gfs348
16. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44 (3): 193–199. doi: -
17. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84 (6): 1079–1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
18. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012; 82 (4): 465–473. doi: 10.1038/ki.2012.212
19. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel L-H et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6 (8): 494–499. doi: 10.1038/nrneph.2010.85
20. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85 (2): 450–456. doi: 10.1038/ki.2013.340
21. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006; 70 (12): 2148–2151. doi: 10.1038/sj.ki.5001990
22. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88 (4): 867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
23. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (11): 2852–2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
24. Sethi S, Rajkumar SV, D'Agati VD. The complexity and heterogeneity of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 (7): 1810–1823. doi: 10.1681/ASN.2017121319
25. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA et al. DNAJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29 (1): 51–56. doi: 10.1681/ASN.2017030306
26. Jain D, Green JA, Bastacky S et al. Membranoproliferative glomerulonephritis: the role for laser microdissection and mass spectrometry. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (2): 324–328. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.09.007
27. Royal V, Quint P, Leblanc M et al. IgD heavy-chain deposition disease: detection by laser microdissection and mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (2): 784–790. doi: 10.1681/ASN.2014050481
28. Sethi S, Vrana JA, Theis JD et al. Mass spectrometry based proteomics in the diagnosis of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22 (3): 273–280. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835fe37c
29. Roberts IS, Cook H, Troyanov S et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76 (5): 546–556. doi: 10.1038/ki.2009.168
30. Bajema IM, Wilhelmus S, Alper CE. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93 (4): 789–796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
31. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (10): 1628–1636. doi: 10.1681/ASN.2010050477
32. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int* 2017; 91 (4): 787–789. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.002
33. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2018; 93 (4): 977–985. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022
34. Glassock RJ, Bleyer AJ, Bargman JM et al. The 2010 nephrology quiz and questionnaire: part 2. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (10): 2534–2547. doi: 10.2215/CJN.06500711

Перевод выполнен Д.А. Майером, Т.О. Мужецкой, А.О. Мухаметдиновой, М.С. Храбровой  
Translation by D.A. Mayer, T.O. Muzhetckaya, A.O. Mukhametdinova, M.S. Khrabrova.

Данная статья переведена и публикуется с согласия Oxford University Press. При цитировании рекомендуется использовать оригинальные данные:

Sethi S., Fervenza F. C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019; 34 (2): 193–199. doi:10.1093/ndt/gfy220. Translated and reprinted by permission of Oxford University Press on behalf of the ERA-EDTA (License number 4510700404505).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию: 01.04.2019  
Принята в печать: 21.05.2019  
Article received: 01.04.2019  
Accepted for publication: 21.05.2019

© Д.А. Лиознов, Н.В. Дунаева, Н.Х. Чунг, О.В. Горчакова, Т.В. Антонова, 2019  
УДК 616.36-002.2

*Д.А. Лиознов<sup>1,2,\*</sup>, Н.В. Дунаева<sup>3</sup>, Н.Х. Чунг<sup>4</sup>, О.В. Горчакова<sup>1</sup>, Т.В. Антонова<sup>1</sup>*

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

<sup>1</sup>Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия, <sup>3</sup>отделение соматической патологии, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия, <sup>4</sup>кафедра внутренних болезней, Медицинский и фармацевтический университет, г. Хошимин, Вьетнам

### РЕФЕРАТ

Хронический гепатит С (ХГС) является одной из распространенных хронических вирусных инфекций. Современные достижения в терапии ХГС позволили ВОЗ разработать Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. с целью его элиминации к 2030 г. Противовирусные препараты новых поколений обладают терапевтической эффективностью более 98% и широкими показаниями для применения. В то же время, имеются особые группы пациентов, у которых ограничен выбор схемы противовирусной терапии и отличается ее эффективность от общей популяции больных ХГС. В обзорной статье приводятся данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях ХГС и современных подходах к терапии заболевания. Особое внимание уделено больным с внепеченочными проявлениями хронической ВГС-инфекции.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, терапия, внепеченочные проявления

*D.A. Lioznov<sup>1,2,\*</sup>, N.V. Dunaeva<sup>3</sup>, N.H. Chung<sup>4</sup>, O.V. Gorchakova<sup>1</sup>, T.V. Antonova<sup>1</sup>*

## CHRONIC HEPATITIS C: MODERN CONDITION OF THE PROBLEM

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <sup>2</sup>Influenza Research Institute A.A. Smorodintseva, Saint Petersburg, Russia, <sup>3</sup>Unit of Somatic Pathology, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, University of Medical and Pharmaceutical, Ho Chi Minh City, Vietnam

### ABSTRACT

Chronic hepatitis C (CHC) is one of the common chronic viral infections. Current advances in the treatment of chronic hepatitis C have allowed WHO to develop a Global health sector strategy on viral hepatitis for 2016–2021 with the purpose of its elimination by 2030. Antiviral drugs of new generations have therapeutic efficacy of more than 98% and wide indications for use. At the same time, there are special groups of patients in whom the choice of antiviral therapy regimen is limited and its effectiveness differs from the general population of patients with chronic hepatitis C. This review provides data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations of CHC, and current approaches to the treatment of the disease. Particular attention is paid to patients with extrahepatic manifestations of chronic HCV infection.

**Keywords:** chronic hepatitis C, therapy, extrahepatic manifestations

Для цитирования: Лиознов Д.А.\*, Дунаева Н.В., Чунг Н.Х., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы. Нефрология 2019; 23 (4): 36-46. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46

For citation: Lioznov D.A.\*, Dunaeva N.V., Chung N.H., Gorchakova O.V., Antonova T.V. Chronic hepatitis C: modern condition of the problem. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 36-46. (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46

Заболевания, вызванные вирусами гепатитов В и С (ВГС), относятся к убиквитарным инфекциям. На них приходится 96% смертности от всех видов гепатита [1]. Учитывая значимость этих заболеваний, в 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. Целью стратегии является элиминация вирусного гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 г. путем сокращения новых случаев инфицирования на 90% и смертности на 65%.

\*Лиознов Д.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел. (812) 338-60-40, E-mail dlioznov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354

Следует отметить, что в настоящее время меняются оценки распространенности ВГС-инфекции. Согласно данным ВОЗ в мире живет 71 миллион человек, страдающих хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) [1], что практически в два раза меньше по сравнению с более ранними показателями в 130–160 миллионов [2, 3]. Длительное время бремя болезни завывшалось, так как учитывали всех лиц с положительным результатом теста на антитела к ВГС (anti-HCV) в сыворотке крови («серопревалентность»), в том числе пациентов, которые спонтанно избавились от вируса или в результате эффективной противовирусной терапии (ПВТ) [4]. Кроме того, в прошлом диагностические экспресс-тесты на anti-HCV часто были неточными, давая

ложноположительные результаты [5, 6, 7]. Среднюю частоту виремии оценивали в 70 %, хотя установлено, что она варьирует от 43 % в Центральной Азии до 81 % на юге Азии [4]. Метаанализ исследований в странах Африки южнее Сахары обнаружил, что только у 51 % пациентов, имеющих anti-HCV, выявляли вирусную РНК [8]. В последние годы распространенность ХГС начинает снижаться в некоторых странах благодаря профилактическим мерам и новым возможностям терапии.

Геном ВГС состоит из одной цепи РНК, которая кодирует один длинный полипротеин. После идентификации ВГС в конце 1980-х годов было признано шесть основных генотипов (нумеруются от 1 до 6). Каждый генотип далее подразделяется на ряд подтипов. Полные геномы генотипов вируса отличаются друг от друга на 30–35 % на уровне нуклеотидов, тогда как подтипы внутри генотипа – менее чем на 15 % [9, 10, 11]. Совсем недавно генотип 7 был зарегистрирован в Канаде у иммигранта из Центральной Африки [12] и затем у 4 больных ХГС в Республике Конго [11, 13].

ВГС демонстрирует высокое генетическое разнообразие, характеризующееся, в том числе, региональными различиями в распространенности генотипов [4, 14]. На глобальном уровне доминируют генотип 1 (44–46 % всех случаев ВГС-инфекции), затем генотип 3 (25–30 %) [2, 14]. В Российской Федерации оценочное число лиц с anti-HCV составляет около 4,5 % населения, или более 6 миллионов человек [15]. В то же время, по оценкам экспертов, количество лиц с определяемой РНК ВГС, то есть пациентов, нуждающихся в противовирусной терапии, более 4,5 миллионов человек (3,2 % населения страны). Среди больных ХГС преобладают генотип 1b ВГС (52,8 %) и генотип 3 (36,3 %), реже генотипы 2 (8,1 %) и 1a (2,1 %) [16].

Гепатит С является антропонозной гемоконтактной вирусной инфекцией [17, 18, 19]. Заболевание вызывается РНК-содержащим вирусом, отнесенным к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. Возбудитель был выделен M. Houghton и его коллегами в 1989 г. [20, 21, 22]. ВГС передается с биологическими жидкостями организма человека, прежде всего с кровью. Инфицирование чаще всего происходит при употреблении инъекционных наркотиков, небезопасном проведении парентеральных медицинских манипуляций, переливании инфицированной крови и ее продуктов.

ВГС-инфекция может протекать в острой и хронической форме. Острый гепатит С редко выявляют вследствие обычно бессимптомного характера заболевания. По данным многих ис-

следований, примерно 10–45 % инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в течение 6 месяцев после заражения без какого-либо лечения; в то время как у остальных ВГС сохраняется в организме (персистирует) [1, 23–26]. Персистенция ВГС приводит к развитию хронической инфекции и риску формирования фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Переход в хроническую форму гепатита С обычно является субклиническим [27]. После развития хронического гепатита возможен спонтанный клиренс вируса, но частота его незначительна (менее 2 %) [28, 29].

Точное определение времени клиренса ВГС при остром гепатите трудно выполнимо вследствие «молчаливого» начала заболевания. Не до конца ясны механизмы персистенции ВГС, приводящие в большинстве случаев к хронической инфекции [30–32]. В то же время генетическое разнообразие вируса и его высокая мутационная активность позволяют возбудителю избегать распознавания иммунной системой [30, 33].

Для естественного течения хронического гепатита С (ХГС) характерна продолжительная субклиническая форма [27, 34]. Как правило, это медленно прогрессирующие состояния, характеризующиеся непрерывным воспалительным процессом в ткани печени, что приводит к развитию фиброза. В свою очередь, длительная персистенция воспалительного процесса и гибель гепатоцитов определяют развитие цирроза печени. Так, спустя 20–30 лет после заражения ВГС цирроз формируется у 10–20 % пациентов. При наличии цирроза печени ежегодный риск развития ГЦК и декомпенсации заболевания составляют 1–5 % [27, 35, 36] и 3–6 % [7, 37] соответственно. После эпизода декомпенсации ХГС риск смерти в течение года – от 15 % до 20 % [27] и 5-летняя выживаемость – около 50 % [38].

ХГС обычно прогрессирует медленно в течение первых двух десятилетий заболевания. Однако отмечено, что ряд факторов могут способствовать ускорению патологического процесса. К ним относят: употребление алкоголя, коинфекция ВИЧ и/или вирусом гепатита В, мужской пол, гепатостеатоз, резистентность к инсулину (и другие факторы, связанные с метаболическим синдромом), определенные генетические характеристики хозяина [39]. Эти факторы изменяют скорость развития фиброза, цирроза печени и ГЦК, но значение каждого из этих факторов остается еще неопределенным [40].

Важным клиническим и эпидемиологическим аспектом ВГС-инфекции является то, что с момента заражения ВГС хронический гепатит

длительное время протекает без симптомов, или в субклинической форме. Большинство (от 40 до 80 %) инфицированных длительное время не знают о заболевании [41–46]. Такое течение ХГС служит объективной причиной, затрудняющей распознавание хронического поражения печени и установление истинных сроков инфицирования [47, 48]. Учитывая, что у значительного числа больных ХГС не установлен диагноз, они подвержены риску прогрессирования заболевания и развития осложнений, а также являются скрытыми источниками инфекции.

Особого внимания заслуживает возможность формирования системной, внепеченочной симптоматики при ВГС-инфекции, спектр которой многообразен и включает поражения практически всех органов и систем организма [49].

Повреждение почек относится к одному из наиболее значимых системных проявлений ХГС, поскольку в ряде случаев клинические проявления заболевания дебютируют с почечной симптоматикой [50] и/или клиника поражения почек доминирует в картине ХГС и определяет ближайший прогноз [50–53]. Клинические проявления поражения почек у больных ХГС могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития нефротического синдрома, быстро прогрессирующего нефритического синдрома и острого повреждения почек ренального характера.

Прогрессирование патологического процесса в почках может привести к развитию терминальной почечной недостаточности и стать непосредственной причиной смерти больного или потребовать применения дорогостоящих технологий заместительной почечной терапии – диализа или трансплантации. Следует подчеркнуть, что развившееся хроническое повреждение почек, даже протекающее субклинически и расцениваемое как сопутствующее заболевание, отчетливо ассоциируется со значительным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [54]. Так, сердечно-сосудистая смертность среди больных ХГС с признаками повреждения почек составляет 60 % по данным одного из многоцентровых исследований [55].

Патогенетические механизмы формирования почечной патологии у больных ХГС требуют дальнейших исследований. Ранее нами подробно освещались достижения в исследовании этиологии, патогенеза, клинических проявлений нефрологической патологии у больных ХГС [56]. За прошедшее десятилетие не произошло

кардинальных сдвигов. Наиболее изучаемым и изученным аспектом по-прежнему является повреждение почек, опосредованное развитием смешанной криоглобулинемии II типа с отложением криоглобулин-содержащих иммунных комплексов в сосудах почек и развитием мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита I типа. Обсуждаются также непосредственное повреждение нефроцитов вирусом гепатита С с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза и повреждение, опосредованное реакцией местных и системных иммунных клеток на иммунные комплексы, содержащие компоненты вируса (в отсутствие криоглобулинемии). В последнем случае могут развиваться морфологически различные варианты гломерулопатий – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, мембранозная гломерулопатия, IgA нефропатия, узелковый периартериит [57]. Определенный вклад в повреждение почек, вероятно, вносят запускаемый ВГС оксидативный стресс системного и локального (в почках) характера [58–60], нарушение метаболизма гомоцистеина [61], развитие метаболического синдрома [62], избыточный синтез провоспалительных цитокинов [63].

Залогом прекращения некровоспалительных процессов в печени при ХГС, приводящих к фиброзу и циррозу, декомпенсации заболевания и развитию ГЦК, является успешная ликвидация ВГС из организма [27, 64, 65, 66]. Терапия ХГС длительное время являлась сложным вопросом. Однако в настоящее время достигнут значительный прогресс в лечении заболевания. Эти успехи – результат многочисленных исследований на протяжении двух с половиной десятилетий после идентификации ВГС в 1989 г. По данным Ассоциации фармацевтических исследований и производителей Америки, только с 1998 по 2014 г. проведены клинические испытания 77 препаратов, которые оказались неэффективными в терапии ХГС [67].

В настоящее время основной целью терапии ХГС является элиминация ВГС из организма после окончания курса терапии, так называемый устойчивый вирусологический ответ (УВО). Устойчивая элиминация вируса достигается в 99 % случаев после того, как РНК ВГС не определяется в сыворотке крови в течение 24 недель после окончания лечения (УВО-24) [68, 69]. В 2011 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) приняло новый показатель эффективности терапии – УВО через 12 недель после окончания лечения (УВО-12) в качестве конечной точки для

будущих клинических исследований, поскольку рецидив ВГС-инфекции обычно происходит в течение первых 12 недель после окончания курса ПВТ [29].

В ретроспективе разработка препаратов для противовирусной терапии ХГС способствовала прогрессу эффективности излечения от незначительного числа больных, получавших ПВТ, до 90 % и более сегодня [70–72].

Первым средством для лечения ХГС был рекомбинантный интерферон альфа (простой интерферон), препарат для инъекционного введения. Интерферон альфа был впервые описан в 1957 году, но только через 30 лет после обнаружения, его начали использовать для лечения вирусного гепатита С [73]. Рассматривают два различных, но взаимодополняющих механизма противовирусного эффекта интерферон альфа: а) индукция антивирусного состояния в инфицированных клетках, что приводит к прямому ингибированию репликации ВГС и б) иммуномодулирующий эффект, который усиливает специфический противовирусный иммунный ответ хозяина и способствует разрушению инфицированных клеток [74]. Еще до идентификации ВГС как причины заболевания, в экспериментальном исследовании в 1986 году, использовали интерферон для лечения больных гепатитом «ни А, ни В» [75]. Результаты этого исследования спровоцировали несколько контролируемых исследований эффективности интерферона в терапии гепатита «ни А, ни В», и его частичная эффективность была подтверждена.

Монотерапия интерфероном в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 24 недель приводила к исчезновению ВГС после курса лечения примерно у трети пациентов. У большинства из них, однако, развивался рецидив, и в итоге УВО-24 составил около 6 % [76, 77]. Ряд исследований, проведенных в 1990-х годах с целью установления оптимальной дозы и продолжительности лечения ХГС, показал, что увеличение продолжительности курса терапии до 48 недель повысило УВО до 16–20 % [78].

Рибавирин представляет собой аналог пуринового нуклеозида с широкой противовирусной активностью [79]. Механизм действия рибавирина при ХГС остается недостаточно ясным [78, 80]. Установлено, что применение рибавирина в виде монотерапии приводит к снижению активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), но не концентрации РНК ВГС [81, 82].

Комбинация рибавирина и интерферона альфа обеспечивает синергический эффект в отношении

ВГС. Показатель УВО при комбинированном применении составляет 34 % после 24 недель лечения и до 42 % после 48 недель [83, 84].

Пегилированный интерферон альфа представляет собой продукт пегилирования молекулы интерферона – присоединение инертных полимеров полиэтиленгликоля. Крупный молекулярный размер соединения приводит к более длительному периоду полураспада вследствие уменьшения клиренса, сохраняя при этом биологическую активность вещества, и позволяет использовать удобную дозировку введения препарата – один раз в неделю.

Монотерапию пегилированным интерфероном альфа применяли у пациентов, имеющих противопоказания к приему рибавирина, прежде всего почечную недостаточность, гемоглобинопатии и сердечно-сосудистые заболевания. УВО в этих случаях достигал 39 % [78, 85–89]. В клинических испытаниях при комбинированном применении пегилированного интерферона альфа и рибавирина общий показатель УВО составил до 56 % [90, 91, 92].

Усилия исследователей были сосредоточены на повышение частоты УВО у больных ХГС, не получавших прежде лечение, путем подбора оптимальной дозы интерферонов и рибавирина, и продолжительности лечения, что имело частичный успех [93–95]. Кроме того, во многих исследованиях пытались определить предиктивные факторы ответа на лечение данными схемами. В эпоху «двойной терапии» простым или пегилированным интерфероном и рибавирином предикторы ответа помогали в прогнозировании ее эффективности, принятии решения о начале лечения и необходимости прекратить или сократить продолжительность курса терапии. Предикторы ответа на терапию ХГС могут быть разделены на факторы возбудителя (генотип вируса, базовый уровень РНК ВГС, специфические вирусные мутации) и факторы хозяина – больного (возраст, пол, раса, степень фиброза печени, генотип ИЛ-28b, предыдущий ответ на ПВТ и др.) и вирусологический ответ в процессе лечения [96, 97, 90, 98]. «Плохие» прогностические факторы включали такие переменные, как вирусный генотип (особенно 1a и 4 по сравнению с генотипами 1b и 2), высокую вирусную нагрузку ( $\geq 800\,000$  МЕ/мл), отсутствие ответа на предыдущую терапию или рецидив, мужской пол, возраст старше 55 лет, афроамериканская раса, ожирение (индекс массы тела  $> 30$ ), генотип ИЛ-28b, несущий Т-аллель [99].

Следует отметить, что интерфероны и рибавирин могут вызывать серьезные побочные эффек-

ты, развитие которых необходимо учитывать при лечении больных ХГС. К побочным эффектам, связанным с приемом интерферонов, относятся супрессия костного мозга, гриппоподобные симптомы, психические расстройства и развитие аутоиммунных расстройств. Основной нежелательный эффект рибавирина – гемолитическая анемия [90, 91, 100]. Побочные эффекты у 10–20 % больных приводят к преждевременному прекращению курса терапии и еще у 20–30 % пациентов требуют модификации дозы. Следует отметить, что эти данные зарегистрированы в рамках клинических испытаний с тщательным отбором пациентов. В реальной клинической практике доля пациентов, прекративших лечение или потребовавших изменение дозы препаратов, больше [101].

Кроме того, существует ряд противопоказаний к назначению простых и пегилированных интерферонов и рибавирина: неконтролируемая депрессия, психоз или эпилепсия; беременность; нежелание соблюдать адекватную контрацепцию; тяжелые сопутствующие заболевания. Использование пегилированного интерферона также не рекомендуют больным нейтропенией (менее 1500 в мм<sup>3</sup>) и/или тромбоцитопенией (менее 90 000 в мм<sup>3</sup>) [102].

Таким образом, лечение ХГС препаратами интерферонов и комбинированными схемами, включающими рибавирин, изменило терапевтические подходы к ВГС-инфекции, улучшило прогноз и исходы заболевания, однако назначение терапии было достаточно сложным процессом.

Накопление знаний о структуре и жизненном цикле ВГС и патогенезе вызываемого им заболевания способствовало исследованиям для разработки методов лечения, направленных на сам вирус. Появление препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД) частично объясняются уроками, полученными в процессе разработки лекарств для терапии ВИЧ-инфекции [103]. Появление на фармакологическом рынке ПППД против ВГС произвело настоящую революцию в лечении ХГС. Основными целями ПППД являются протеаза NS3/4A, NS5B полимеразы и репликационный комплекс NS5A вируса.

Первые ПППД для лечения пациентов с генотипом 1 ВГС – селективные ингибиторы протеазы (телапревир и боцепревир) были одобрены в 2011 году. В сочетании с пегилированными интерферонами альфа и рибавирином этот режим лечения повышал УВО до 70 % при продолжительности лечения от 24 до 48 недель [104–110]. Однако прием обоих препаратов был связан с серьезны-

ми побочными эффектами, прежде всего анемией (у 40–57 % больных) [111]. Такая тройная терапия оказалась опасна в условиях реальной клинической практики, особенно у пациентов с прогрессирующим поражением печени [112]. В настоящее время эти препараты не рекомендуются к применению.

В 2013 г. были одобрены два новых ПППД – симепревир и софосбувир. Симепревир – также пероральный ингибитор протеазы, применяется в сочетании с пегилированными интерферонами альфа и рибавирином, курс терапии составляет 12–24 недели. В клинических испытаниях симепревир повышал уровень излечения до 80 % у больных ХГС (генотип 1) [113].

Также в 2013 г. на рынок поступил софосбувир. Этот препарат был одобрен для использования в сочетании с рибавирином и еженедельной инъекцией пегилированного интерферона альфа для генотипов 1, 2, 3 и 4. Следует отметить, что терапия софосбувиром обеспечивала общий уровень излечения до 90 % всего за 12 недель и со значительно меньшим числом побочных эффектов [114].

Софосбувир является первым в своем классе NS5B-ингибитором полимеразы [115]. Активная трифосфатная форма софосбувира нацелена на высококонсервативный активный участок полимеразы ВГС, и по этой причине софосбувир обладает пангенотипической противовирусной активностью, хотя и с некоторыми различиями в потенции, что было подтверждено в экспериментах *in vitro* с использованием системы репликаона ВГС [7, 116, 117]. Софосбувир выступает в качестве базовой основы большинства современных и, возможно, будущих схем и комбинаций ПППД, что обусловлено пангенотипической противовирусной активностью, высоким барьером резистентности и профилем безопасности [7, 116]. Софосбувир имеет относительно небольшое число взаимодействий с другими лекарствами [118, 119].

К новейшим ПППД, зарегистрированным в России для лечения больных ХГС (генотипов 1, 3 и 4), относится комбинированный препарат Зепатир<sup>®</sup>, включающий элбасвир (NS5A ингибитор) / grazопревир (NS3/4A ингибитор протеазы), который принимается внутрь по 1 таблетке один раз в сутки. При генотипе ХГС 1b элбасвир/гразопревир может быть назначен в течение 12 или 8 недель (у пациентов с фиброзом F0-F2), при генотипе 3 препарат элбасвир/гразопревир назначают в сочетании с софосбувиром в течение 12 недель.

Согласно европейским рекомендациям 2018 года по лечению больных ХГС ПППД распределены в 2 группы:

I. Пан-генотипические препараты или их комбинации

1. Софосбувир
2. Софосбувир / велпатасвир
3. Софосбувир / велпатасвир / воксилапревир
4. Глекапревир / пибрентасвир

II. Специфичные к генотипу препараты или их комбинации

1. Софосбувир / ледипасвир
2. Паритапревир / омбитасвир / ритонавир
3. Дасабувир
4. Гразопревир/Элбасвир

В настоящее время множество ПППД для лечения ХГС в процессе разработки и выхода на рынок. Все они, вероятно, будут использоваться в комбинированных режимах приема препаратов для преодоления барьера резистентности ВГС [120].

Современный подход к лечению ХГС основан на назначении схем, включающих пероральные пангенотипические препараты, и, конечно, с вероятным 100 % УВО. Появление высокоэффективных препаратов для терапии ХГС, расширение их ряда и повышение доступности для больных определяют возможность в ближайшей перспективе достигнуть элиминации вирусного гепатита С.

В то же время пристальное внимание клиницистов привлекают пациенты с внепеченочными проявлениями заболевания и/или с коморбидной патологией, нуждающиеся в персонализированном подходе с учетом их состояния и сопутствующей терапии.

К особой группе пациентов при определении схемы и режима противовирусной терапии относят больных ХГС с нарушенной функцией почек. Терапия таких больных может представлять значительные трудности в связи с необходимостью в ряде случаев сочетания этиотропного (противовирусного) лечения, иммуносупрессивной терапии и патогенетической коррекции нарушений функции почек и учета степени снижения функции почек.

Применение интерферона короткого действия и пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином [121] позволило значительно повысить эффективность терапии. Однако в связи с необходимостью дозировать рибавирин в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), риском необратимого ухудшения функции почек, а также побочными эффектами интерферонов данный режим рекомендовался в руководствах Евро-

пейской (EASL) и Американской (AASLD) ассоциаций по изучению болезней печени и Международного фонда по улучшению исходов у больных заболеваниями почек (KDIGO) в модифицированных дозировках. Проводить терапию подобных пациентов рекомендовалось в специализированных центрах, имеющих опыт лечения пациентов с сочетанной патологией, под контролем мультидисциплинарной команды. В связи с чем в нашей стране интерферонсодержащие режимы терапии ХГС у пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции (в том числе с повреждением почек) не применялись, и широко не использовались практическими врачами [53, 123, 124].

Внедрение в клиническую практику безинтерфероновых схем противовирусной терапии, основанных на использовании препаратов с прямым противовирусным действием, стало переломным в судьбах многих пациентов с ВГС-ассоциированным повреждением почек. Многие схемы на основе ПППД применяют у пациентов с тяжелым повреждением почек, в том числе находящихся на гемодиализе или после выполненной трансплантации почки. Так, в 2015 г. крупнейшие международные ассоциации по изучению заболеваний печени – Европейская и Американская – рекомендовали проводить противовирусную терапию в приоритетном порядке вне зависимости от уровня вирусной нагрузки и степени фиброза пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, поскольку назначение терапии может уменьшить риск смерти больных от тяжелых внепеченочных проявлений [125, 126].

К 2018 г. ведущие международные эксперты [127–129] выработали практически единые рекомендации по терапии больных ХГС с повреждением почек с учетом скорости клубочковой фильтрации. Так, пациентам, имеющим СКФ более 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, безинтерфероновая терапия назначается по общим принципам. В свою очередь, больным ХГС с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> рекомендуются препараты, выводящиеся преимущественно печенью (таблица). Соответствующие рекомендации разработаны и для пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Таким образом, накопленный к настоящему времени опыт применения ПППД у пациентов с повреждением почек свидетельствует об их высокой вирусологической эффективности и хорошей переносимости, сопоставимой с таковой у больных ХГС без повреждения почек [130–137]. Однако следует учитывать, что полного или частично-

Таблица / Table

**Международные рекомендации по терапии хронического гепатита С  
у пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>**  
**International recommendations for treatment of chronic hepatitis C  
in patients with GFR less than 30 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>**

Генотип ВГС	Препараты	AASLD, 2018	EASL, 2018	KDIGO, 2018
1a	Элбасвир 50 мг/гразопревир 100 мг	+	+	+
	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
	Дасабувир; Омбитасвир+ Паритапревир+ Ритонавир	-	-	+
	Даклатасвир 60 мг + асунапревир 100 мг	-	-	+
1b	Элбасвир 50 мг/гразопревир 100 мг	+	+	+
	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
	Дасабувир; Омбитасвир+ Паритапревир+Ритонавир	-	+	+
	Даклатасвир 60 мг + асунапревир 100 мг	-	-	+
2	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
3	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
4	Элбасвир 50 мг/гразопревир 100 мг	+	+	+
	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+
5-6	Глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг	+	+	+

го клинического нефрологического ответа удается достигнуть не всегда [133–135], вследствие чего патогенетическая терапия глюкокортикостероидами и цитостатиками и элиминационные методы не теряют своей актуальности. При проведении терапии ХГС у больных с патологией почек, особенно перенесших трансплантацию почки и получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия ПППД с препаратами патогенетической и симптоматической терапии. Для этого можно использовать готовые рекомендации, например, на сайте <https://www.hep-druginteractions.org/>.

В заключение следует отметить, что безопасность и эффективность терапии ХГС современными противовирусными препаратами привели к тому, что в настоящее время в мире проводятся пересадки почки от доноров, инфицированных ВГС, вирус негативным реципиентам, с последующим проведением противовирусной терапии реципиента почки [138–141]. В свою очередь, пересадка почки от ВГС-позитивного донора ВГС-позитивному реципиенту с последующей терапией оказалась экономически и в части увеличения продолжительности качественного периода жизни реципиента (за счет уменьшения периода ожидания) даже более выгодной, чем лечение ВГС-инфекции у донора с последующей пересадкой почки и лечением реципиента [142].

Последние достижения в разработке противовирусных препаратов, четкие и обоснованные рекомендации по показаниям и схемам их применения дают надежду абсолютному большинству

больных ХГС на излечение от этой инфекции независимо от сопутствующей патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
REFERENCES

1. WHO. Global hepatitis report 2017 [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Blach, S, Zeuzem S, Manns M et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2016; 2 (3): 161–176
3. Lavenchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107–115
4. Everson GT, Towner WJ, Davis VN et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized. *Ann Intern Med* 2015; 163 (11): 818–826
5. Bjoerkvoll B, Viet L, OI HS et al. Screening test accuracy among potential blood donors of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV to detect hepatitis B and C virus infection in rural Cambodia and Vietnam. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health* 2010; 41 (5): 1127–1135
6. Cavalcante LN, Lyra AC. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World Journal of Hepatology* 2015; 7 (12): 1617–1631
7. Kayali Z, Schmidt WN. Finally sofosbuvir: an oral anti-HCV drug with wide performance capability. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2014; 7: 387–398
8. Rao VB, Johari N, du Cros P et al. Hepatitis C seroprevalence and HIV co-infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (7): 819–824
9. Anderson JC, Simonetti J, Fisher DG et al. Comparison of different HCV viral load and genotyping assays. *J Clin Virol* 2003; 28 (1): 27–37
10. Simmonds P, Bukh J, Combet C et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42 (4): 962–973
11. Smith DB, Bukh J, Kuiken C et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59 (1): 318–327
12. Murphy DG, Willems B, Deschênes M et al. Use of se-

quence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (4): 1102–1112

13. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J et al. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from Central Africa. *J Clin Microbiol* 2015; 53 (3): 967–972

14. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015; 61 (1): 77–87

15. Чуланов ВП, Пименов НН, Мамонова НА и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив* 2015; 11: 5–10 [Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova ON et al. Chronic hepatitis C as a problem of public health in Russia today and tomorrow. *Therapeutic Archive* 2015; 11: 5–10]

16. Пименов НН, Вдовин АВ, Комарова СВ и др. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С. *Терапевтический архив*; 2013(11): 4–9 [Pimenov NN, Vdovin AV, Komarova SV et al. Relevance and prospects for the implementation in Russia of a single Federal registry of patients with viral hepatitis B and C. *Therapeutic archive*; 2013 (11): 4–9]

17. Козлов ВК, Стельмах ВВ, Радченко ВГ. *HCV – инфекция: Современная стратегия комплексного лечения*. Пособие для врачей. СПб, Диалект, 2008; 80 [Kozlov VK, Stelmakh VV, Radchenko VG. *HCV infection: A modern integrated treatment strategy*. Manual for doctors. SPB, Dialect, 2008; 80]

18. Лобзин ЮВ. *Вирусные гепатиты*, СПб.: Фолиант, 1999; 104 [Lobzin SE. *Viral hepatitis*, SPB.: Foliant, 1999; 104]

19. Нечаев ВВ, Иванов АК, Пантелеев АМ. Социально-значимые инфекции. Часть I. Моноинфекции: туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, СПб.: ООО «Береста», 2011; 439 [Nechaev VV, Ivanov AK, Panteleev AM. Socially significant infections. Part I. Monoinfection: tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis, SPB.: Beresta LLC, 2011; 439]

20. Жданов КВ, Лобзин ЮВ, Гусев ДА, Козлов ВВ. *Вирусные гепатиты*, СПб.: Фолиант, 2011; 304 [Zhdanov KV, Lobzin SE, Gusev YES, Kozlov KV. *Viral hepatitis*, SPB: Foliant, 2011; 304]

21. Серова ВВ, Апросина ЗГ. *Хронический вирусный гепатит*, Москва: Медицина, 2004; 384 [Serov VV, Aprosina ZG. *Chronic viral hepatitis*, Moscow: Medicine, 2004; 384]

22. Franco S, Barcons MG, Basagoiti FP et al. Characterization and evolution of NS5A quasispecies of hepatitis C virus genotype 1b in patients with different stages of liver disease. *Journal of Medical Virology* 2003, 71: 195–204

23. Lee MH, Yang HI, Lu SN et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206 (4): 469–477

24. Micaleff JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006; 13 (1): 34–41

25. Rehermann B, Bertoletti A. Immunological aspects of antiviral therapy of chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Hepatol* 2015; 61 (2): 712–721

26. Kao JH, Ahn SH, Chien RN et al. Urgency to treat patients with chronic hepatitis C in Asia. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(5): 966–974. doi: 10.1111/jgh.13709

27. Rachel HW, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2014; 61: 58–68

28. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, Furuta S. Natural History of Hepatitis C. *Intervirology* 1994; 37: 101–107

29. Mauss S, Rockstroh J, Wedemeyer H et al. *Hepatology – A Clinical text book*, 8-е изд., перераб. и доп., Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2017; 729

30. Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: Considerations for scientists and funding agencies. *Virus Research* 2018; 248: 53–62

31. de Groen RA. *Understanding the Innate Immune Response in Viral Hepatitis: Interferons and NK Cells* [Электронный ресурс] Erasmus University Rotterdam, 2017; Режим доступа:

<http://hdl.handle.net/1765/101848>

32. Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clinical immunology* 2008; 128 (2): 133–147

33. Burke KP, Cox AL. Hepatitis C Virus Evasion of Adaptive Immune Responses- A Model for Viral Persistence. *Immunologic research* 2010; 47 (1): 216–227

34. Ascione A, Tartaglione T, Di Costanzo GG. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2007; 39(Suppl): S4–S7

35. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 34S–38S

36. Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463–472

37. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349 (9055): 825–832

38. Planas R, Ballesté B, Alvarez MA et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40 (5): 823–830

39. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Nonmodifiable Factors. *Gastroenterology* 2008; 134 (6): 1699–1714

40. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int* 2012; 6 (4): 684–695

41. Cadieux G, Campbell J, Dendukuri N. Systematic review of the accuracy of antibody tests used to screen asymptomatic adults for hepatitis C infection. *CMAJ Open* 2016; 4(4): E737–E745

42. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (6): 873–879

43. Ha S, Totten S, Pogany L, Wu J, Gale-Rowe M. Hepatitis C in Canada and the importance of risk-based screening. *Can Commun Dis Rep* 2016; 42(3): 57–62

44. Mitchell AE, Colvin HM, Palmer R. Beasley Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology* 2010; 51 (3): 729–733

45. Papatheodoridis GV, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int* 2014; 34 (10): 1452–1463

46. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature medicine* 2013; 19(7): 850–858

47. Жевнерова СН, Антонова ТВ, Ковалева ВА. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С на ранних сроках развития. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова* 2016; 23 (4): 45–49 [Zhevnerov CH, Antonova TV, Kovalev VA. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in the early stages of development. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova 2016; 23 (4): 45–49]

48. Соринсон СН. *Вирусные гепатиты*. СПб.: Тега, 1997, 326 [48. Sorinson CH. *Viral hepatitis*. SPB.: Teza, 1997, 326]

49. Sherman AC, Sherman KE. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: navigating CHASM. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015; 12(3): 353–361

50. Wong W, Denton M, Rennke HG, Lin J. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency. *Am J of Kidney Dis* 2004; 44(5): 924–929

51. Милованова СЮ, Лопаткина ТН, Козловская ЛВ, Краснова ТН. Моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита тяжелого течения. *Тер архив* 2007; 6: 69–72 [Milovanova SYu, Lopatkina TN, Kozlovskaya LV, Krasnova TN. Monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in the treatment of severe HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Ter archive* 2007; 6: 69–72]

52. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Сиповский ВГ и др. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С. *Нефрология* 2007; 11 (4): 99–103 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskiy VG, etc. A case of cryoglobulinemic

glomerulonephritis in hepatitis C. *Nephrology* 2007; 11 (4): 99–103]

53. Смирнов АВ, Трофименко ИИ. Быстро прогрессирующий нефритический синдром у пациентки с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с хроническим вирусным гепатитом. *Нефрология* 2010; 14 (1): 104–112 [Smirnov AV, Trofimenko II. Fast-progressing nephritic syndrome in a patient with cryoglobulinemic vasculitis associated with chronic viral hepatitis. *Nephrology* 2010; 14 (1): 104–112]

54. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardio-renal continuum: pathogenetic bases of preventive nephrology. *Nephrology* 2005; 9 (3): 7–15]

55. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(1): 69–82

56. Добронравов ВА, Дунаева НВ. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С. *Нефрология* 2008; 12(4): 9–19 [Dobronravov VA, Dunaeva NV. Kidney damage and chronic viral hepatitis C. *Nephrology* 2008; 12 (4): 9–19]

57. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 12(8): 1337–1342

58. Medvedev R, Ploen D, Hildt E. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:9012580

59. Tural E, Sezer S, Ibis A, Bilgic A, Ozdemir N, Aldemir D, Haberal M. The influence of hepatitis C infection activity on oxidative stress markers and erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2010 Jun; 42(5): 1629–1636

60. Arciello M, Gori M, Balsano C. Mitochondrial dysfunctions and altered metals homeostasis: new weapons to counteract HCV-related oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013:971024

61. Mustafa M, Hussain S, Qureshi S et al. Study of the effect of antiviral therapy on homocysteinemia in hepatitis C virus-infected patients. *BMC Gastroenterol* 2012; 12:117

62. Lim T. Metabolic syndrome in chronic hepatitis C infection: does it still matter in the era of directly acting antiviral therapy. *Hepat Med* 2014; 6: 113–118

63. González-Reimers E, Quintero-Platt G, Martín-González C, Pérez-Hernández O, Romero-Acevedo L, Santolaria-Fernández F. Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016 May 14; 22(18): 4427–4437

64. Лопаткина ТН. Новое в лечении хронических вирусных гепатитов [Электронный ресурс] *Лечащий Врач* 2007; 1. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2007/01/4534659> [Lopatkina TH. New in the treatment of chronic viral hepatitis [Electronic resource] *The attending physician* 2007; 1. Access Mode]

65. Anderson JP, Tchetgen EJ, Lo Re V et al. Antiretroviral Therapy Reduces the Rate of Hepatic Decompensation Among HIV- and Hepatitis C Virus-Coinfected Veterans. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 719–727

66. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308 (24): 2584–2593

67. Washington DC Twenty-Five Years of Progress Against Hepatitis C: Setbacks and Stepping Stones. *PhRMA* 2014: 20

68. Manns MP, Pockros PJ, Norrkans G et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon  $\alpha$ -2b or peginterferon  $\alpha$ -2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat* 2013; 20: 524–529

69. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010; 139: 1593–1601

70. Geddawy A, Ibrahim YE, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *Journal of Translational Internal Medicine* 2017; 5 (1): 8–17

71. Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(40): 6703–6709

72. Wikto SZ, Scott JD. What is the impact of treatment for hepatitis C virus infection? / *Lancet* 2017; 390 (10090): 107–109

73. Friedman RM, Contente S. Treatment of Hepatitis C Infections with Interferon: A Historical Perspective. *Hepatitis Research and Treatment* 2010; 1: P. 1–4

74. Sen G. Viruses and interferons. *Annual Review of Microbiology* 2001; 55: 255–281

75. Hoofnagel JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575–1578

76. Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321(22): 1501–1506

77. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1506–1510

78. Chen CH, Yu ML. Evolution of Interferon-Based Therapy for Chronic Hepatitis C [Электронный ресурс] *Hepat Res Treat* 2010: 2010. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990099/> [Chen CH, Yu ML. Hepatitis C Evolution of Interferon-Based Therapy [Electronic resource] *Hepat Res Treat*. 2010: 2010. Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990099/>]

79. Feld, JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436 (7053): 967–972

80. Satoh S, Mori K, Onomura D et al. Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor  $\alpha$ . *Hepatology Communications* 2017; 1(6): 550–563

81. Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26(2): 473–477

82. Dusheiko G, Main J, Thomas H et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled trial. *J Hepatol* 1996; 25(5): 591–598

83. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. Interferon alfa-2a alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492

84. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C. *Lancet* 1998; 352(9138): 1426–1432

85. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1673–1680

86. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34(2): 395–403

87. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33(2): 433–438

88. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343(23): 1666–1672

89. Zeuzem S. Do differences in pegylation of interferon alfa matter? *Gastroenterology* 2010; 138(1): 34–36

90. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975–982

91. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9286): 958–965

92. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Bastie a et al. Fac-

tors effecting treatment responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1996; 174(1): 1–7

93. Berg T, von Wagner M, Nasser S et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1086–1109

94. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275–279

95. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688–1694

96. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 645–652

97. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425–433

98. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43:954–960

99. Rosen H. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2429–2438

100. Hadziyannis SJ, Sette HJ, Morgan TR et al. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140(5):346–355

101. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK. The way forward in HCV treatment – finding the right path. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007;6:991–1000

102. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 / European Association for the Study of the Liver (EASL). *J Hepatol* 2014;61(2):373–395

103. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55(9):1350–1359

104. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver. *Hepatology* 2011; 54: 1433–1444

105. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839–1850

106. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705–716

107. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360:1827–1838

108. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292–1303

109. Poordad F, Bruno S, Manns MP et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195–1206

110. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–1024

111. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver International* 2012; 32: 32–38

112. Maasoumy B, Port K, Markova AA et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8(2):e55285

113. Alexopoulou A, Karayiannis P. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the*

*Hellenic Society of Gastroenterology* 2015; 28(1):55–65

114. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878–1887

115. Schinazi RF, Shi J, Whitaker T. “Sofosbuvir (Sovaldi): The First-in-Class HCV NS5B Nucleotide Polymerase Inhibitor”. *Innovative Drug Synthesis*. / под общ. ред. J.J. Li, D.S. Johnson . NJ, USA: *John Wiley & Sons* 2015:341 с

116. Alberti A, Piovesan S. The evolution of the therapeutic strategy in hepatitis C: Features of sofosbuvir and indications. *Digestive and Liver Disease* 2014;46 (Suppl 5): S174–S178

117. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 447–462

118. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(1):36–45

119. Koff R. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(5): 478–487

120. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010; 376:1467–1475

121. Alric L, Plaisier E, Thébault S et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J of Kidney Dis* 2004 Apr; 43(4): 617–623

122. Дунаева НВ, Гезей МА, Колпащикова ЕЮ, и др. Опыт терапии пегилированным интерфероном альфа и рибавирином хронического гепатита С, осложненного развитием смешанной криоглобулинемии. *Вестник НовГУ* 2017;106(8):75–82 [Dunaeva NV, Gezey MA, Kolpashchikova EY et al. Experience in the treatment of pegylated interferon alpha and ribavirin of chronic hepatitis C, complicated by the development of mixed cryoglobulinemia. *Herald of Novgorod State University* 2017; 106 (8): 75–82]

123. Игнатова ТМ, Козловская ЛВ, Гордовская НБ и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив* 2017;89(5):46–52 [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus: 20 years of treatment experience. *Therapeutic Archives* 2017; 89 (5): 46–52]

124. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2015 Jul; 63(1): 199–236

125. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015 Sep;62(3):932–954

126. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018 Oct 30;67(10):1477–1492

127. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018 Aug;69(2):461–511

128. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2018;8:91–165

129. Дунаева НВ, Карев ВЕ, Воробьева ОА и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложненного системным криоглобулинемическим васкулитом. *Журнал Инфектологии* 2016;8(2):40–47 [Dunaeva NV, Karev VE, Vorobyova OA et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis C, complicated by systemic cryoglobulinemic vasculitis. *Journal of Infectology* 2016; 8 (2): 40–47]

130. Li T, Qu Y, Guo Y, Wang Y, Wang L. Efficacy and safety of

direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. *Liver Int* 2017 Jul;37(7):974–981

131. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat* 2017 Jun;24(6):464–471

132. Fernández I, Muñoz-Gómez R, Pascasio JM et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017 Apr;66(4):718–723

133. Дунаева НВ, Колпашикова ЕЮ, Романова СЮ и др. Терапия препаратами прямого противовирусного действия хронического гепатита С, осложненного развитием смешанной криоглобулинемии. *Журнал Инфектологии* 2018;10(4):53–63 [Dunaeva NV, Kolpashchikova EY, Romanova SY et al. Therapy with direct antiviral drugs of chronic hepatitis C, complicated by the development of mixed cryoglobulinemia. *Journal of Infectology* 2018; 10 (4): 53–63]

134. Santoriello D, Pullela NK, Uday KA, et al. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep* 2018 Apr 10;3(4):985–990

135. Suda G, Ogawa K, Morikawa K, Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. *J Gastroenterol* 2018 May;53(5):591–605

136. Corson M, Moch A, Saab S. Hepatitis C Virus Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and in Kidney Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2018 May;14(5):280–285

137. Goldberg DS, Abt PL, Reese PP; THINKER Trial Investigators. Transplanting HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med* 2017 Sep 14;377(11):1105

138. Kamalkiran M, Ravikiran V, Shashidhar C, Prasad KVR, Yeldandi V. Kidney Transplantation from a Hepatitis C Virus-positive Donor to a Hepatitis C Virus-negative Recipient. *Indian J Nephrol* 2018 Nov-Dec;28(6):488–489

139. Durand CM, Bowring MG, Brown DM et al. Direct-Acting Antiviral Prophylaxis in Kidney Transplantation From Hepatitis C Virus-Infected Donors to Noninfected Recipients: An Open-Label Nonrandomized Trial. *Ann Intern Med* 2018 Apr 17;168(8):533–540

140. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA et al. Twelve-Month Outcomes After Transplant of Hepatitis C-Infected Kidneys Into Uninfected Recipients: A Single-Group Trial. *Ann Intern Med* 2018 Sep 4;169(5):273–281

141. Eckman MH, Woodle ES, Thakar CV, Paterno F, Sherman KE. Transplanting Hepatitis C Virus-Infected Versus Uninfected Kidneys Into Hepatitis C Virus-Infected Recipients: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 2018 Aug 21;169(4):214–223

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Доцент Лиюзов Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, д.м.н., доцент; Тел.: (812) 338-60-40, E-mail dlioznov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354. 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица проф. Попова, д. 15/17, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, заместитель директора по научной работе

Assistant professor Dmitry A. Lioznov MD, PhD, DMedSci Affiliations: 197022, Russia, 6/8 Lev Tolstoy st., St. Petersburg, Russia, First Pavlov State Medical University, Head of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Phone: 7(812) 338-60-

40, dlioznov@yandex.ru. 197376, prof. Popov street, 15/17, St. Petersburg, Russia, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Deputy Director for Research

Доцент Дунаева Наталья Викторовна, канд. мед. наук 190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179. Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, заведующая отделением соматической патологии. Тел.: +7-921-741-88-20; E-mail:nvch@mail.ru ORCID: 0000-0002-9504-0827

Assistant professor Natalia V. Dunaeva, MD, PhD Affiliations: 190103, Russia, 179 nab. Obvodny kanal, St.Petersburg, Russian Federation, Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, Head of the outpatient medical Department, MD, PhD, associate professor, Phone: +7(921) 741-88-20, E-mail: nvch@mail.ru

Чунг Нгуен Хыу

Вьетнам, г. Хошимин, ул. Хонг Банг, д. 217. Медицинский и фармацевтический университет города Хошимина, ассистент кафедры внутренних болезней, заочный аспирант Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Тел.: (+84) 37-67-68-616, E-mail: chung43@mail.ru

Nguyen Huu Chung, MD

Affiliations: Vietnam, Ho Chi Minh city, №217 Hong Bang st., Medical and Pharmaceutical University of Ho Chi Minh city, assistant of Department of Internal Medicine, extramural PhD student of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur. Phone: (+84) 37-67-68-616, E-mail: chung43@mail.ru

Горчакова Ольга Владимировна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, к.м.н. Тел.: +7(812)338-70-58; E-mail gorchakova-spmu@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5458-4329

Olga V. Gorchakova, MD, PhD, Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 6/8, the First St. Petersburg state medical University. Acad. I. P. Pavlova, researcher at the laboratory of chronic viral infections SIC, assistant of the Department of infectious diseases and epidemiology, Phone +7(812)338-70-58; E-mail gorchakova-spmu@yandex.ru

Проф. Антонова Тамара Васильевна, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел.: +7(812)338-70-58; E-mail antonovavt28@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1784-6235

Prof. Antonova Tamara Vasilyevna, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy str. 6/8, the First St. Petersburg state medical University. Acad. I.P. Pavlova, Department of infectious diseases and epidemiology, Phone +7(812)338-70-58; E-mail antonovavt28@yandex.ru

Поступила в редакцию: 25.02.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 25.02.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© А.Н. Шишкин, А.И. Князева, А.О. Голодова, Г.В. Васильева, 2019  
УДК 616.61-036.12 : 616.24-008.4

*А.Н. Шишкин<sup>1,\*</sup>, А.И. Князева<sup>1</sup>, А.О. Голодова<sup>2</sup>, Г.В. Васильева<sup>2</sup>*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5-й СТАДИИ

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургский государственный университет Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>«Центр Диализа Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Хроническая болезнь почек является не только локализованной болезнью, но также затрагивает практически все системы органов. Поражения дыхательной системы у таких пациентов часто недооцениваются в клинической практике. **ЦЕЛЬ** – диагностика и клиническая оценка поражения дыхательной системы у больных на высокопоточном гемодиализе для оптимизации лечения больных хронической болезнью почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 60 человек. Рассматривались две группы: основная – больные хроническим гломерулонефритом (у 17 больных диагноз был подтвержден морфологически) с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, получающие терапию гемодиализом (n=30), и группа сравнения – пациенты не получающие диализ (n=30). У всех обследованных изучали стаж курения, результаты клинического и биохимического анализов крови, проводили исследование показателей функции внешнего дыхания (жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ1/ФЖЕЛ, минутной вентиляции легких (МВЛ)). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний индекс массы тела (ИМТ) в основной группе пациентов был равен 28±6 кг/м<sup>2</sup>, в группе сравнения средний ИМТ – 24±3 кг/м<sup>2</sup>. ИМТ в группах в целом достоверно не отличался (p=0,40). Уровень триглицеридов был повышен у 29% пациентов основной группы. Достоверных различий исследуемых тестов спирометрии (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, МВЛ) среди пациентов основной группы и группы сравнения выявлено не было (p>0,05). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для женщин, длительно получающих терапию программным гемодиализом, характерно снижение показателя ФЖЕЛ, у мужчин наблюдается снижение ОФВ1/ФЖЕЛ пропорционально длительности лечения гемодиализом. При повышении уровня С-реактивного белка у пациентов с ХБП пятой стадии обнаружено снижение показателя ФЖЕЛ, повышение уровня триглицеридов сопровождалось снижением ОФВ1/ФЖЕЛ.

**Ключевые слова:** спирометрия, дыхательная система, хроническая болезнь почек, гемодиализ

*A.N. Shishkin<sup>1,\*</sup>, A.I. Kniazeva<sup>1</sup>, A.O. Golodova<sup>2</sup>, G.V. Vasileva<sup>2</sup>*

## CLINICAL EVALUATION OF INDICATORS OF RESPIRATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, Medical Faculty, Department of Internal Diseases, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Dialysis Center of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Chronic kidney disease affects almost all organ systems. Respiratory lesions in these patients are often underestimated in clinical practice. **THE AIM.** Diagnosis and clinical evaluation of the respiratory system in patients with high-flux hemodialysis to optimize the treatment of patients with chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS.** There were 60 patients examined. Two groups were considered: the main group – patients with chronic glomerulonephritis (in 17 patients, the diagnosis was confirmed morphologically) with stage 5 chronic kidney disease (CKD), receiving hemodialysis therapy (n = 30), and the comparison group – patients not receiving dialysis (n = 30). Experience of smoking, results of clinical, biochemical blood tests and respiratory tests – vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), FEV1/FVC and maximum voluntary ventilation (MVV) were studied in all patients. **RESULTS.** The mean body mass index (BMI) in the main group of patients was 28 ± 6 kg/m<sup>2</sup>, and in the comparison group, the average BMI was 24 ± 3 kg/m<sup>2</sup>. BMI in groups as a whole was not significantly different (p = 0.40). In the general group, 29% had an increased level of triglycerides. No significant differences were found between the results of the respiratory tests of the two groups (p>0.05). **CONCLUSION.** FVC decreases in women receiving hemodialysis treatment; there is a decrease in FEV1/FVC in proportion to the duration of hemodialysis treatment in men. Increasing levels of C-reactive protein in patients on hemodialysis accompanied by a decrease in FVC; an increase in triglyceride levels accompanied by a decrease in the FEV1/FVC index.

**Keywords:** spirometry, respiratory system, chronic kidney disease, hemodialysis

Для цитирования: Шишкин А.Н.\*, Князева А.И., Голодова А.О., Васильева Г.В. Клиническая оценка показателей функции внешнего дыхания у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии. *Нефрология* 2019; 23 (4): 47-52. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-47-52

For citation: Shishkin A.N.\*, Kniazeva A.I., Golodova A.O., Vasileva G.V. Clinical evaluation of indicators of respiratory function in patients with chronic kidney disease 5 stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (4): 47-52 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-47-52

\*Шишкин А.Н. Россия, 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +79216413330; E-mail: alexshishkin@bk.ru ORCID 0000-0001-5111-2131

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время заболеваемость хронической болезнью почек (ХБП) постоянно растет на 6 % в год [1], причиной чего, вероятно, является увеличение распространенности в популяции ожирения сахарного диабета, заболеваний, поражающих сосудистую систему почек, а также увеличение продолжительности жизни населения. [2]. В настоящий момент существует представление, что болезни почек наравне с сосудистыми заболеваниями, диабетом, онкологическими и легочными заболеваниями являются основными причинами смертности [3]. В нашей стране порядка 15 млн человек с ХБП, у 90–95 % из них причиной смерти являются осложнения данного заболевания, 41 500 пациентов в год теряют трудоспособность. В России в 2015 году заместительную почечную терапию получили около 44 000 больных с ХБП, прирост таких пациентов в год составляет около 11,6 % [4]. В среднем возраст пациентов, получающих заместительную почечную терапию, – 47 лет, то есть приходится на трудоспособное население.

Состояние бронхолегочной системы у пациентов с ХБП до сих пор является предметом изучения, что обусловлено неяркой клинической картиной бронхопультмональных осложнений при ХБП. Легкие могут часто поражаться при патологии почек, распространенность дисфункции легких встречается чаще при прогрессировании ХБП, до 10 % для рестриктивной и 16 % для обструктивной дисфункции легких. Показано, что по мере того, как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) падает, дисфункция дыхательных мышц становится все более распространенной. Согласно данным литературы [5, 6] нарушение функций легких, возможно, является результатом воздействия циркулирующих уремиических токсинов, а также косвенно возникает из-за перегрузки жидкостью, анемии, подавления иммунитета, чрезмерной кальцификации, недоедания, нарушения электролитного баланса у пациентов с терминальной стадией ХБП.

Проведенные исследования позволили выявить обратную корреляцию между продолжительностью диализа и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и индексом Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), а также между силой дыхательной мышцы и параметрами ЖЕЛ, минутной вентиляцией легких (МВЛ) у пациентов с гемодиализом. Обнаружены взаимосвязь между состоянием функции внешнего дыхания (ФВД) и нарушением центральной

и периферической гемодинамики у пациентов с ХБП, снижение диффузионной легочной способности у этих больных, однако отсутствуют данные подобных исследований с участием здоровой популяции [7].

Когда развивается ХБП, больные страдают из-за состояния перегрузки жидкостью, которое способно вызывать отек легких, плевральный выпот, рестриктивные и обструктивные нарушения проходимости дыхательных путей. ХБП, кроме того, сопряжена с такими патологиями функций дыхания, как ХОБЛ или синдром апноэ во сне. Изменения параметров ФВД при ХБП встречаются существенно чаще поражения органов дыхания, прогрессируют по мере развития дисфункции почек и больше всего выражены в терминальной стадии ХБП. У таких пациентов имеется снижение показателей ФВД, основой которых являются не только нарушение механики дыхания и диффузионной способности легких, но и изменение силы дыхательных мышц вдоха и выдоха, а также центральной регуляции дыхания. Программный гемодиализ не устраняет нарушений ФВД и диффузионной способности легких у пациентов с ХБП. Следовательно, изменения функции аппарата дыхания являются типичными для больных с ХБП, и их уточнение имеет важное прогностическое значение [8]. В связи с этим целью настоящего исследования явилась диагностика и клиническая оценка поражения дыхательной системы у больных на высокопоточном гемодиализе для оптимизации лечения больных хронической болезнью почек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе Центра диализа Санкт-Петербурга. Исследовались 60 человек, из них 30 мужчин и 30 женщин. Рассматривались 2 группы: основная – больные хроническим гломерулонефритом (у 17 больных диагноз был подтвержден морфологически) с ХБП 5 стадии, находящиеся на терапии гемодиализом (n=30; 17 (57%) мужчин, 13 (43%) женщин). Группу сравнения составили пациенты, не получающие диализ (n=30; 13 (43%) мужчин, 17 (57%) женщин). Сравнивали показатели ФВД в группах, также осуществлялось сравнение анамнестических данных, общезыкальных данных в группах для выявления возможного влияния их на результаты спирометрии. Основные клинические параметры исследуемых пациентов представлены в табл. 1.

Критерии включения: пациенты основной группы страдали хроническим гломерулонефри-

Таблица 1 / Table 1

**Основные клинические параметры  
исследуемых пациентов, M±m**  
**The main clinical parameters of the studied  
patients, M ± m**

Параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Средний возраст, лет	49±14*	50±16
Средний рост, см	169±7*	168±8
Средний вес, кг	69±10*	71±16
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28±6*	24±3
Средняя длительность гемодиализной терапии, мес.	74±65	-

Примечание. \* p<0,05.

том с исходом в гломерулосклероз, хронической болезнью почек 5 стадии, получали терапию программным гемодиализом.

В группу сравнения включали лиц, не получающих диализ.

Критериями исключения являлись наличие легочной патологии, использование ингаляционных лекарственных средств.

Изучали анамнестические данные пациентов: стаж курения, наличие острых и хронических легочных заболеваний, артериальной гипертензии.

Использовали лабораторные методы исследования: клинический анализ крови осуществлялся на гематологическом анализаторе ADVIA 2012 (Германия); биохимический анализ крови – с помощью анализатора OlympusAU 680 (Япония). Определяли уровень гемоглобина (целевые показатели уровня гемоглобина крови для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, составляли 100–120 г/л), гематокрита, количество эритроцитов, железа, ферритин, СРБ (целевые значения СРБ < 2 г/л), триглицериды, холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), коэффициент атерогенности.

Всем пациентам проводилась спирометрия на аппарате «СПИРО С-100» (Россия), позволяющем автоматически производить измерение и расчет показателей функции внешнего дыхания. Результаты оценивались с помощью тестов ЖЕЛ, форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, МВЛ по крайней мере трижды и выбором максимальных значений. Показатели тестов ЖЕЛ, ФЖЕЛ определялись при выполнении соответствующих маневров. Полученные результаты сравнивались с должными величинами. Должная МВЛ вычислялась с помощью формулы: МВЛ = ДОмакс × ЧДмакс. Оценка

результатов проводилась согласно рекомендациям по интерпретации данных спирометрии [9].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и стандартной ошибки среднего значения. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при p<0,05. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ ««GraphPadPrism 8» («GraphPadSoftware», США) и «Microsoft Excel 14.0» («Microsoft Office 2010», США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе пациентов средний возраст мужчин 47±14 лет, женщин – 52±15 года. В группе сравнения средний возраст мужчин составил 54±15 года, а женщин 46±16 лет. Достоверных различий между возрастом групп выявлено не было (p=0,92).

Среднее значение массы тела в основной группе у мужчин составило 85±12 кг, женщин 53±15 кг; а в группе сравнения у мужчин 79±8, у женщин 63±9 кг. Масса тела в двух группах достоверно не отличалась (p=0,11).

Средний индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с ХБП у мужчин равен 24,8 ±5 кг/м<sup>2</sup>, женщин – 32,9±7 кг/м<sup>2</sup>. В группе сравнения средний ИМТ мужчин составил 25,8±4 кг/м<sup>2</sup>; а женщин 22,8±3 кг/м<sup>2</sup>. Достоверных различий между ИМТ в группах в целом не выявлено (p=0,40).

В результате проведенного исследования выявлено, что среди 30 человек из первой группы 8 пациентов (27%) имели стаж курения от 10 до 26 лет. Из группы сравнения 13 человек (43%) имели стаж курения от 3 до 40 лет. Достоверно число курящих в обеих группах не отличалось,  $\chi^2 = 0,636$  (p=0,43).

Артериальная гипертензия у пациентов первой группы встречалась у 26 (87%) из 30 исследуемых пациентов. Артериальная гипертензия среди людей из группы сравнения была выявлена у 18 (60%) из 30 человек.

Анемический синдром был выявлен у 27 человек (93 %) первой группы, у 25 человек (89 %) – компенсирован (компенсированным считался анемический синдром, если значения гемоглобина у гемодиализных пациентов были в пределах 100–120 г/л), у 2 человек (4 %) – не компенсирован.

Уровень общего холестерина (ОХС) у 77 % пациентов основной группы соответствовал рекомендованным значениям. У 29 % обнаружилось повышение уровня триглицеридов. У большинства пациентов, получающих терапию гемодиализом, уровни ЛПВП и С-реактивного белка (СРБ) – в пределах целевых значений (рисунок).

Полученные средние значения параметров функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, МВЛ) и рассчитанные значения стандартной ошибки среднего значения у 30 пациентов с ХБП и 30 пациентов из группы сравнения представлены в табл. 2.

Данные о выявленных вентиляционных нарушениях у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в табл. 3.

Таблица 2 / Table 2

### Результаты спирометрии, M±m Spirometry results, M±m

Параметр	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
ЖЕЛ (%)	91±14	94±16
ЖЕЛ у мужчин (%)	95±22	93±15
ЖЕЛ у женщин (%)	87±13	95±18
↓ ЖЕЛ	9 (29%)*	7 (23%)
ФЖЕЛ (%)	86±24	93±15
ФЖЕЛ у мужчин (%)	91±25	92±19
ФЖЕЛ у женщин (%)	83±24	94±12
↓ ФЖЕЛ	10 (32%)*	7 (23%)
ОФВ1 (%)	96±29	90±12
ОФВ1 у мужчин (%)	105±29	96±12
ОФВ1 у женщин (%)	87±29	86±11
↓ ОФВ1	7 (23%)*	6 (20%)
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	99±19	98±15
ОФВ1/ФЖЕЛ у мужчин (%)	97±15	106±17
ОФВ1/ФЖЕЛ у женщин (%)	96±18	91±9
↓ ОФВ1/ФЖЕЛ	3 (10%)*	-
МВЛ (%)	93±14	97±19
МВЛ у мужчин (%)	100±13	94±12
МВЛ у женщин (%)	82±18	98±23
↓ МВЛ	11 (35%)*	4 (13%)

Примечание. \* p<0,05.

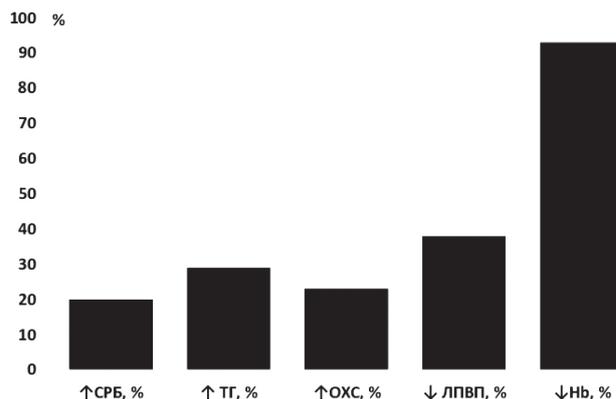


Рисунок. Отклонение уровней некоторых лабораторных показателей относительно рекомендованных целевых значений (%).

Figure 1. Deviation levels of some laboratory indicators relative to the recommended target values (%).

Примечание. СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; Нб – гемоглобин.

Исследуемые показатели спирометрии (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, МВЛ) достоверно не различались у пациентов из основной группы и группы сравнения. Корреляционной связи между длительностью ЗПТ и ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, МВЛ выявлено не было в группе в целом (p>0,05).

У пациентов, находящихся на лечении гемодиализом 7–54 месяцев, среднее значение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 111±18%; мужчины, получающие терапию 68–80 месяцев имели среднее значение ОФВ1/ФЖЕЛ 91±15%; у пациентов мужского пола, находящихся на лечении гемодиализом 138–152 месяца, среднее значение ОФВ1/ФЖЕЛ составило 90±13%. Была обнаружена отрицательная корреляция показателей заместительной почечной терапии (ЗПТ) и ОФВ1/ФЖЕЛ у мужчин:  $R_s = -0,621$  p<0,05.

Для пациенток, получавших гемодиализную терапию в течение 4–13 месяцев, средняя ФЖЕЛ составила 99%±14; у пациенток, находящихся на лечении гемодиализом 19–63 месяцев, средний

Таблица 3 / Table 3

### Доля пациентов с вентиляционными нарушениями, % Part of patients with ventilation disorders, %

Характер вентиляционных нарушений	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
Рестриктивный	13,3% (n=4) *	13,3% (n=4)
Обструктивный	16,7% (n=5) *	13,3% (n=4)
Смешанный	10,0% (n=3) *	6,7% (n=2)

Примечание. \* p<0,05.

результат ФЖЕЛ равнялся  $91 \pm 18\%$ ; а у женщин, получающих лечение программным гемодиализом 118–156 месяцев, данный параметр в среднем равен  $68 \pm 3\%$ . При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между длительностью ЗПТ и ФЖЕЛ у женщин:  $r_s = -0,647$   $p < 0,05$ .

В результате проведенных расчетов обнаружена отрицательная взаимосвязь между уровнем СРБ и ФЖЕЛ ( $r_s = -0,3969$   $p < 0,05$ ), а также отрицательная корреляционная связь между уровнем триглицеридов и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r_s = -0,283$   $p < 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдающийся анемический синдром приводит к ухудшению насыщения гемоглобина кислородом [10, 11]. Снижение ОФВ<sub>1</sub> у 20% и МВЛ у 13% пациентов группы сравнения может быть связано с более длительным стажем курения у лиц данной группы. Обнаруженная отрицательная корреляционная связь между СРБ и ФЖЕЛ ( $p = 0,04$ ) у пациентов с ХБП 5 стадии, возможно, обусловлена диализной саркопенией, что также описано в мировой литературе [12].

Повышение уровня триглицеридов у 29% пациентов, получающих терапию гемодиализом, и полученная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем триглицеридов и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p = 0,02$ ) согласуются с данными литературы [13]. Можно предположить, что наблюдающаяся у пациентов с ХБП дислипидемия связана в основном с нарушением активности печеночных ферментов, которые влияют на метаболизм липидов. Дислипидемия и процессы хронического воспаления способствуют развитию атеросклеротических поражений сосудов, повышению артериального давления и служат неблагоприятным фактором, приводящим к увеличению риска смерти у пациентов, получающих терапию гемодиализом [14].

Полученные средние значения показателей спирометрии в пределах нормы, что не позволяет утверждать о наличии существенных изменений параметров ФВД у пациентов, получающих терапию гемодиализом. Обнаруженная у женщин корреляционная связь между длительностью ЗПТ и ФЖЕЛ ( $p = 0,02$ ) может быть обусловлена большим ИМТ у женщин по сравнению с мужчинами. Выявленная у мужчин корреляция между длительностью ЗПТ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p = 0,01$ ), вероятно, связана с преобладанием среди курящих пациентов мужчин, а также большей частотой анемического синдрома в этой группе.

Таким образом, на показатели дыхательных тестов влияет множество факторов, в том числе длительность ЗПТ, повышенная масса тела, анемия, дислипидемия, уровень СРБ. Довольно часто у исследованных пациентов, длительно получающих гемодиализную терапию, наблюдалось снижение показателей ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ у мужчин и ФЖЕЛ у женщин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы были получены данные, подтверждающие влияние гемодиализной терапии на показатели функции внешнего дыхания. Отмечено, что снижение ФЖЕЛ сопровождается ростом уровня СРБ. Повышение уровня триглицеридов коррелировало со снижением показателя ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Для женщин, длительно получающих терапию программным гемодиализом, характерно уменьшение показателей ФЖЕЛ. У мужчин наблюдалось снижение показателей теста ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ пропорционально длительности лечения гемодиализом. Значимого изменения средних значений показателей спирометрии у пациентов, длительно получающих терапию гемодиализом, выявлено не было.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Covic A, Siritopol D, Voroneanu L. Use of Lung Ultrasound for the Assessment of Volume Status in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018;71(3):412–422. Doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.009
2. Kim SK, Bae JC, Baek J-H et al. Is decreased lung function associated with chronic kidney disease? A retrospective cohort study in Korea. *BMJ Open* 2018;8(4):1–5. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-018928
3. Шишкин АН, Кускова ЮА, Челноков БН и др. Сердечно-сосудистые осложнения у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2001; 3(2):160–161 [Shishkin AN, Kuskova YuA, Chelnokov BN i dr. Serdechno-sosudistyie oslozhneniya u bolnykh s hronicheskoy pochechnoy nedostatatochnostyu. *Nefrologiya i dializ* 2001; (2):160–161 (In Russ.)]
4. Томилина НА, Андрусев АМ, Перегудова НГ и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. *Нефрология и диализ* 2017;19(4): 2–94 [Tomilina AM, Andrushev NG, Peregudova NG et al. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. *Nephrology and dialysis* 2017;19(4): 2–94. (In Russ.)] Doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
5. Mukai H, Ming P, Lindholm B et al. Restrictive lung disorder is common in patients with kidney failure and associates with protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease. *PLoS ONE* 2018; 13(4): 1–13. Doi: 10.1371/journal.pone.0195585
6. Коростелева НЮ, Румянцев АШ, Смирнов АВ. Показатели транспорта кислорода в организме больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2012; 16 (3-1): 93–97 [Korosteleva NYu, Rumyantsev AS, Smirnov AV. Oxygen transport's indicators in the organism of patients on program hemodialysis. *Nephrology* 2012; 16 (3-1): 93–97]
7. Campos I, Chan L, Zhang H, et al. Intradialytic hypoxemia in

chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2016;41(1-3):177–187. Doi: 10.1159/000441271

8. Вялкина НА, Кляшев СМ, Межонов ЕМ и др. Прогностическое значение нарушения функции внешнего дыхания у больных с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ. *Медицинская наука и образование Урала* 2015; 2(1): 10–12 [Vyalkina NA, Klyashev SM, Mezhonov EM et al. Predictive value violation of the respiratory function in patient with end-stage chronic renal failure on hemodialysis. *Medical science and education of Ural* 2015; 2(1):10–12. (In Russ.)]

9. Давыдченко СВ, Бова АА Исследование вентилиционной функции легких в клинической практике. Минск, БГМУ, 2007; 39–46 [Davydchenko SV, Bova AA Investigation of pulmonary ventilation function in clinical practice. Minsk, BSMU, 2007;39–46. (In Russ.)]

10. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35(3):155–161. Doi: 10.1016/j.tips.2014.01.004

11. Лапина ЕС, Батюшин ММ, Гуржиева КС и др. Метаболизм железа и гепсидина у пациентов с хронической болезнью почек с 5Д стадией. *Нефрология* 2015;19(5):81–85 [Lapina ES, Batiushin MM, Gurzhieva KS et al. Metabolism in patients with chronic kidney disease 5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(5):81–85. (In Russ.)]

12. Hancox RJ, Gray AR, Sears MR, Poulton R. Systemic inflammation and lung function: A longitudinal analysis. *Respir Med* 2016;111:54–59. Doi: 10.1016/j.rmed.2015.12.007

13. Parmar JA, Joshi AG, Chakrabarti M. Dyslipidemia and chronic kidney disease. *ISRJ* 2014;(3):396–397. Doi: 10.15373/22778179/may2014/123

14. Мартиросян СМ, Космачева ЕД. Оценка особенностей метаболизма липидов у реципиентов почки до и после трансплантации *Здоровье и образование в XXI веке* 2017;19:263–267 [Martirosyan SM, Kosmacheva ED. Assessment of lipids metabolism in kidney recipients before and after transplantation. *Health and Education Millennium* 2017;19:263–267. (In Russ.)] Doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-263-267

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8а.  
Санкт-Петербургский государственный университет, меди-

цинский факультет, заведующий кафедрой факультетской терапии. Тел.: +7 921-641-33-30; E-mail: alexshishkin@bk.ru  
ORCID 0000-0001-5111-2131

Prof. Alexander N. Shishkin MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 lines of Vasilievsky Island, 8a. St. Petersburg State University, Medical Faculty, Head of the Department of Internal Diseases. Phone: +79216413330; E-mail: alexshishkin@bk.ru ORCID 0000-0001-5111-2131

Князева Алена Игоревна

199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8а.  
Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 981-854-80-04. E-mail: knyazeva.alyona@inbox.ru. ORCID 0000-0003-4191-8208

Alena Kniazeva

Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 lines of Vasilievsky Island, 8a. St. Petersburg State University, Medical Faculty, Department of Internal Diseases. Phone: +79818548004; E-mail: knyazeva.alyona@inbox.ru. ORCID 0000-0003-4191-8208

Голодова Анастасия Олеговна

194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1. ООО «Центр диализа Санкт-Петербург», врач-нефролог. Тел.: +7 921-796-15-90. E-mail: anbystrickaya@yandex.ru

Anastasia O. Golodova, MD

Affiliations: 194354, Russia, St-Petersburg, Northern Ave., 1. «Dialysis Center of St. Petersburg», nephrologist. Phone: +79217961590; E-mail: anbystrickaya@yandex.ru

Васильева Галина Валерьевна, канд. мед. наук

194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1. ООО «Центр диализа Санкт-Петербург», Главный врач. Тел.: +7 812-555-14-84. E-mail: galina.vasilyeva@fmc-ag.com

Galina V. Vasileva, MD, PhD

Affiliations: 194354, Russia, St-Petersburg, Northern Ave., 1. «Dialysis Center of St. Petersburg», Chief Physician. Phone: +78125551484; E-mail: galina.vasilyeva@fmc-ag.com

Поступила в редакцию: 02.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 02.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© В.Н.Минеев, Н.И.Вторникова, 2019  
УДК616.248 : 612.87-009.6 : 612.392.6 + 616.612-001

*В.Н. Минеев\**, *Н.И. Вторникова*

## ПОРОГ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ВКУСОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ («УМАМИ ВКУС») И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Кафедра госпитальной терапии имени акад. М.В. Черноруцкого, Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** В экспериментальной и клинической медицине появились новые данные и представления о роли так называемых “эктопических” хемосенсорных рецепторов, экспрессированных вне их канонических локализаций. Что касается рецепторов к умами-веществам, то к настоящему времени получены определенные данные как о рецепторах на языке, так и экстраоральных в почках (наиболее известен в качестве лиганда глутамат натрия). При этом функции этих рецепторов до сих пор до конца не ясны. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – с помощью пороговой густометрии оценить чувствительность к лиганду глутаматных рецепторов глутамату натрия при бронхиальной астме и сопоставить с показателями скорости клубочковой фильтрации у одних и тех же пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 54 практически здоровых лица, 55 больных бронхиальной астмой. Для оценки вкусовой чувствительности к глутамату натрия готовили растворы глутамата натрия в концентрациях 0,067; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5%. Концентрация, при которой ощущался вкус мясного бульона, считалась пороговой концентрацией ощущения вкуса умами. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-ЕРІ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с бронхиальной астмой выявлена значимая прямая корреляционная зависимость пороговой густометрии от расчетной скорости клубочковой фильтрации (высокая чувствительность к глутамату натрия коррелирует со сниженной скоростью клубочковой фильтрации). Чувствительность к глутамату натрия прямо связана и с показателями, отражающими воспаление (содержанием нейтрофилов, моноцитов в периферической крови, С-реактивного белка, скоростью оседания эритроцитов). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При бронхиальной астме с помощью густометрии обнаружен феномен высокой чувствительности к глутамату натрия, что коррелирует со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и показателями воспаления. Выдвигается положение о том, что выявленные особенности глутаматергической сигнализации могут служить общим патогенетическим механизмом при бронхиальной астме и хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, скорость клубочковой фильтрации, густометрия, вкус умами, глутамат натрия, глутаматергическая сигнализация, воспаление

*V.N. Mineev\**, *N.I. Vtornikova*

## THRESHOLD SENSITIVITY TO SODIUM GLUTAMATE RECEPTORS («UMAMI TASTE») AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN BRONCHIAL ASTHMA

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

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** In experimental and clinical medicine, new data and ideas on the role of so-called “ectopic” chemosensory receptors expressed outside their canonical localizations have appeared. As for receptors for umami-substances, to date, certain data have been obtained on both receptors in the tongue and extraoral in the kidneys (monosodium glutamate as the best-known ligand). At the same time, the functions of these receptors are still not completely understood. **THE AIM** of the study was to assess the sensitivity of glutamate receptors to monosodium glutamate in bronchial asthma using the threshold measurement and to compare it with the glomerular filtration rate in the same patients. **PATIENTS AND METHODS.** 54 practically healthy individuals, 55 patients with bronchial asthma were examined. To assess the taste sensitivity to monosodium glutamate, solutions of monosodium glutamate were prepared at concentrations of 0.067; 0.1; 0.2; 0.3; 0.4; 0.5%. The concentration at which the taste of meat broth was felt was considered the threshold concentration of the sensation of umami taste. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was calculated. **RESULTS.** In patients with bronchial asthma, a significant direct correlation was found between the threshold measurement and the estimated glomerular filtration rate (high sensitivity to sodium glutamate correlates with a reduced glomerular filtration rate). Sensitivity to sodium glutamate is also directly related to indicators reflecting inflammation (the content of neutrophils, monocytes in peripheral blood, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate). **CONCLUSION.** In bronchial asthma, the use of gustometry measurement has revealed the phenomenon of high sensitivity to monosodium glutamate, which correlates with a reduced glomerular filtration rate and inflammation

\*Минеев В.Н. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(921)359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

indices. It is suggested that the revealed features of glutamatergic signaling may serve as a common pathogenetic mechanism both in bronchial asthma and chronic kidney disease.

**Keywords:** bronchial asthma, glomerular filtration rate, gustometry, umami taste, monosodium glutamate, glutamatergic signaling, inflammation

Для цитирования: Минеев В.Н.\*, Вторникова Н.И. Порог чувствительности к вкусовым рецепторам глутамата натрия («умами вкус») и скорость клубочковой фильтрации при бронхиальной астме. Нефрология 2019; 23 (4): 53-58. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-53-58

For citation: Mineev V.N.\*, Vtornikova N.I. Threshold sensitivity to sodium glutamate receptors («Umami taste») and glomerular filtration rate in bronchial asthma. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 53-58 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-53-58

## ВВЕДЕНИЕ

В экспериментальной и клинической медицине появились новые данные и представления о роли так называемых «эктопических» хемосенсорных рецепторах, экспрессированных вне их канонических локализаций, например, вне языка – экстраоральные вкусовые (наиболее изучены к настоящему времени), вне носовой полости – экстраназальные обонятельные рецепторы, экспрессированные, в частности, в почках [1].

Хорошо известны данные, которые характеризуют каноническую вкусовую рецепцию на языке, свидетельствующие о том, что вкусовые рецепторы, являясь периферическим звеном вкусового анализатора, позволяют распознавать и дифференцировать 5 различных основных вкусовых ощущений: сладкого, горького, кислого, соленого и «умами», комбинации которых и формируют полноту вкусового ощущения.

Что касается рецепторов к «умами»-веществам, то к настоящему времени получены определенные данные как о рецепторах на языке, так и экстраоральных (наиболее известен в качестве лиганда глутамат натрия). При этом функции этих рецепторов до сих пор до конца не ясны, в том числе и в патологии.

Наш интерес, пульмонологов, аллергологов, астмологов, к рецепции «умами»-веществ связан со следующими обстоятельствами. Во-первых, имеются данные об экспрессии «умами»-рецепторов, в частности к глутамату натрия, как на языке, так и в респираторной системе [2, 3] и в почках [4], а также в клетках воспаления [5, 6]. Во-вторых, появились сведения о том, что глутаматергическая система участвует в формировании гиперреактивности бронхов при экспериментальном аллергическом воспалении [7]. В-третьих, в литературе неоднократно обсуждалась связь потребления глутамата натрия (пищевая добавка или компонент определенных пищевых продуктов) и развития бронхиальной астмы [8] и повреждения почек [9].

Что касается повреждения почек, то главным механизмом, который лежит в основе их повреждения глутаматом натрия, считается оксидативный стресс [10], причем длительное воздействие может приводить к интерстициальному фиброзу.

Если принять во внимание, что одним из принципиальных механизмов, лежащих в основе патогенеза бронхиальной астмы, является, как хорошо известно, также оксидативный стресс, то это заболевание может являться естественной клинической моделью для исследования возможности формирования хронической болезни почек, риск развития которой мы обсудили ранее [11].

Цель исследования – с помощью пороговой густометрии оценить чувствительность к лиганду глутаматных рецепторов глутамату натрия при бронхиальной астме и сопоставить с показателями скорости клубочковой фильтрации у одних и тех же пациентов.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 54 практически здоровых лица, 55 больных бронхиальной астмой (БА). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2016).

Все больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Подчеркнем, что в исследование вошли те же пациенты, что и пациенты, обследованные в нашем более раннем исследовании, посвященном оценке пороговой чувствительности к глутамату натрия при различных вариантах бронхиальной астмы [12].

Средний возраст практически здоровых лиц составил  $59,8 \pm 1,5$  лет, у пациентов –  $55,3 \pm 2,2$ . Распределение обследованных лиц по полу в группах не различалось, преобладали лица женского пола (68,5% – среди практически здоровых лиц и 61,8% – среди больных БА). Длительность заболевания в среднем составляла:  $9,8 \pm 1,0$  лет, медиана составила 8 лет, мода – 5 лет.

Структура обследованных больных по тяжести течения бронхиальной астмы: легкое течение – 32,7%, средней тяжести – 58,2%, тяжелое – 9,1%. Структура по контролируемости заболевания: неконтролируемая БА – 58,2%, контролируемая и частично контролируемая – 41,8%.

Показатель  $ОФВ_1/ЖЕЛ\%$  (индекс Тиффно) составлял для аллергического варианта БА:  $-64,9 \pm 2,3\%$ ,  $n=22$ , для неаллергического ва-

рианта:  $-61,2 \pm 6,3\%$ ,  $n=8$ ,  $p>0,05$ , что в целом характеризовал умеренные отклонения от соответствующих нормальных показателей.

Практически все больные БА (94,5%) получали глюкокортикостероидные гормоны, из них 43,6% больных получали препараты внутривенно и/или ингаляционно, причем применяли комбинированную наиболее безопасную и эффективную к настоящему времени ингаляционную терапию: будесонид и формотерол.

У некоторых больных БА (у 5 больных с неаллергическим вариантом заболевания) были применены антибактериальные препараты.

Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-ЕРІ в целом по группе больных бронхиальной астмой составила  $87,1 \pm 2,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Для оценки вкусовой чувствительности к глутамату натрия [12] готовили растворы глутамата натрия (100% глутамат натрия, очищенный, соответствует стандартам GB/T8907-2007, FCC VI, размер частиц 60–120 mesh, China) в концентрациях 0,067, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5%. Растворы набирали в предварительно маркированные шприцы для инъекций. Исследование проводили до приема пищи, через час после гигиенической чистки зубов. Раствор глутамата натрия комнатной температуры и соответствующей концентрации наносили в виде капли с иглы шприца на границу задней и средней трети по срединной линии языка. Пауза между растворами различной концентрации составляла 5 минут.

Концентрация, при которой ощущался вкус мясного бульона, считалась пороговой концентрацией ощущения вкуса умами.

Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-ЕРІ.

Статистический анализ результатов исследований выполнен с помощью программы SPSS для Windows (Statistical Package for the Social Science) – (русифицированная версия 21.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты пороговой густометрии у практически здоровых лиц и пациентов с различными вариантами бронхиальной астмы изложены в работе [12]. Основной вывод, сделанный в указанной работе, свидетельствует о том, что чувствительность языка к вкусу умами существенно выше при аллергическом варианте бронхиальной астмы как по сравнению с практически здоровыми лицами, так и с пациентами с неаллергическим вариантом заболевания. При этом у пациентов с неаллергическим вариантом бронхиальной астмы вкусовая чувствительность к умами аналогична таковой у практически здоровых лиц.

Исходя из цели исследования, нами проведен корреляционный анализ зависимости показателей пороговой густометрии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных с различными вариантами бронхиальной астмы. Так, в целом в группе пациентов с бронхиальной астмой выявлена значимая прямая корреляционная зависимость пороговой густометрии от расчетной скорости клубочковой фильтрации:  $r=0,275$ ;  $n=55$ ;  $p=0,042$ . Иными словами, высокая чувствительность к глутамату натрия коррелирует со сниженной скоростью клубочковой фильтрации. При оценке аналогичной корреляционной зависимости отдельно при аллергическом и неаллергическом варианте бронхиальной астмы статистически значимых корреляционных значений не получено:  $r=0,292$ ,  $n=43$ ,  $p=0,058$ ;  $r=0,161$ ,  $n=12$ ,  $p=0,616$  соответственно.

Кроме этого, нами проведен факторный анализ, который, как известно, способствует отысканию скрытых, но объективно существующих закономерностей исследуемого процесса. В факторный анализ включены (таблица) как показатель чувствительности к глутамату натрия (характеристика глутаматергической системы), скорость клубочковой фильтрации (характеристика ХБП), так и показатели, характеризующие воспаление, клеточный иммунный ответ, а также показатели, связанные с характеристикой бронхиальной астмы (ОФВ<sub>1</sub>, оксигенация артериальной крови, тяжесть течения, лекарственная аллергия) и факторы развития и прогрессирования ХБП (пол, артериальная гипертензия).

Необходимо подчеркнуть, что в ходе проведения факторного анализа выполнялась проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ( $p<0,0004$ ); значение критерия адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина составило 0,340, что свидетельствует о приемлемой адекватности примененного нами факторного анализа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы, факторный анализ позволил выделить 3 фактора.

Фактор 1 отражает тот общий фактор патогенеза, который объединяет формирование ключевых проявлений как ХБП (СКФ), так и бронхиальной астмы (ОФВ<sub>1</sub>) – воспаление. При этом большой факторной нагрузкой в Факторе 1 обладает компонента, отражающая гипоксию, которая, как известно [13], инициирует активацию процессов свободнорадикального окисления. Участие в этом процессе лейкоцитарного механизма отражается в Факторе 1 в достаточно большом факторном весе компоненты нейтрофилов.

Обращает на себя внимание тот факт, что в Факторе 1 чувствительность к глутамату натрия обратно связана со скоростью клубочковой фильтрации, причем также прямо связана и с компонентами, отражающими воспаление.

Представляет интерес Фактор 2, который отражает филогенетически заложенное свойство организма, реализующееся как ряд защитных механизмов, наиболее древней формой которых является система врожденного иммунитета, функционирующая в качестве первой линии защиты, опираясь на воспаление и фагоцитоз, и включает в себя клеточные факторы, прежде всего нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты (моноциты), а также вкусовая чувствительность, с помощью которой древние организмы искали пищу, уходили от опасностей.

Любопытно, что иммунная система рассматривается в качестве «шестого» сенсорного органа, наряду с органами зрения, вкуса, слуха, обоняния и тактильным ощущением [14].

Что касается, кстати, нейтрофилов и моноцитов, то их участие в патогенезе ХБП хорошо известно [15].

Весьма любопытным, с глубинным смыслом, на наш взгляд, фактом явилось обнаружение в Факторе 2 с высокой негативной нагрузкой компоненты вкусовой чувствительности к глутамату натрия и содержанием общего белка в крови, что, несомненно, отражает связь между чувствительностью к «вкусу умами» – этому способу, которым организм находит богатую белком пищу, и его результатом.

Проблема влияния количества и качества белка в рационе на деятельность почек при ХБП имеет особое значение и подробно изучена на кафедре пропедевтики внутренних болезней и НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова [16].

Фактор 3 характеризует прежде всего тяжесть течения бронхиальной астмы, причем наибольшим факторным весом обладают компоненты, отражающие лекарственную аллергию (встречается более, чем у 80 % пациентов с бронхиальной астмой [17]) и ключевое проявление заболевания (бронхиальное сопротивление – ОФВ<sub>1</sub>).

Необходимо отметить, что ни чувствительность к глутамату натрия, ни скорость клубочковой фильтрации не связаны с компонентой тяжести заболевания.

Таблица / Table

**Результаты факторного анализа при бронхиальной астме**  
**Factor Analysis results for bronchial asthma**

Фактор 1, дисперсия 27,0%		Фактор 2, дисперсия 17,3%		Фактор 3, дисперсия 15,2%	
рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	0,886	% моноцитов в формуле крови	0,908	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,887
СОЭ (мм/час)	-0,802	Общий белок (г/л)	-0,813	Лекарственная аллергия (0 – нет, 1 – да)	0,789
РаО <sub>2</sub> (мм.рт.ст.) после ингаляции β <sub>2</sub> -бронхолитика	0,789	% нейтрофилов в формуле крови	0,684	ОФВ <sub>1</sub> (л) Исх.	-0,407
СРБ (мг/л)	-0,771	Концентрация глутамата – мясной бульон (%)	0,516	Пол (1 – мужской, 2 – женский)	-0,272
ОФВ <sub>1</sub> (л) Исх.	0,498	РаО <sub>2</sub> (мм.рт.ст) после ингаляции β <sub>2</sub> -бронхолитика	0,208	Артериальная гипертензия (0 – нет, 1 – да)	0,213
% нейтрофилов в формуле крови	-0,447	Эозинофилы отн%	0,129	Эозинофилы отн%	-0,151
Концентрация глутамата – мясной бульон (%)	0,370	Лекарственная аллергия (0 – нет, 1 – да)	0,122	% нейтрофилов в формуле крови	0,139
Артериальная гипертензия (0 – нет, 1 – да)	-0,291	Артериальная гипертензия (0 – нет, 1 – да)	0,117	РаО <sub>2</sub> (мм рт. ст.) после ингаляции β <sub>2</sub> -бронхолитика	0,127
Пол (1 – мужской, 2 – женский)	-0,229	Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,117	СРБ (мг/л)	0,124
Общий белок (г/л)	-0,124	ОФВ <sub>1</sub> (л) Исх.	-0,109	Общий белок (г/л)	0,075
Лекарственная аллергия (0 – нет, 1 – да)	0,107	рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	0,073	рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	0,050
% моноцитов в формуле крови	0,081	Пол (1 – мужской, 2 – женский)	0,067	СОЭ (мм/час)	-0,036
% эозинофилов в формуле крови	0,048	СОЭ (мм/час)	0,038	% моноцитов в формуле крови	0,028
Тяжесть течения БА (1 – легкое течение, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,025	СРБ (мг/л)	0,008	Концентрация глутамата – мясной бульон (%)	0,001

Последнее обстоятельство весьма важно и подчеркивает, несомненно, тот факт, что тяжесть бронхиальной астмы отражает требуемый уровень терапии (и, конечно, формирование с нарастанием тяжести заболевания лекарственных побочных эффектов), но не отражает достижение контроля над заболеванием, что в настоящее время определяет лечебный подход, в десятки раз более эффективный, чем подход в соответствии со степенью тяжести [18, 19].

Также подчеркнем, что в основе неконтролируемого течения бронхиальной астмы, как известно, лежит отсутствие адекватного контроля над воспалением, с которым выявлена связь как чувствительности к глутамату натрия, так и скорости клубочковой фильтрации (см. Фактор 1).

Стоит отметить, что к доказанным в настоящее время эндогенным механизмам отсутствия контроля над симптомами болезни относят снижение чувствительности к глюкокортикостероидам [20].

Нами ранее [12] была выявлена при бронхиальной астме позитивная корреляционная зависимость между вкусовой чувствительностью к глутамату натрия и фактом комбинированного применения наиболее безопасной и эффективной к настоящему времени ингаляционной терапии: будесонид и формотерол, что отражает аддитивный эффект глюкокортикоидов и  $\beta_2$ -агонистов в отношении восстановления повышенной чувствительности при этом заболевании.

Данный факт представляет интерес с той точки зрения, что эффекты рецепторных сигнальных систем как глюкокортикостероидов,  $\beta_2$ -агонистов, так и глутамата натрия сопряжены с G-белком. При этом вполне возможно и существование феномена cross-talk между этими системами.

Любопытно, что в Факторе 2 компонента, характеризующая оксигенацию артериальной крови ( $PaO_2$ ), отражает фактор, регистрируемый, обратим внимание, после (!) ингаляции  $\beta_2$ -агониста.

Прежде чем обсуждать выявленный нами феномен высокой чувствительности к лиганду умами-рецепторов (глутамату натрия), обратим внимание на коррелирующей со сниженной скоростью клубочковой фильтрации при бронхиальной астме, отметим, что к настоящему времени выявлена экспрессия следующих глутаматных рецепторов: сопряженные с G-белком Tas1R1/Tas1R3, mGluR1 и mGluR4, а также ионотропные глутамат-зависимые ионные каналы, в частности, NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецептор [21]. При этом за «вкус умами» отвечают главным образом рецепторы Tas1R1/Tas1R3 [22].

Можно предположить, что выявленная нами более высокая вкусовая чувствительность больных бронхиальной астмой обусловлена прежде всего гиперэкспрессией на языке рецепторов Tas1R1/Tas1R3, однако, несомненно, нельзя исключить участие в рецепции глутамата натрия и других, указанных выше рецепторов, в том числе и NMDA-рецепторов, экспрессированных, в частности, на языке [23]. Именно с этими NMDA-рецепторами связывают возможность формирования воспаления и гиперреактивности бронхов [7], с другой стороны, имеются веские доказательства того, что чрезмерная активация этих рецепторов является токсичной для почечной ткани как *in vivo*, так и *in vitro* [4].

Прежде чем сделать заключение, необходимо упомянуть еще один важный аспект проблемы глутаматергической сигнализации с точки зрения общих патогенетических механизмов при бронхиальной астме и ХБП, а именно: выяснение возможной патогенетической роли глутамата в качестве сигнальной молекулы, обнаруженной как в легких, так и в почках, и клетках иммунной системы [5] и на этой основе разработка таргетных лечебных подходов при соответствующих заболеваниях.

Подобный подход (применение агонистов или антагонистов глутаматергической сигнальной системы) разрабатывается (см. обзор [5]) при целом ряде заболеваний внутренних органов (ишемия миокарда и почек, повреждение почек гентамицином, повреждение слизистой желудка *Helicobacter pylori* и нестероидными противовоспалительными лекарствами, аутоиммунные заболевания и т.д.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приходится удивляться тому, как много открыто и изучено за 50 лет после описания так называемого «Синдрома китайского ресторана (Chinese restaurant syndrome)», который многие годы служил мифом [24, 25], привлекавшим внимание исследователей к малоизвестному вкусовому ощущению – «вкусу умами».

Нами в дальнейшем планируется исследовать компоненты глутаматергической сигнализации в клетках иммунной системы, прежде всего рецепторы к глутамату в мононуклеарах, при различных вариантах бронхиальной астмы в сочетании с ХБП.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Минеев ВН, Пфейфер АА. Эктопические ренальные «обонятельные» рецепторы. *Нефрология* 2019;23(1):32–36. [Mineev VN, Pfeyfer AA. Ectopic renal «olfactory» receptors. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(1):32–36. (In Russ.)] Doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-32-36

2. Kinnamon SC. Taste receptor signalling – from tongues to lungs. *Acta Physiol (Oxf)* 2012;204(2):158–168. Doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02308.x

3. Anaparti V, Iarraza R, Orihara K et al. NMDA receptors mediate contractile responses in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308: L1253–L1264. Doi: 10.1152/ajplung.00402.2014

4. Dryer SE. Glutamate receptors in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Oct;30(10):1630–1638. Doi: 10.1093/ndt/gfv028

5. Du J, Li XH, Li YJ. Glutamate in peripheral organs: Biology and pharmacology. *Eur J Pharmacol* 2016;784:42–48. Doi: 10.1016/j.ejphar.2016.05.009

6. Lee N, Jung YS, Lee HY et al. Mouse neutrophils express functional umami taste receptor T1R1/T1R3. *BMB Rep* 2014; 47(11):649–654. Doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.11.185

7. Strapkova A, Antosova M. Glutamate receptors and the airways hyperreactivity. *Gen Physiol Biophys* 2012;31(1):93–100. Doi: 10.4149/gpb\_2012\_012

8. Zhou Y, Yang M, Dong BR. Monosodium glutamate avoidance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(6):CD004357. Doi: 10.1002/14651858.cd004357

9. Бибик ЕЮ, Алиева АА, Ткаченко ЕВ. Обзор наиболее часто встречающихся экзогенных и эндогенных факторов, вызывающих повреждение почек. *Український морфологічний альманах* 2014;12(2):130–134 [Bibik EYu, Alieva AA, Tkachenko EV. Obzor naibolee chasto vstrechajushihhsja jekzogennyh i jendogennyh faktorov, vyzyvajushih povrezhdenie pochek. *Ukrains'kij morfologichnij al'manah* 2014;12(2):130–134. (In Russ.)]

10. Sharma A. Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review. *J Biomed Sci* 2015;22:93. Doi: 10.1186/s12929-015-0192-5

11. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017;21(4):40–47 [Mineev VN, Vasiljeva TS, Deev DM. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):40–47. (In Russ.)] Doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47

12. Минеев ВН, Вторникова НИ. Порог чувствительности при густометрии к умами вкусу (глутамату натрия) при различных вариантах бронхиальной астмы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2018; 3: 47–54 [Mineev VN, Vtornikova NI. *Immunopathology, allergology, infectology* 2018; 3:47–54 (In Russ.)] Doi: 10.14427/jirai.2018.3.47

13. Чеснокова НП, Понукалина ЕВ, Бизенкова МН. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии *Современные проблемы науки и образования* 2006;(6):21–26. [Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Molekuljarno-kletochnye mehanizmy indukcii svobodnoradikal'nogo okislenija v uslovijah patologii Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2006;(6):21–26. (In Russ.)]

14. Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med* 2005;257(2):126–138. Doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01441.x

15. Топчий И.И. Нейтрофилы и моноциты при повреждении сосудистого эндотелия как звенья единой патогенетической цепи в развитии хронической болезни почек и атеросклероза. *Внутренняя медицина* 2008;(5-6):51–59 [Topchij II. Nejtrofily i monocity pri povrezhdenii sosudistogo jendotelija kak zven'ja edinoj patogeneticheskoj ceni v razvitii hronicheskoi bolezni pochek i ateroskleroza. *Vnutrennjaja medicina* 2008;(5-6):51–59. (In Russ.)]

16. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004;8(2):14–34 [Kucher AG, Kajukov IG, Esajan AM, Ermakov JuA. Vlijanie kolichestva i kachestva belka v racione na dejatel'nost' pochek. *Nefrologija* 2004;8(2):14–34. (In Russ.)]

17. Арсентьева ИЛ, Арсентьева НЛ, Багрова ТА. Лекарственная аллергия у больных бронхиальной астмой. *Сборник научных трудов: БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики БГМУ*. Минск, 2013; Вып. III. 8-11. [Arsent'eva IL, Arsent'eva NL, Bagrova TA. Lekarstvennaja allergija u bol'nyh

bronhial'noj astmoj. *Sbornik nauchnyh trudov: BGMU: 90 let v avangarde medicinskoj nauki i praktiki BGMU*. Минск, 2013; Вып. III. 8-11. (In Russ.)]

18. Бродская ОН, Белевский АС. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонализированный подход. *Практическая пульмонология* 2016;(4):3–8. [Brodsckaja ON, Belevskij AS. Faktory dostizhenija kontrolja bronhial'noj astmy: global'nyj i personificirovannyj podhod. *Prakticheskaja pul'monologija* 2016;(4):3–8. (In Russ.)]

19. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836–844. Doi: 10.1164/rccm.200401-0330c

20. Дробик ОС, Битеева ДВ. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы. *Астма и аллергия* 2013;(4):12–18 [Drobik OS, Biteeva DV. Nekontroliruemaja bronhial'naja astma – varianty reshenija problemy. *Astma i allergija* 2013;(4):12–18. (In Russ.)]

21. Jyotaki M, Shigemura N, Ninomiya Y. Multiple umami receptors and their variants in human and mice. *J Health Sci* 2009; 55(5):674–681. Doi: 10.1248/jhs.55.674

22. Kurihara K. Umami the fifth basic taste: history of studies on receptor mechanisms and role as a food flavor. *Biomed Res Int* 2015;2015:189402. Doi: 10.1155/2015/189402

23. Chaudhari N, Yang H, Lamp C et al. The taste of monosodium glutamate: membrane receptors in taste buds. *J Neurosci* 1996;16(12):3817–3826

24. van den Berg NWE, Neefs J, Berger WR et al. Can we spice up our Christmas dinner?: Busting the myth of the «Chinese restaurant syndrome». *Neth Heart J* 2017;25(12):664–668. Doi: 10.1007/s12471-017-1053-5

25. Williams AN, Woessner KM. Monosodium glutamate «allergy»: menace or myth? *Clin Exp Allergy* 2009;39(5):640–664. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03221.x

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(921) 359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137  
Prof. Valeriy N. Mineev, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone 8(921)3596295, E-mail: vnmineev@mail.ru

Вторникова Наталья Игоревна 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, студентка VI курса лечебного факультета. Тел.: +7-911-102-71-42, E-mail: natali28051995@yandex.ru ORCID: 0000-0003-0740-2646  
Natalya I. Vtornikova 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, student, VI course, medical faculty. Phone +7-911-102-71-42, E-mail: natali28051995@yandex.ru

Поступила в редакцию: 28.02.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 28.02.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© Д.М. Крутько, С.О. Мазуренко, К.Г. Старосельский, Л.Г. Ермолаева, 2019  
УДК 616.61-008.64-036.12-073.27-036.8 : 572.512

*Д.М. Крутько<sup>1,\*</sup>, С.О. Мазуренко<sup>1</sup>, К.Г. Старосельский<sup>2</sup>, Л.Г. Ермолаева<sup>1</sup>*

## ВЛИЯНИЕ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА НА ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup>Отделение гемодиализа, Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Оценить влияние продолжительности терапии гемодиализом на состав тела пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии. Изучить кумулятивную выживаемость пациентов, получающих хроническую терапию гемодиализом в зависимости от изменения их состава тела и нутриционного статуса. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 84 пациента с хронической болезнью почек 5 стадии, получавшие лечение в диализном центре Санкт-Петербургской городской больницы № 26 наблюдались в течение 2 лет. Для оценки состава тела и нутриционного статуса использовался аппарат «Диамант-АИСТ». **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Были выявлены отрицательные корреляции между продолжительностью терапии гемодиализом и оцененными при помощи биоэлектрического импеданса параметрами: с общим объемом жидкости ( $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ), безжировой массой ( $r=-0,558$ ,  $p<0,05$ ), объемом свободной воды ( $r=-0,588$ ,  $p<0,05$ ), жировой массой ( $r=-0,458$ ,  $p<0,05$ ), тощей массой тела ( $r=-0,564$ ,  $p<0,05$ ), активной клеточной массой ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ). Также была выявлена статистически значимая разница между кумулятивной выживаемостью пациентов с высокой и низкой жировыми массами тела, умершими в результате сердечно-сосудистых событий и в контексте общей смертности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наше исследование продемонстрировало, что изменения в объемах различных компартментов ассоциировано с продолжительностью получения терапии гемодиализом. Также выявлена статистически значимая разница в выживаемости пациентов с высокими и низкими значениями жировой массы тела.

**Ключевые слова:** выживаемость, гемодиализ, терминальная почечная недостаточность, состав тела, нутриционный статус

*D.M. Krutko<sup>1,\*</sup>, S.O. Mazurenko<sup>1</sup>, K.G. Staroselsky<sup>2</sup>, L.G. Ermolaeva<sup>1</sup>*

## THE INFLUENCE OF NUTRITIONAL STATUS ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS RECEIVING TREATMENT WITH HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia, <sup>2</sup>Hemodialysis unite, City Hospital №26, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** To assess the effect of duration of hemodialysis therapy on the body composition of patients with chronic kidney disease stage 5. To study the cumulative survival of patients receiving chronic hemodialysis therapy, depending on changes in their body composition and nutritional status. **PATIENTS AND METHODS.** 84 patients with terminal kidney disease from one hemodialysis center were observed for two years. Diamant-AIST device was used for the evaluation of the compartments' volumes and nutritional status. **RESULTS.** Negative correlations between the time on the hemodialysis treatment and studied bioelectrical impedance analysis parameters were observed: correlation with total fluid volume ( $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ), fat free mass ( $r=-0,558$ ,  $p<0,05$ ), free water volume ( $r=-0,588$ ,  $p<0,05$ ), fat mass ( $r=-0,458$ ,  $p<0,05$ ), lean body mass ( $r=-0,564$ ,  $p<0,05$ ), active cell mass ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ). There was a statistically significant difference between the cumulative survival with regard to mortality from all causes and cardiovascular events of the patients with high and low values of the fat body mass. **CONCLUSIONS.** Our study showed that change in the compartment's volumes is associated with the length of hemodialysis treatment. There is a statistically significant difference in survival of patients with low and high free fat mass.

**Keywords:** survival, hemodialysis, terminal kidney disease, body composition, nutritional status

Для цитирования: Крутько Д.М.\*, Мазуренко С.О., Старосельский К.Г., Ермолаева Л.Г. Влияние нутриционного статуса на прогноз пациентов, получающих лечение гемодиализом. Нефрология 2019; 23 (4): 59-64. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-4-59-64

For citation: Krutko D.M., Mazurenko S.O., Staroselsky K.G., Ermolaeva L.G. The influence of nutritional status on the prognosis of patients receiving treatment with hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 59-64 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-4-59-64

### ВВЕДЕНИЕ

Оказание достаточной помощи больным с терминальной стадией хронической болезни почек

\*Крутько Д.М. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9. Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +7-952-378-44-28, E-mail: dr.denis.krutko@gmail.com ORCID: 0000-0002-2116-4704

представляет собой важную медико-социальную проблему вследствие роста числа таких пациентов и из-за возрастающих требований к заместительной почечной терапии (ЗПТ). Продолжительность жизни больных, страдающих хронической болезнью почек существенно ниже, чем у людей

без поражения почек [1], что побуждает исследователей к поиску факторов, влияющих на их состояние здоровья. Многочисленные исследования позволили получить данные о влиянии общего состояния здоровья пациентов с ХБП на смертность [2], а также оценить влияние полиморбидности [3], возраста, расовой принадлежности пациентов [4, 5]. В популяционных исследованиях выявлен повышенный риск смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы при снижении минеральной плотности костей [6, 7]. Была показана связь между повышенным уровнем склеростина плазмы крови (маркер костного ремоделирования), кальцификацией сосудов, фактором роста фибробластов-23, и высоким риском смерти у пациентов, получающих терапию диализом [8]. Высокая смертность в группе диализных больных в значительной степени определяется патологией сердечно-сосудистой системы. Показана связь уровня скорости клубочковой фильтрации с некоторыми параметрами ремоделирования сердца, функциональным классом сердечной недостаточности и стенокардии [9]. В настоящее время состояние питательного статуса как фактор риска смерти у диализных пациентов является одной из важнейших тем исследований [10]. Еще в 1960 году Белдинг Скрибнер, предложивший использование артериовенозного шунта для проведения диализа, обратил внимание на важность оценки нутриционного статуса, его влияние на прогноз [11]. В то же время в ряде исследований у диализных пациентов была продемонстрирована так называемая обратная эпидемиология, то есть благоприятное влияние повышенных массы тела и уровня холестерина плазмы на продолжительность жизни больных с ХБП [12, 13]. Причины нарушения нутриционного статуса многообразны и включают недостаточное потребление необходимых питательных веществ; метаболические нарушения и усиление катаболических процессов, вызванные длительной уреимией и самой процедурой диализа [14, 15, 16]. Значительная часть исследований, посвященных данной теме, была проведена в 80-х и 90-х годах, когда была выявлена взаимосвязь нутриционного статуса с выживаемостью, числом госпитализаций, осложнениями хронического гемодиализа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [15, 17]. В 1999 году группой исследователей Каролинского университета была выдвинута гипотеза о взаимосвязи нарушенного нутриционного статуса, воспаления, атеросклероза, вызывающего, в свою очередь, различные кардиоваскулярные и

цереброваскулярные события [18]. Это подтверждалось исследованиями, выявившими широкую распространенность воспалительных реакций у пациентов с нарушенным питательным статусом, исследованиями структуры смертности диализных пациентов, а также теоретическими и лабораторными разработками в области патофизиологии [19, 20]. Актуальность проблемы связана с широкой распространенностью указанных нарушений в группе диализных пациентов, высокой значимостью клинических последствий. Нарушения нутриционного статуса могут играть важную роль в механизмах танатогенеза диализных пациентов (около 10–20 % в год) [21, 22]. Нефрологические врачебные сообщества США и Европейского союза разработали руководства для оценки нутриционного статуса, а также ведения пациентов [23, 24]. В них в первую очередь внимание акцентируется на раннем выявлении нарушений нутриционного статуса, их причин, и своевременной коррективке для предотвращения ухудшения развития осложнений и улучшения прогноза. С целью оценки нутриционного статуса используются такие методики, как клинический анализ, различные антропометрические методы, биохимические, биофизические исследования. Доступным и перспективным методом оценки нутриционного статуса можно назвать биоэлектрический импедансный анализ (биоимпедансометрия). Этот метод безопасен, недорог и портативен; он является быстрым и легким в исполнении [25].

В представленном исследовании была поставлена цель: оценить влияние продолжительности терапии гемодиализом на состав тела пациентов с ХБП 5 стадии и изучить кумулятивную выживаемость пациентов, получающих хроническую терапию гемодиализом, в зависимости от изменения их состава тела и нутриционного статуса.

#### **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Выполнено исследование проспективного характера с фиксированной когортой больных продолжительностью 24 месяца. В исследование были включены 84 пациента (26 женщин, 57 мужчин) с ХБП 5 стадии, получающих лечение гемодиализом. Средний возраст составил  $54,1 \pm 13,8$  года. Средняя продолжительность гемодиализа составляла  $20,2 \pm 9,8$  месяца. Были выделены следующие причины развития ХБП: различные варианты хронического гломерулонефрита (48 %), поликистоз почек (16 %), сахарный диабет 1 и 2 типов (8 %). В группу других причин (28 %) были включены хронический пиелонефрит, тубулоин-

терстициальный нефрит, уролитиаз, гидронефроз, подагра, гипоплазия почек, синдром Чарджа–Стросса, гранулематоз Вегенера. Гемодиализ выполнялся с использованием стандартного бикарбонатного раствора, купрофановых или полусинтетических мембран, аппаратами фирм «Bellco», «Fresenius» с использованием капиллярных диализаторов площадью от 1,1 до 1,7 м<sup>2</sup>. За все время наблюдения не было внесено изменений в методике диализа, а также расписании процедур диализа. Процедуры гемодиализа проводились трехкратно в неделю, продолжительностью 4–5,5 часов каждая. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования нами было выполнено биоэлектрическое импедансное исследование аппаратом «Диамант-АИСТ» (ЗАО «Диамант», СПб., Российская Федерация). Частота зондирующего тока аппарата составляла 28 и 115 кГц, а амплитуда не превышала 3 мА. Исследование выполнялось после сеанса гемодиализа.

На основании данных импеданса программное обеспечение аппарата рассчитывает показатели безжировой, жировой массы тела, объем активной клеточной массы, сухой массы тела, объемы общей жидкости и свободной воды. Используемые формулы содержали коэффициенты для таких популяционных параметров, как пол, рост, масса тела и возраст.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью непараметрических критериев ( $\chi^2$ , критерий Фишера, Манна–Уитни). Для оценки взаимосвязи двух пе-

ременных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Оценка кумулятивной выживаемости оценивалась по методу Каплана–Мейера. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Было выделено две группы пациентов (таблица). Первую группу составили пациенты, продолжавшие получать терапию гемодиализом в момент завершения наблюдения ( $N=58$ ). Вторую группу составили пациенты, прекратившие получать лечение в течение срока наблюдения в связи со смертью ( $N=17$ ). Всего 9 пациентов были исключены из исследования в связи с направлением на трансплантацию почки или невозможностью дальнейшего наблюдения из-за перевода в другое отделение гемодиализа.

Также была оценена разница измеренных показателей в зависимости от пола пациентов. Обнаружена статистически значимая разница в величине объема общей жидкости ( $36,19 \pm 4,62$  л у мужчин,  $30,48 \pm 3,58$  л у женщин,  $p < 0,05$ ), объема свободной воды ( $45,70 \pm 7,28$  л у мужчин,  $36,22 \pm 4,67$  л у женщин,  $p < 0,05$ ), объемом безжировой массы тела ( $62,43 \pm 9,94$  л у мужчин,  $49,48 \pm 6,38$  л у женщин,  $p < 0,05$ ), объемом активной клеточной массы ( $39,86 \pm 5,77$  л у мужчин,  $31,59 \pm 4,36$  л у женщин,  $p < 0,05$ ). Не было обнаружено статистически значимой разницы в показателях жировой массы тела между пациентами мужского и женского пола ( $14,92 \pm 8,97$  л у мужчин,  $17,05 \pm 6,84$  л у женщин,  $p < 0,05$ ), а также сухой массы тела ( $31,65 \pm 10,33$  л у мужчин,  $30,23 \pm 7,98$  л у женщин,  $p < 0,05$ ). При использовании корреляционного анализа выявлены статистически значимые взаимосвязи между

Таблица / Table

**Значения исследуемых показателей в обеих группах пациентов**  
The values of the studied parameters in both groups of patients

	I группа (N=58)	II группа (N=17)	p
Продолжительность заместительной почечной терапии (месяцы)	99,13±69,8	82,76±56,10	НД
Индекс массы тела	26,08±4,71	25,48±6,30	НД
Объем общей жидкости (л)	34,46±4,98	34,00±5,75	НД
Объем свободной воды (л)	42,67±7,64	42,56±9,27	НД
Жировая масса (л)	16,63±8,03	12,61±9,50	НД
Безжировая масса тела (л)	58,30±10,44	58,14±12,66	НД
Тощая масса тела (л)	32,26±8,87	28,18±12,08	НД
Активная клеточная масса (л)	37,56±6,32	36,55±8,06	НД

Примечания: НД – различия статистически незначимы,  $p > 0,05$ .

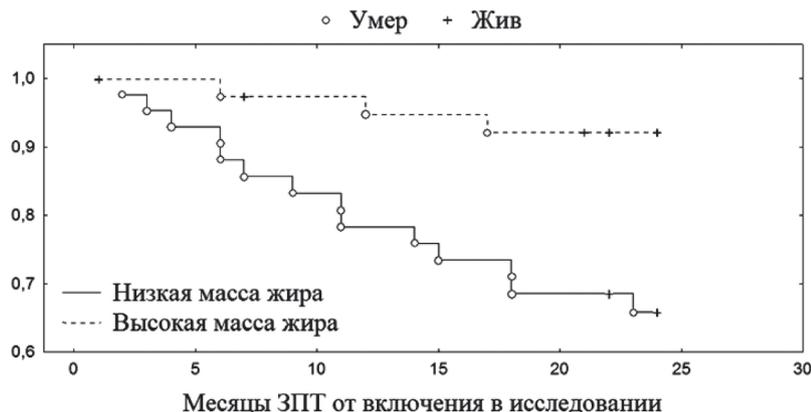


Рис. 1. Кумулятивная пропорциональная выживаемость.  
Figure 1. Cumulative proportional survival versus fat mass.

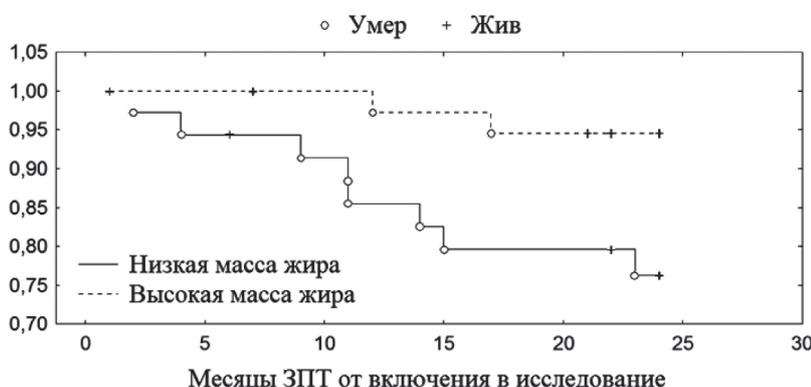


Рис. 2. Кумулятивная пропорциональная выживаемость в зависимости от сердечно-сосудистых заболеваний.  
Figure 2. Cumulative proportional survival versus cardiovascular disease.

продолжительностью заместительной почечной терапии и рассчитываемыми показателями биоимпедансного исследования. В первой группе больных не было обнаружено статистически значимых корреляций между продолжительностью заместительной почечной терапии и параметрами, рассчитанным по данным, полученным при помощи биоимпедансометрии. Во второй группе были выявлены статистически достоверные взаимосвязи между продолжительностью гемодиализа и всеми показателями биоимпедансометрии: между продолжительностью заместительной почечной терапии и объемом общей жидкости ( $R_s = -0,600$ ), безжировой массой ( $R_s = -0,558$ ), жировой массой ( $R_s = -0,458$ ), сухой массой тела ( $R_s = -0,564$ ), объемом свободной воды ( $R_s = -0,558$ ), активной клеточной массой ( $R_s = -0,5$ ), во всех случаях  $p < 0,05$ .

Был проведен анализ выживаемости в зависимости от показателей нутриционного статуса. Выживаемость оценивалась методом Каплана–Мейера. Была выявлена статистически достоверная

разница в выживаемости в зависимости от абсолютной массы жира, определенной биоимпедансометрией. Был выполнен анализ как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Все пациенты были разделены на две группы: с высоким абсолютным значением измеряемых показателей (выше медианы) и соответственно низким абсолютным значением (ниже медианы). Кумулятивная пропорциональная выживаемость в этих группах пациентов при анализе от включения в исследование составляла соответственно 0,92 и 0,66,  $p < 0,01$  (рис. 1).

При анализе временного промежутка от начала гемодиализа кумулятивная пропорциональная выживаемость в этих группах составляла для сердечно-сосудистых заболеваний соответственно 0,95 и 0,76,  $p < 0,01$  (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на большое количество исследований взаимосвязи нутриционного статуса и выживаемости в группе гемодиализных больных, было проведено недостаточно исследований с использованием биоэлектрического импедансного анализа [26–28]. В представленном исследовании выявлена отрицательная корреляция между продолжительностью заместительной почечной терапии и значением тощей массы тела в группе больных, выбывших из исследования в связи со смертью. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований, в которых показано, что величина тощей массы является фактором выживаемости [27, 29, 30]. В приведенном исследовании продемонстрирована зависимость выживаемости диализных больных от абсолютной жировой массы, определенной с помощью биоимпеданса. Выявлена статистически достоверная корреляция между продолжительностью получения терапии гемодиализом и абсолютными значениями жировой массы. Также продемонстрирована разница в среднем значении абсолютной жировой массы тела у больных обеих групп. Это согласуется с рядом исследований, в которых показано, что гемодиализные пациенты с высоким значением жирового индекса тела,

полученного при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, демонстрируют кумулятивную выживаемость выше, чем пациенты с низким значением индекса [30, 31]. Однако оценка жировой массы при помощи биоимпедансометрии при оценке выживаемости пока не нашла широкого применения в клинической практике. Хотя было показано, что мультичастотная биоэлектрическая импедансометрия является более точным способом оценки жировой массы, чем индекс массы тела, а по точности сопоставима с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в группе диализных больных [32, 33]. В группе пациентов, прекративших участие в исследовании в связи со смертью, были выявлены отрицательные корреляции между продолжительностью заместительной почечной терапии и всеми измеренными биоимпедансометрическими показателями. Это наблюдение может указывать на перспективы использования биоимпедансометрии в оценке питательного статуса и прогноза выживаемости как более точного метода по сравнению с антропометрическими. Отсутствие отрицательных корреляций в группе пациентов, продолжавших получать заместительную почечную терапию на конец периода наблюдения, может быть трактовано как лучшее состояния питательного статуса в этой группе исследуемых пациентов. В группе пациентов с ХБП низкие показатели жировой массы, оцененной биоимпедансом, указывают на высокий риск смерти. Полученные результаты позволяют обосновать возможность применения биоимпеданса в оценке питательного статуса и прогноза пациентов, получающих терапию гемодиализом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отрицательные корреляции между продолжительностью ЗПТ и всеми биоимпедансометрическими показателями, отражающими состав тела в группе умерших пациентов, указывают на связь ухудшения питательного статуса с продолжительностью получения ЗПТ. В группе «выживших пациентов» подобной зависимости выявлено не было. Статистически значимые данные были получены при анализе выживаемости методом Каплана–Мейера в зависимости от абсолютной массы жира, оцененной при помощи биоимпедансометрии. Пациенты с низким показателем абсолютной массы жира имели худшие показатели выживаемости в сравнении с пациентами с большей массой тела. Таким образом в нашем исследовании продемонстрировано влияние состояния

питательного статуса, определенного при помощи биоимпедансометрического исследования, на выживаемость гемодиализных пациентов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80:1258–1270. doi: 10.1038/ki.2011.368
2. Pippias M, Jager KJ, Kramer A et al. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: Data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:831–841. doi: 10.1093/ndt/gfv327
3. Вишневикий КА, Беляев ЕА, Мироненко АН. Полиморбидность как предиктор летальности у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом. *Нефрология* 2015; 19 (4): 89–94 [Vishnevskiy KA, Belyaev EA, Mironenko AN. Polimorbidnost kak prediktor letalnosti u pacientov, nachodyaschichsya na postoyannoy zamestitelnoy pochechnoy terapii gemodializom. *Nephrologia* 2015; 19(4): 89–94]
4. Johns TS, Estrella MM, Crews DC et al. Neighborhood Socioeconomic Status, Race, and Mortality in Young Adult Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(11):2649–2657. doi: 10.1681/asn.2013111207
5. Fischer MJ, Hsu JY, Lora CM et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(11):3488–3497. doi: 10.1681/asn.2015050570
6. Mazurenko SO, Enkin AA, Vasiliev AN. BMD and survival in hemodialysis patients. *Osteoporosis International* 2013;24(1):147. doi:10.1007/s00198-013-2307-8
7. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis* 2018;278:49–59. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.046
8. Gonçalves FL, Elias RM, dos Reis LM, et al. Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2014;15:190–197. doi:10.1186/1471-2369-15-190
9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007;11(4): 7–17 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov VA, Esayan AM. Chronicheskaya bolezn почек: dalneyshee razvitie koncepcii i klassifikacii. *Nephrologiya* 2007;11(4): 7–17]
10. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011998. doi: 10.1002/14651858.CD011998.pub2
11. Scribner BH, Buri R, Caner JE et al. The treatment of chronic uremia by the means of intermittent dialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1960;6:114–122. PMID: 13749429
12. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63(3):793–808. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x
13. Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial* 2007;20(6):566–569. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00335.x
14. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ et al. Association of Body Mass Index with Outcomes in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):2088–2096. doi: 10.1681/asn.2013070754
15. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney International* 1983;24(16):199–203. PMID: 6429404
16. Peev V, Nayer A, Contreras G. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(1):54–60. doi: 10.1097/

mol.0000000000000045

17. Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM, Roxe DM. Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney International* 1983;23:80–88. PMID: 6345902

18. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002 Sep-Oct;15(5):329–337

19. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC et al. Inflammation, Malnutrition, and Cardiac Disease as Predictor of Mortality in Hemodialysis Patients. *JASN* 2002;13:28–36. PMID: 11792759

20. Amparo FC, Kamimura MA, Molnar MZ et al. Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(5):821–828. doi: 10.1093/ndt/gfu380

21. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864–881. PMID: 14582032

22. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302(16):1782–1789. doi: 10.1001/jama.2009.1488

23. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):ii45–ii87. doi: 10.1093/ndt/gfm020

24. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR et al. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: Report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2009;53:522–535. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.019

25. Яковенко А, Румянцев А, Сомова В. Современный подход к оценке компонентного состава тела у больных на гемодиализе. *Врач* 2018; (1): 43–45 [Yakovenko A, Rummyantsev A, Somova V. Modern approach to the assessment of the component composition of the body in patients on hemodialysis. *Doctor* 2018; (1): 43–45]

26. Яковенко АА, Румянцев АШ, Конюхов ЕА и др. Трудности скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Клиническая нефрология* 2018; (3): 25–30 <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.25-30> [Yakovenko AA, Rummyantsev AS, Konyukhov EA et al. Difficulties in screening protein-energy deficiency in patients receiving treatment with programmed hemodialysis. *Clinical Nephrology* 2018; (3): 25–30]

27. Wilson F.P. Xie D, Anderson AH et al. Urinary Creatinine Excretion, Bioelectrical Impedance Analysis, and Clinical Outcomes in Patients with CKD: The CRIC Study. *CJASN* 2014;9(12):2095–2103. doi: 10.2215/cjn.03790414

28. Яковенко АА, Румянцев А Ш. Распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ* 2019. 21(1): 66–71. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71 [Yakovenko AA, Rummyantsev A.Sh. The prevalence of protein-energy deficiency in patients receiving treatment with programmed hemodialysis. *Nephrology and dialysis*. 2019. 21 (1): 66–71]

29. Rymarz A, Gibińska J, Zajbt M et al. Low lean tissue mass can be a predictor of one-year survival in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2018;40(1):231–237. doi: 10.1080/0886022x.2018.1456451

30. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1192–1200. doi: 10.2215/cjn.08550814

31. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Реабилитация больных на гемодиализе. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2018: 208 [Smirnov AV, Rummyantsev AS. Rehabilitation of patients on hemodialysis. A guide for doctors. М.: СИМК, 2018: 208]

32. Zoccali C, Torino C, Tripepi G, Mallamaci F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(6):641–646. doi: 10.1097/mnh.0b013e328358a02b

33. Fürstenberg A, Davenport A. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry assessments in outpatient hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57(1):123–129. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.05.022

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Асп. Крутько Денис Михайлович  
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9. Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +7-952-378-44-28, E-mail: dr.denis.krutko@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-2116-4704

Postgraduate student Denis M. Krutko MD  
Affiliations: 199034, Russian Federation, St-Petersburg, Universitetskaya emb. 7-9, Saint Petersburg State University. Phone: +79523784428, E-mail: dr.denis.krutko@gmail.com

Проф. Мазуренко Сергей Олегович  
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9. Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +7-911-794-28-45, E-mail: dr\_mazurenko@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-1915-2237

Sergei O. Mazurenko MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199034, Russian Federation, St-Petersburg, Universitetskaya emb. 7-9, Saint Petersburg State University. Phone: +79117942845, E-mail: dr\_mazurenko@mail.ru

Старосельский Константин Георгиевич  
196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко д. 2. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26». Тел.: +7-905-284-63-01; E-mail: kng2002@inbox.ru  
ORCID: 0000-0002-3956-1628

Konstantin G. Staroselsky MD  
Affiliations: 196247, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostushko 2, Saint Petersburg state budget institution of healthcare “City Hospital # 26” Phone: +79052846301; E-mail: kng2002@inbox.ru

Доц. Ермолаева Лариса Геннадьевна  
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9. Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +7-952-357-19-35; E-mail: larerm@mail.ru  
ORCID: 0000-0002-5040-6768

Associate professor Larisa G. Ermolaeva, MD, PhD  
Affiliations: 199034, Russian Federation, St-Petersburg, Universitetskaya emb. 7-9, Saint Petersburg State University. Phone: +79523571935; E-mail: larerm@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.04.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 01.04.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© А.Ш. Румянцев, М.А. Шевелева, Т.Г. Кулибаба, Л.А. Слепых, Н.В. Худякова, О.М. Соловьева, 2019  
УДК 616.61-036.12 : 616.12-008.318

*А.Ш. Румянцев<sup>1,2,\*</sup>, М.А. Шевелева<sup>1</sup>, Т.Г. Кулибаба<sup>1</sup>, Л.А. Слепых<sup>1</sup>,  
Н.В. Худякова<sup>1</sup>, О.М. Соловьева<sup>3</sup>*

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <sup>3</sup>отделение диализа, Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** уточнить безопасный диапазон значений скорректированного интервала QT и выявить факторы риска, способствующие его увеличению у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 70 пациентов (26 мужчин и 44 женщины) с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным ГД, наблюдали в течение 5 лет. Средний возраст составил  $58,5 \pm 14,7$  лет. У всех пациентов выполнено традиционное клинико-лабораторное обследование, ЭХОКГ. Скорректированную на частоту сокращений желудочков величину интервала QT рассчитывали по формуле Framingham. Пациенты были клинически стабильны, нарушения сердечного ритма и проводимости, требующие медикаментозной коррекции, отсутствовали. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В течение 5 лет наблюдения умерли 23 пациента. Учитывая разное число мужчин и женщин среди обследуемых, показатели смертности рассчитывали отдельно для каждой из гендерных групп. Для мужчин смертность составила 27%, или 6,7 за 100 пациенто-лет (6,7 на 100 человек в год). Для женщин соответственно 36,4%, или 8,5 за 100 пациенто-лет (8,5 на 100 человек в год). Шанс развития ВСС для мужчин составил 0,37, для женщин 0,57. Таким образом, риск ВСС у женщин был в 1,5 раза выше, чем у мужчин. Нормативы для интервала QT предложены для общей популяции. Мы рассчитали: прогностически значимая величина интервала QT в отношении внезапной сердечной смерти у наших пациентов составила 440 мсек и более; площадь под ROC кривой 0,978 (95% ДИ 0,911–0,998),  $p=0,0001$ . Чувствительность 95,6%, специфичность 100%. Ряд определяемых показателей в течение пятилетнего срока наблюдения изменился (дельта). Выявлены корреляции между величиной QT и дельтой индекса массы тела  $R_s=-0,458$   $p=0,002$ ; дельтой гемоглобина  $R_s=-0,338$   $p=0,025$ ; дельтой ширины распределения тромбоцитов по объему  $R_s=0,377$   $p=0,011$ . **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Данные нашего исследования позволяют предложить для практического применения изучение в динамике интервала PQ в сопоставлении с динамикой индекса массы тела, уровня гемоглобина и ширины распределения тромбоцитов по объему. Данный подход представляется нам весьма важным в первую очередь у клинически стабильных пациентов при скорректированной на частоту сокращений желудочков величине интервала PQ  $\geq 440$  мсек.

**Ключевые слова:** терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, интервал QT, внезапная сердечная смерть, ширина распределения тромбоцитов по объему

*A.Sh. Rumyantsev<sup>1,2,\*</sup>, M.A. Sheveleva<sup>1</sup>, T.G. Kulibaba<sup>1</sup>, L.A. Slepых<sup>1</sup>,  
N.V. Hudyakova<sup>1</sup>, O.M. Solovyova<sup>3</sup>*

## PROGNOSTIC IMPORTANCE OF THE QT INTERVAL IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE 5D STAGE

<sup>1</sup>Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia, <sup>2</sup>Department of Propaedeutics of Internal Disease, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, <sup>3</sup>Dialysis Unit, City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**THE AIM:** to clarify the safe range of the values of the corrected QT interval and to identify risk factors that contribute to its increase in patients with end-stage renal disease who receive treatment with programmed hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 70 patients (26 men and 44 women) with end-stage renal disease receiving HD were observed for 5 years. The average age was  $58.5 \pm 14.7$  years. A traditional clinical and laboratory examination, echocardiography was performed in all patients. The value of the QT interval corrected for the frequency of ventricular contractions was calculated using the Framingham formula. The patients were clinically stable, there were no violations of heart rhythm and conduction requiring medical correction. **RESULTS.** During 5 years of observation, 23 patients died. Given the different number of men and women among the surveyed, mortality rates were calculated separately for each of the gender groups. For men, mortality was 27% or 6.7 per 100 patient-years (6.7 per 100 people per year). For women, respectively, 36.4% or 8.5 per 100 patient-years (8.5 per 100 people per year). The chance of sudden cardiac death for men was 0.37, for women – 0.57. Thus, the risk of sudden cardiac death in women was 1.5 times higher than in men. The guidelines for the QT interval are proposed for the general population.

\*Румянцев А.Ш. 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.  
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru ORCID: 0000-0002-9455-1043

We calculated the prognostic value of the QT interval in relation to sudden cardiac death in our patients was 440 msec or more; the area under the ROC curve is 0.978 (95% CI 0.911-0.998),  $p = 0.0001$ . Sensitivity 95.6%, specificity 100%. A number of identifiable indicators during the five-year observation period has changed ( $\Delta$ ). There were identified correlations between the value of QT and the  $\Delta$  of body mass index  $R_s = -0.458$   $p = 0.002$ ;  $\Delta$  of hemoglobin  $R_s = -0.338$   $p = 0.025$ ;  $\Delta$  width of the distribution of platelets by volume  $R_s = 0.377$   $p = 0.011$ . **CONCLUSION.** The data of our study allow us to offer for practical application a dynamics study of the PQ interval in comparison with the dynamics of body mass index, hemoglobin level and the width of the distribution of platelets by volume. This approach seems to us very important primarily in clinically stable patients with the  $PQ \geq 440$  msec interval corrected for the frequency of ventricular contractions.

**Keywords:** end-stage renal disease, hemodialysis, QT interval, sudden cardiac death, platelet distribution withdrawal

Для цитирования: Румянцев А.Ш.\*, Шевелева М.А., Кулибаба Т.Г., Слепых Л.А., Соловьева О.М., Худякова Н.В. Прогностическая значимость интервала QT у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии. Нефрология 2019; 23 (4): 65-72. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-65-72  
For citation: Rumyantsev A.Sh.\*, Sheveleva M.A., T.G. Kulibaba, Slepых L.A., Solovyova O.M. Prognostic importance of the QT interval in patients with chronic kidney disease 5D stage. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 65-72 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-65-72

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной госпитализаций и смертности у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тПН) на гемодиализе (ГД). Несомненно, что к этому предрасполагают исходная кардиоваскулярная патология, а также сахарный диабет. Однако хроническая болезнь почек представляет самостоятельный фактор риска [1, 2]. В частности, об этом свидетельствует то, что относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на ГД после коррекции на пол, возраст и этническую принадлежность в 20 раз выше по сравнению с общей популяцией [3]. В США ведущим механизмом танатогенеза у ГД больных считается аритмогенный. С ним связывают 61 % кардиальных смертей (или 27 % смертей от любой причины) [4]. Среди неинвазивных предикторов пароксизмов аритмий в популяции, особенно жизнеугрожающих, большое внимание уделяют таким показателям ЭКГ, как интервал QT и его дисперсия [5]. Интервал QT на стандартной ЭКГ – это время от инициации деполяризации желудочков (начало зубца Q) до завершения реполяризации (конец зубца T). Данный показатель представляет собой маркер возможных дефектов реполяризации и предложен в качестве меры регионарной электрической гетерогенности миокарда как вероятного субстрата для тахикардий.

Разработаны общепопуляционные нормативные критерии для скорректированного интервала QT. Однако даже врач кабинета функциональной диагностики не всегда знает, какая из формул для его расчета реализована в имеющемся у него аппарате. Кроме того, для состояния полиорганной недостаточности, в котором находится пациент с тПН, возможно, требуется корректировка популяционных нормативов. Цель исследования – уточнить безопасный диапазон значений скорректиро-

ванного интервала QT и выявить факторы риска, способствующие его увеличению у пациентов с тПН, получающих лечение программным ГД.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование были включены 70 пациентов с тПН, получавших лечение программным ГД, в том числе 26 мужчин и 44 женщины, средний возраст которых составил  $58,5 \pm 14,7$  лет. Наблюдение проводили в течение 5 лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ХБП С5д при длительности диализного лечения не менее 1 года.

- Внезапная сердечная смерть (ВСС).

Критерии исключения из исследования:

- возраст старше 70 лет;
- перманентные нарушения ритма и проводимости;
- прием лекарственных препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT;
- наличие в анамнезе ОИМ и сахарного диабета;
- застойная сердечная недостаточность;
- резистентная артериальная гипертензия;
- злоупотребление алкоголем;
- белково-энергетическая недостаточность средней и тяжелой степени тяжести;
- злокачественная опухоль;
- индекс коморбидности Чарлсон более 5 баллов;
- ожидаемая смерть в течение ближайших 6 месяцев;
- некомплаентность.

В структуре ХБП у пациентов преобладающим являлся первичный гломерулонефрит (35,7%). Сахарный диабет и поликистоз почек были менее распространены (14,3 % и 12,9 % соответственно). Реже встречались гипертоническая болезнь, вторичный гломерулонефрит, пиелонефрит (8,6 %, 7,1 % и 5,7 % соответственно), а также другие заболевания.

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-лабораторная характеристика  
больных на момент включения  
в исследование**  
**Clinical and laboratory characteristics of patients  
at the time of inclusion in the study**

Показатель	M ± σ
Длительность гемодиализа, мес	93,2 ± 61,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,7 ± 4,6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	150,4 ± 27,6
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	81,8 ± 12,4
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	3,64 ± 0,51
Гемоглобин, г/л	112,4 ± 14,9
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	199,3 ± 71,2
СОЭ, мм/ч	31,4 ± 12,3
С-реактивный белок, мг/л	15,5 ± 31,2
Креатинин, мкмоль/л	848,5 ± 283,4
Мочевина, ммоль/л	24,3 ± 7,2
Калий, ммоль/л	5,72 ± 0,86
Натрий, ммоль/л	139,7 ± 3,6
Кальций, ммоль/л	2,14 ± 0,22
Неорганический фосфат, ммоль/л	1,89 ± 0,54
Альбумин ммоль/л	37,0 ± 4,2
Билирубин, мкмоль/л	4,26 ± 2,25
АЛТ, Ед/л	15,8 ± 11,0
АСТ, Ед/л	18,0 ± 21,3
Щелочная фосфатаза, Ед/л	266,5 ± 161,7
Холестерин, ммоль/л	4,80 ± 1,01
Триглицериды, ммоль/л	1,98 ± 1,21
Паратгормон, Пг/мл	414,2 ± 394,7

Основные клинико-лабораторные данные на момент включения пациентов в исследование приведены в табл. 1.

Обследованные пациенты характеризовались умеренной систолической артериальной гипертензией, тенденцией к тромбоцитопении, тенденцией к гиперфосфатемии, гиперпаратиреозом легкой степени.

У всех пациентов выполнено традиционное клинико-лабораторное обследование, ЭХОКГ.

Рассчитывали скорректированную на частоту сокращений желудочков величину интервала QT взаимосвязана с частотой сокращения желудочков. Для этого предложено несколько формул [6–9]. Традиционно используют формулу Базетта, однако она не вполне корректна при тенденции к тахикардии и брадикардии. Поэтому мы производили расчеты по формуле Framingham [7]:

$$QT_c = QT + 0,154 (1000 - RR), \text{ где}$$

QT<sub>c</sub> – скорректированная (относительно частоты сокращений желудочков) величина интервала QT;

RR – расстояние между соседними комплексами QRS в миллисекундах.

Использовали пороговый метод, при котором конец зубца Т определяли как пересечение конечной части зубца Т с изоэлектрической линией [10]. В качестве критериев увеличения интервала QT считали его длительность ≥ 460 мс у женщин и 450 мс у мужчин [11].

Оценку смертности проводили с учетом абсолютного и относительного числа смертей за исследуемый период времени, а также учитывали суммарный срок наблюдения (на 100 пациенто-лет).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения (M±σ). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ<sup>2</sup>-критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R<sub>s</sub>). Для определения прогностически значимых значений применяли методы С-статистики. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при p<0,05. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 5 лет наблюдения умерли 23 пациента (табл. 2). Среди больных с основным диагнозом хронический пиелонефрит за 5 лет наблюдения не умер никто. Наиболее низкой смертность была среди пациентов с первичным хроническим гломерулонефритом (24 %).

Наиболее высокая доля случаев внезапной сердечной смерти была отмечена среди пациентов с гипертонической болезнью (50,0 %), аутосомнодоминантным поликистозом почек (44,4 %), сахарным диабетом (40,0 %), вторичным хроническим гломерулонефритом.

В табл. 3 представлены результаты эхокардиографии в зависимости от клинического исхода.

При проведении ЭХОКГ были выявлены признаки умеренной гипертрофии левого желудочка и начальной диастолической дисфункции. Статистически значимых различий между показателями в группе живых и умерших не выявлено.

В табл. 4 представлено распределение пациентов в зависимости от характера лекарственной терапии и исхода.

Практически все пациенты принимали кальцимиметики и большинство получали препараты эритропоэтина, а также железа. иАПФ в группе умерших не принимал никто. Однако статистически значимых различий между показателями в группе живых и умерших по приему различных групп лекарственных препаратов выявлено не было.

Не выявлено взаимосвязи ВСС и половой принадлежности ( $p=0,416$ ), возраста ( $p=0,297$ ), длительности заместительной почечной терапии ( $p=0,099$ ), частоты госпитализаций ( $p=0,456$ ), частоты тромбоза фистулы ( $p=0,085$ ), наличием клинических проявлений ИБС ( $p=0,327$ ), ОИМ в анамнезе ( $p=0,373$ ), ИМТ ( $p=0,100$ ), величиной систолического АД ( $p=0,567$ ), величиной диастолического АД ( $p=0,697$ ), эпизодами интрадиализной гипотензии ( $p=0,835$ ), концентрацией С-реактивного белка ( $p=0,312$ ), концентрацией сывороточного калия ( $p=0,992$ ), концентрацией сывороточного натрия ( $p=0,360$ ), концентрацией сывороточного кальция ( $p=0,298$ ), концентрацией неорганического фосфата ( $p=0,331$ ), концентрацией сывороточного альбумина ( $p=0,070$ ), концентрацией щелочной фосфатазы ( $p=0,238$ ), концентрацией общего холестерина ( $p=0,838$ ), концентрацией триглицеридов ( $p=0,312$ ), концентрацией паратиреоидного гормона ( $p=0,312$ ), трансферрина ( $p=0,071$ ), размерами левого предсердия ( $p=0,260$ ), размерами левого желудочка в систолу ( $p=0,201$ ) и диастолу ( $p=0,580$ ), индексом массы миокарда ( $p=0,190$ ). Вместе с тем определены взаимосвязи с концентрацией сывороточного креатинина до ГД ( $R_s = -0,280$ ,  $p=0,036$ ), концентрацией сывороточной мочевины до ГД ( $R_s = -0,343$ ,  $p=0,009$ ), концентрацией ферритина ( $R_s = -0,277$ ,  $p=0,040$ ).

Учитывая разное число мужчин и женщин среди обследуемых, показатели смертности рассчитывали отдельно для каждой из гендерных групп. Для мужчин смертность составила 27%, или 6,7 за 100 пациенто-лет (6,7 на 100 человек в год). Для женщин соответственно 36,4%, или 8,5 за 100 пациенто-лет (8,5 на 100 человек в год). Шанс развития ВСС для мужчин составил 0,37, для женщин 0,57. Таким образом, риск ВСС у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин.

Нормативы для интервала QT предложены для общей популяции. Мы рассчитали прогностически значимую величину интервала QT в отношении ВСС у наших пациентов, используя методы С-статистики (рис. 1). Независимо от пола, та-

Таблица 2 / Table 2

**Распределение больных в зависимости от основного диагноза и исхода**  
**The distribution of patients depending on the main diagnosis and outcome**

Исход наблюдения	ХрГНп	ХрГНвт	ХрПН	АДПП	СД	ГБ	Др	Всего
жив	19	3	4	5	6	3	7	47
умер	6	2	0	4	4	3	4	23
всего	25	5	4	9	10	6	11	70

Примечание. ХрГНп – первичный хронический гломерулонефрит, ХрГНвт – вторичный хронический гломерулонефрит, ХрПН – хронический пиелонефрит, АДПП – аутосомнодоминантный поликистоз почек, СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, Др – другие.

Таблица 3 / Table 3

**Результаты эхокардиографии в зависимости от клинического исхода**  
**The results of echocardiography depending on the clinical outcome**

Показатель	Жив N=47	Умер N=23	P
ЛП, мм	42,5±6,1	43,7±6,6	0,467
КДР ЛЖ, мм	48,4±5,4	50,0±6,2	0,271
ФВ % по Тейхольцу	65,0±7,4	62,3±6,7	0,144
$V_e/V_a$	1,10±0,41	1,00±0,53	0,388
Dec Time, мсек	236±65	240±73	0,817
IVRT, мсек	97,6±23,0	99,4±26,0	0,769
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	130,3±38,7	134,0±40,2	0,711

Примечание. ЛП – диаметр левого предсердия, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ – фракция выброса,  $V_e$  – скорость трансмитрального потока в фазу раннего наполнения левого желудочка;  $V_a$  – скорость трансмитрального потока в фазу позднего наполнения левого желудочка, IVRT время изоволюметрического расслабления левого желудочка, Dec Time – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 4 / Table 4

**Распределение пациентов в зависимости от исхода и характера лекарственной терапии**  
**The distribution of patients depending on the outcome and nature of drug therapy**

Группа препаратов	Жив N=47	Умер N=23	P
иАПФ	3	0	0,361
$\beta$ -адреноблокаторы	30	8	0,922
Блокаторы кальциевых каналов	7	4	0,794
Препараты железа	33	11	0,121
Препараты ЭПО	40	17	0,631
Кальцимиметики	47	23	0,996

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЭПО – эритропоэтин.

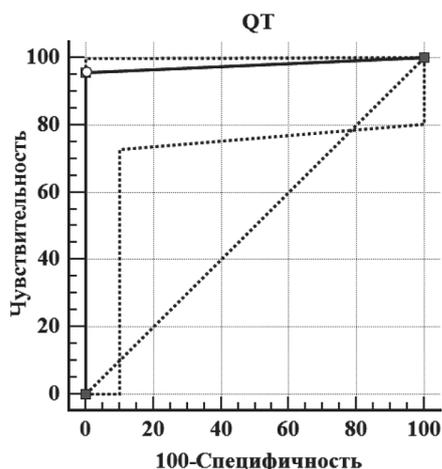


Рис. 1. Результаты ROC-анализа для интервала QT.  
Figure 1. Results of ROC analysis for the QT interval.

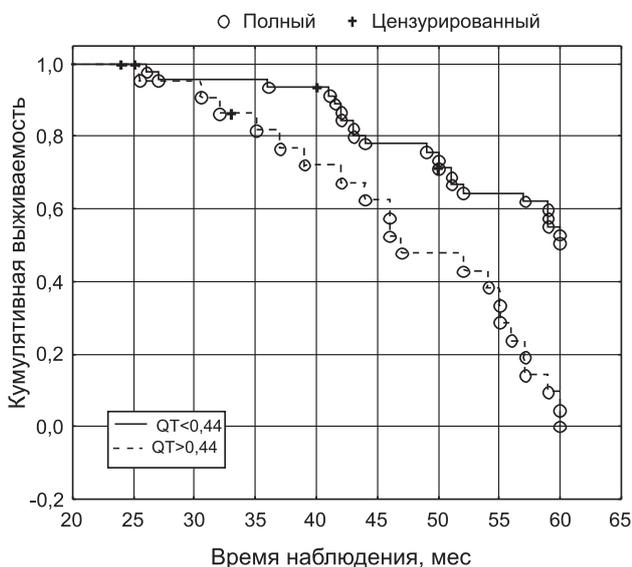


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость больных в зависимости от величины QT, Log-Rank test = -3,391 p = 0,0006.  
Figure 2. Cumulative survival of patients depending on the QT value, Log-Rank test = -3,391 p = 0,0006.

ковой оказалась величина интервала QT равная 440 мсек и более: индекс Йодена 0,956; площадь под ROC кривой 0,978 (95 % ДИ 0,911-0,998), p=0,0001. Чувствительность 95,6 %, специфичность 100 %.

На рис. 2 представлена кумулятивная выживаемость пациентов в зависимости от величины интервала QT.

Ряд определяемых показателей в течение пяти-летнего срока наблюдения изменился. Динамика в абсолютном выражении (дельта) коррелировала с величиной QT: дельта ИМТ Rs= -0,458 p=0,002; дельта гемоглобина Rs= -0,338 p=0,025; дельта ширины распределения тромбоцитов по объему Rs=0,377 p=0,011. В табл. 5 представлены данные об изменениях перечисленных показателей в сочетании с результатами логистического регрессионного анализа относительно величины интервала QT≥0,44.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Под нашим наблюдением в течение 5 лет находилась группа клинически стабильных диализных пациентов. Собственно сам термин «внезапная сердечная смерть» подразумевает, что предсказать данную ситуацию пока не представляется возможным. Учитывая высокую сердечно-сосудистую смертность (в том числе и за счет ВСС) среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, мы все же попытались выявить факторы риска. Доля женщин среди наблюдаемых была в 1,5 раза больше, чем мужчин, в связи с чем проводили коррекцию по гендерному признаку.

В качестве причин увеличения интервала QT у диализных пациентов обсуждаются несколько групп факторов [12]:

1. Генетические
  - Дефекты натриевых и калиевых каналов.
  - Дефекты структуры миокарда.
2. Электролитные сдвиги во время сеанса ГД
  - Низкая концентрация калия в диализате (2 ммоль/л).
  - Низкая концентрация кальция в диализате (1,25 ммоль/л).
  - Высокая концентрация бикарбоната в диализате (34 ммоль/л).

Таблица 5 / Table 5

**Динамика ИМТ, гемоглобина и PDW и их взаимосвязь с величиной интервала QT≥0,44**  
**The dynamics of BMI, hemoglobin and PDW and their relationship with the magnitude of the interval QT≥0.44**

Показатель	Жив Me (Q25; Q75)	Умер Me (Q25; Q75)	P	OR	P
Дельта ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,700 (-0,500; 1,900)	-0,500 (-3,550; 0,550)	0,031	2,7	0,040
Дельта Hb, г/л	3,0 (-5,0; 17)	-14,0 (-35,0; 0,1)	0,0007	4,4	0,033
Дельта PDW	0,00 (-0,9; 0,5)	0,75 (-0,25; 3,10)	0,019	1,5	0,036

Примечание. Me – медиана; Q25 – 25-й квартиль; Q75 – 75-й квартиль; OR – относительный риск QT ≥440 мсек; ИМТ – индекс массы тела, PDW (Platelet Distribution Width) – относительная ширина распределения тромбоцитов по объему.

3. Применение кальцийсодержащих фосфат-биндеров.

4. Избыточное потребление магния.

5. Лекарственные препараты.

- Антиаритмические
- Антибиотики
- Антигистаминные
- Психотропные
- Противосудорожные
- Противовирусные
- Антигипертензивные

6. Сопутствующие заболевания.

7. Кальцификация коронарных артерий.

8. Ишемическая болезнь сердца.

9. ГЛЖ.

10. Нарушения центральной нервной системы.

Считается, что они могут привести к развитию очагового фиброза/кальцификации миокарда, нейрорегуляторной активации, нарушениям ионных токов, возбудимости и проводимости миокарда [13]. Для минимизации перечисленных влияний были определены критерии исключения, список которых поучился довольно внушительным. Данное обстоятельство, с одной стороны, можно рассматривать как одно из ограничений исследования, с другой – как важную причину относительной малочисленности группы наблюдения.

По данным D.M. Charytan и др. [14] в США смертность в результате ВСС у пациентов на заместительной почечной терапии составляет 5,1 на 100 пациенто-лет. В нашем исследовании получены более высокие значения, причем среди женщин этот показатель оказался в 1,5 раза выше по сравнению с мужчинами. Нормативы для величины интервала QT, как уже указывалось, различаются для мужчин и женщин. Однако в публикациях, посвященных ВСС, в этом отношении нет единого мнения. В нашем исследовании фактор пола не играл существенной роли при определении критической величины интервала QT как по сырым, так и скорректированным оценкам.

В ряде исследований указывалось на то, что кардиоваскулярные события чаще происходят после двухдневного междиализного промежутка. Так, R.N. Foley и др. [15] при наблюдении более 30 000 диализных пациентов выявили, что остановка сердца и инфаркт миокарда развиваются на 30 % чаще при длительном промежутке между сеансами гемодиализа. Однако в цитируемое исследование были включены больные с коморбидностью, и соответствующей корректировки не проводилось. Среди наших пациентов подобной закономерности выявить не удалось. Возможно,

это связано с малочисленностью группы и большим числом критериев исключения.

Среди известных факторов риска кардиоваскулярной смертности особое значение заслуженно придает артериальной гипертензии. Следует отметить, что среди наших пациентов средние значения артериального давления не соответствовали целевым. Вместе с тем степень его повышения была умеренной. Соответственно, и выраженность гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии была относительно небольшой. Гипертрофия миокарда признается фактором риска увеличения интервала QT [13]. Следовательно, для наших пациентов она не могла быть наиболее значимой.

Тактика проведения сеанса гемодиализа у наших пациентов соответствовала существующим протоколам и не менялась в течение всего времени наблюдения. Все больные находились на заместительной почечной терапии достаточное для адаптации к ней время. Показатели адекватности процедуры, а также концентрация калия и натрия, сыворотки крови были в пределах рекомендуемых значений. Поэтому изменения электролитного баланса после процедуры гемодиализа [16] вряд ли могли сыграть существенную роль в развитии ВСС.

Концентрация С-реактивного белка и величина СОЭ являются довольно «грубыми» показателями воспалительного стресса. Средние их значения у обследуемых теоретически можно было трактовать именно так. Однако величина дисперсии показателей и результаты корреляционного анализа не подтвердили это впечатление. Таким образом, и системное воспаление, сопровождающееся повышением уровней соответствующих цитокинов, в нашем исследовании не могло быть значимым.

Нарушения фосфорно-кальциевого баланса являются характерной особенностью пациентов на заместительной почечной терапии. Однако все пациенты получали препараты из группы кальцимитетиков. Уровень паратиреоидного гормона был близок к рекомендуемому, и абсолютные концентрации кальция и неорганического фосфата находились в пределах нормальных значений. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между перечисленными показателями и ВСС величиной интервала QT выявлено не было.

При проведении ROC-анализа в нашей группе наблюдения критически важная величина интервала QT была определена как 440 мсек независимо от пола и возраста пациентов. Примечательно, что все пациенты, соответствовавшие данному

критерию, умерли в течение 5-летнего срока наблюдения. Несмотря на то, что это значение существенно отличается от официальных рекомендаций, чрезвычайно высокие чувствительность и специфичность позволяют отнести к нему с должной долей внимания. Следует подчеркнуть, что речь действительно идет о клинически стабильных пациентах, у которых «ничто не предвещало» летального исхода.

Статистический анализ позволил выявить 3 основных динамических фактора риска, ассоциированных с ВСС и увеличением интервала QT: снижение ИМТ, гемоглобина и увеличение ширины распределения тромбоцитов. Все они легко определяемы и хотя бы в связи с этим удобны для практического применения. Снижение ИМТ не достигало значений, ассоциированных с белково-энергетической недостаточностью. Важен был сам факт отрицательной динамики, а не его выраженность. Ряд публикаций последних лет обращали внимание на наличие «обратной эпидемиологии» у диализных пациентов [17]. Причины этого явления не вполне ясны, однако сомнений не остается: избыточная масса тела ассоциируется с лучшим прогнозом. Наше исследование подтверждает это положение и отчасти помогает понять непосредственную причину – увеличение интервала QT.

Снижение уровня гемоглобина у умерших больных в нашем исследовании было существенным, составляя в среднем 15 г/л. При этом данных в пользу язвенного поражения пищеварительного тракта получено не было. Все больные получали препараты железа и эритропоэтина. Считается, что около 10% получающих заместительную почечную терапию являются эритропоэтин-резистентными [18]. В качестве наиболее частой причины данного явления называют дефицит железа, однако даже при внутривенном его введении проблема разрешается далеко не всегда [19]. Не вдаваясь в данной статье в обсуждение возможных причин нечувствительности к эритропоэтину у наших пациентов, полагаем, что факт снижения уровня гемоглобина также следует учитывать совместно с анализом динамики интервала QT.

Увеличение ширины распределения тромбоцитов характерно для тПН. Полагают, что это связано с их активацией и сопровождается нарушением трофики эндотелия [20]. Эндотелиальная дисфункция является обязательным этапом кардиоренального континуума [21], поэтому увеличение объема тромбоцитов ассоциируется с осложненным течением атеросклероза, развитием кардио-

васкулярных катастроф [22]. В практической деятельности на данный показатель обращается мало внимания, если абсолютное число тромбоцитов укладывается в диапазон нормальных значений. Число исследований, посвященных клинической значимости ширины распределения тромбоцитов, у диализных больных невелико [23]. Мы полагаем, что данный показатель заслуживает самого пристального внимания и анализа, особенно в случае его увеличения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов, получающих заместительную почечную терапию, умирают вне стационара. Формально причину их смерти расценивают как ВСС. Основные механизмы ВСС, в частности, конкретный тип терминальной аритмии (который следовало бы учитывать при разработке мер профилактики), у диализных пациентов остаются недостаточно изученными. Данные нашего исследования позволяют предложить для практического применения изучение в динамике интервала PQ в сопоставлении с динамикой ИМТ, уровня гемоглобина и ширины распределения тромбоцитов. Данный подход представляется нам весьма важным в первую очередь у клинически стабильных пациентов при скорректированной на частоту сокращений желудочков величине интервала PQ  $\geq$  440 мсек.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012 Nov 10;380(9854):1662–1673. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
2. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012 Nov 10;380(9854):1649–1661. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0
3. Cozzolino M, Galassi A, Pivari F et al. The cardiovascular burden in end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 44–57 Doi: 10.1159/000479250
4. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2015;5(1):2–7. Doi:10.1038/kisup.2015.2
5. O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD et al. Association Between QT-Interval Components and Sudden Cardiac Death: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017 Oct;10(10). pii: e005485. Doi: 10.1161/CIRCEP.117.005485
6. Bazett HC. An analysis of the time relations of the electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–370; Fridericia LS. Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med Scand* 1920;53:469–486
7. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:797–801

8. Hodges MS, Salerno D, Erlinen D. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:694

9. Rautaharju PM, Zhang ZM, Prineas R, Heiss G. Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *Am J Cardiol* 2004;93:1017–1021

10. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, et al. Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *J Electrocardiol* 2009; 42: 348–352

11. Waks JW, Sittlani CM, Soliman EZ et al. Global electric heterogeneity risk score for prediction of sudden cardiac death in the general population: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) and cardiovascular health (CHS) studies. *Circulation* 2016;133:2222–2234. Doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.116.021306

12. Di Iorio B, Bellasi A. QT interval in CKD and haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal* April 2013; 6(2): 137–143. Doi: org/10.1093/ckj/sfs183

13. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R: Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 300–307

14. Charytan DM, Foley R, McCullough PA. Arrhythmia and Sudden Death in Hemodialysis Patients: Protocol and Baseline Characteristics of the Monitoring in Dialysis Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Apr 7;11(4):721–734. Doi: 10.2215/CJN.09350915

15. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011 Sep 22;365(12):1099–1107. Doi: 10.1056/NEJMoa1103313

16. Wu VC, Lin LY, Wu KD. QT interval dispersion in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005 Apr;10(2):109–112. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2005.00391.x

17. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep* 2017 Mar;2(2):271–281. Doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009

18. Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol* 2015;185:76–86. Doi: 10.1159/000380972

19. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho Md, Fernandes AP, Dusse LM, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(3):190–197. Doi:10.1016/j.bjhh.2015.02.001

20. Shin DH, Rhee SY, Jeon HJ et al. An Increase in Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio Is Associated with Vascular Access Failure in Hemodialysis Patients. *PLoS One* 2017 Jan 17;12(1):e0170357. Doi: 10.1371/journal.pone.0170357

21. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Parissis J et al. The Cardio-Renal Interrelationship. *Prog Cardiovasc Dis* 2017 May – Jun;59(6):636–648. Doi: 10.1016/j.pcad.2016.12.003; Re RN. A Reassessment of the Pathophysiology of Progressive Cardiorenal Disorders. *Med Clin North Am* 2017 Jan;101(1):103–115. Doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.007

22. Ding L, Sun L, Wang F et al. Clinical Significance of Platelet Volume and Other Platelet Parameters in Acute Myocardial Infarction and Stable Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* 2019 Apr 1. pii: S0066-782X2019005007102. Doi: 10.5935/abc.20190058

23. Lokesh S, Green SR, Mathew TK et al. A comparative study of platelet parameters in end stage renal disease patients undergoing haemodialysis and healthy individuals. *Int J Adv Med* 2016 Aug;3(3):559–563. Doi: 10.18203/2349-3933.ijam20162022

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Prof. Alexandr Sh. Rummyantsev MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru. Russia, 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Disease. Phone : (812) -234-01-65. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Доц. Шевелева Марина Анатольевна, канд. мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0003-2832-0868

Associate Prof. Marina A. Sheveleva MD, PhD  
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University Department of Faculty Therapy, Phone: +7(812) 326-03-26. ORCID: 0000-0003-2832-0868

Доц. Кулибаба Татьяна Германовна, канд. мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, ассистент. Тел.: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-8349-9964

Associate Prof. Tatiana G. Kulibaba, MD, PhD  
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, Line 21, V.O., 8a, Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Phone: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-8349-9964

Доц. Слепых Людмила Алексеевна, канд. мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а, Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, ассистент. Тел.: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-9091-6244

Associate Prof. Ludmila A. Slepых, MD, PhD  
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, Line 21, V.O., 8a, Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Phone: (812) 326-03-26. ORCID: 0000-0002-9091-6244

Худякова Наталья Валерьевна, канд. мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26

Natalia V. Hudiakova MD, PhD  
Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Assistant professor. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: natalia\_temnaja@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0187-0457

Соловьева Ольга Михайловна, канд. мед. наук  
195427, Россия, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, литера А. Елизаветинская больница, отделение диализа, заведующая Olga M. Solovyova, MD, PhD  
Affiliations: 195427, Russia, St. Petersburg, Vavilov str., 14, letter A, City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, dialysis unit, head

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия,

Поступила в редакцию: 11.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 11.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© Н.В. Фомина, М.В. Егорова, С.А. Смакотина, Л.В. Квиткова, 2019  
УДК 616.12-036.12 : 612.015.348 + 577.151/.152 +616.89-008.19

*Н.В. Фомина\**, *М.В. Егорова*, *С.А. Смакотина*, *Л.В. Квиткова*

## БЕЛОК S100B, НЕЙРОНСПЕЦИФИЧНАЯ ЕНОЛАЗА И КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценка взаимосвязи когнитивных функций и биохимических показателей крови белка S100B, нейронспецифичной енолазы у пациентов молодого и среднего возраста с ХБП 1-3 стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 108 пациентов молодого и среднего возраста с 1-3 стадиями хронической болезнью почек (ХБП). В исследование было включено 70 (64,8%) пациентов с 1 стадией ХБП, 18 (16,6%) пациентов ХБП 2 и 20 (18,5%) пациентов с 3 (а+б) стадиями ХБП. Когнитивные нарушения оценивались с помощью опросника MMSE, программного комплекса Status PF. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ХБП 2-3 стадии в сравнении с пациентами с 1 стадией ХБП когнитивные функции были нарушены в большей степени. В этих группах сравнения выявлены статистически значимые различия средней экспозиции простой зрительной моторной реакции (ПЗМР), ( $p=0,008$ ); минимальной и средней экспозиции сложной зрительно-моторной реакции ( $p=0,004$ ;  $p=0,0001$ ). Отрицательная статистически значимая корреляционная связь выявлена между величиной белка S100B и скоростью клубочковой фильтрации СКФ ( $R_s=-0,37$ ;  $p=0,001$ ). Обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между минимальной экспозицией сложной зрительно-моторной реакцией (СЗМР) и уровнем цистатина С; между средней экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С ( $R_s=0,50$ ,  $p=0,001$ ;  $R_s=0,37$ ,  $p=0,01$ ), а также отрицательная связь между количеством ошибок при выполнении СЗМР и уровнем цистатина С ( $R_s=-0,33$ ,  $p=0,02$ ). Определена положительная корреляционная связь между белком S100B и минимальной, средней экспозицией СЗМР ( $R_s=0,29$ ,  $p=0,001$ ;  $R_s=0,39$ ,  $p=0,001$ ). Слабая положительная корреляционная связь выявлена между величиной белка S100B и количеством запаздываний при оценке реакции на движущийся объект ( $R_s=0,23$ ;  $p=0,04$ ). Установлены статистически значимые отрицательные связи между белком S100B и суммарным временем опережения, количеством точных движений в тестах, оценивающих реакцию на движущийся объект ( $R_s=-0,39$ ,  $p=0,001$ ;  $R_s=-0,31$ ,  $p=0,001$ ). Корреляционных связей между нейроспецифичной енолазой и показателями нейродинамики выявлено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ХБП 1-3 стадий выявляются легкие когнитивные нарушения, которые ассоциируются со скоростью клубочковой фильтрации, уровнем цистатина С крови, белка S100B.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, хроническая болезнь почек, нейронспецифичная енолаза, белок S100B

*N.V. Fomina\**, *M.V. Egorova*, *S.A. Smakotina*, *L.V. Kvitkova*

## S100B PROTEIN, NEURON SPECIFIC ENOLASE AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Department of faculty therapy, professional disease and endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### ABSTRACT

**THE AIM:** to identify the correlations between cognitive dysfunctions and biochemical factors of blood – S100B protein and neuron-specific enolase – in young and middle-aged patients with chronic kidney disease (CKD) Stages 1-3. **PATIENTS AND METHODS.** 108 young and middle-aged patients with chronic kidney disease Stages 1-3 were examined. 70 patients (64.8%) were diagnosed with chronic kidney disease Stage 1, 18 patients (16.6%) had CKD Stage 2, and 20 patients (18.5%) had CKD Stage 3 (A+B). Cognitive dysfunctions were assessed with MMSE survey and software package Status PF. **RESULTS.** The patients with CKD Stages 2-3 showed a higher degree of cognitive dysfunctions than those with CKD Stage 1. Statistically significant differences in the average exposure in simple visual-motor response ( $p=0.008$ ) and minimal and average exposures in complex visual-motor response ( $p=0,004$ ;  $p=0,0001$ ) between these two groups of patients were discovered. A statistically significant negative correlation between the level of S100B protein and the glomerular filtration rate was found ( $R_s=-0,37$ ;  $p=0,001$ ). Positive correlations were discovered between the minimal exposure in complex visual-motor response and the level of cystatin C, and the average exposure in complex visual-motor response and the level of cystatin C ( $R_s=0,50$ ,  $p=0,001$ ;  $R_s=0,37$ ,  $p=0,01$ ), while negative correlations were found between the number of errors in complex visual-motor response and the level of cystatin C ( $R_s=-0,33$ ,  $p=0,02$ ). Positive correlation was discovered between the level of S100B protein and the minimal and average exposures in complex visual-motor response ( $R_s=0,29$ ,  $p=0,001$ ;  $R_s=0,39$ ,  $p=0,001$ ). A weak positive correlation was found between the level of S100B protein and the number of delays in reactions to the moving object ( $R_s=0,23$ ;  $p=0,04$ ). Statistically significant negative correlations were discovered between S100B protein and the total anticipation time and the number of accurate reactions in tests with moving objects ( $R_s=-0,39$ ,  $p=0,001$ ;  $R_s=-0,31$ ,  $p=0,001$ ). No correlations between neuron-specific enolase and neurody-

\*Фомина Н.В. Россия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22, Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Тел.: 8 905-960-63-36, E-mail: natafomin11@mail.Rsu. ORCID:0000-0003-2139-5446

namic indicators were discovered. **CONCLUSION.** Patients with chronic kidney disease (CKD) Stages 1-3 demonstrated minor cognitive dysfunctions associated with the glomerular filtration rate, cystatin C level, and S100B protein level.

**Keywords:** cognitive dysfunctions, chronic kidney disease, neuron-specific enolase, S100B protein

Для цитирования: Фомина Н.В.\*, Егорова М.В., Смакотина С.А., Квиткова Л.В. Белок S100B, нейронспецифичная енолаза и когнитивная дисфункция у пациентов с хронической болезнью почек. Нефрология 2019; 23 (4): 73-79. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-73-79  
For citation: Fomina N.V., Egorova M.V., Smakotina S.A., Kvitkova L.V. S100B protein, neuron specific enolase and cognitive dysfunction in patients with chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 73-79 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-73-79

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с распространенностью ишемической болезни почек, артериальной гипертензией, сахарным диабетом. У пациентов с ХБП 4–5 стадий, особенно если пациент старше 60 лет, высока частота встречаемости умеренных и тяжелых (деменция) когнитивных нарушений. Диагностика легких когнитивных нарушений практикующими врачами не проводится, т.к. они не заметны для окружающих и требуют специального оборудования. Когнитивные нарушения приводят не только к снижению эффективности лечения, повышению смертности пациентов с ХБП, но и затрудняют получение информированного согласия на проведение трансплантации почки или гемодиализа [1].

Установлено, что даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с нарушениями такой сферы познания, как исполнительная функция и внимание. Хорошо изучены патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений на поздних стадиях ХБП. Доказана роль непосредственного влияния уремических токсинов на нейроны [2].

Интересным представляется поиск биохимических маркеров повреждения головного мозга, определяющих развитие когнитивного дефицита на ранних стадиях ХБП. Опубликованы результаты клинических исследований, установивших связи нейронспецифичной енолазы (NSE), белка S100B с тяжестью повреждения головного мозга у пациентов с инсультами, травмами головного мозга, хирургическими вмешательствами на сердце, сосудах [3, 4]. В исследовании González-Quevedo A. et al. уровни S-100B и NSE были значительно выше у пациентов с гипертонической болезнью, чем в группе сравнения пациентов без артериальной гипертензии, неврологических заболеваний [5]. По данным многомерного анализа было установлено, что у пациентов с гипертонической болезнью NSE была независимо связана с двумя переменными, определяющими тяжесть гипертонии: диастолическое артериальное давление и степень ретинопатии. По данным МРТ голов-

го мозга у пациентов с гипертонической болезнью более тяжелые поражения белого вещества ассоциировались с более высокими уровнями NSE [5].

Учитывая наличие общих звеньев патогенеза ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний можно предполагать наличие взаимосвязи когнитивных нарушений и маркеров повреждения головного мозга (S100B, NSE) у пациентов с ХБП. Целью настоящего исследования явилась оценка когнитивных функций, биохимических показателей S100B, NSE у пациентов молодого и среднего возраста с ХБП 1–3 стадии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, подписавшие информированное согласие, дизайн научно-исследовательской работы был одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета. В исследование было включено 108 пациентов (49 женщин и 59 мужчин) с 1, 2 и 3 стадиями ХБП. Возраст пациентов составил  $37,2 \pm 1,5$  лет.

Критериями исключения являлись: возраст менее 18 и более 59 лет; наличие в анамнезе травм и заболеваний центральной нервной системы (инсульт, транзиторная ишемическая атака, менингит, энцефалит, рассеянный склероз и др.); нефротический синдром; иммуносупрессивная терапия (цитостатики, глюкокортикоиды и т.д.); прием эритропоэтинов; анемия средней и тяжелой степени тяжести, заместительная почечная терапия (гемодиализ, трансплантация почки); сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; хроническая обструктивная болезнь легких; беременность; злоупотребление алкоголем; наркомания. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась по расчетной формуле СКД-ЕРІ. Стадии ХБП определялись на основании классификации, представленной в Национальных рекомендациях рабочей группой членов правления Научного общества нефрологов России [6]. ХБП выставлялась на основании снижения функции почек в течение 3 и более месяцев.

Согласно данной классификации, среди обследуемых с 1 стадией ХБП было 70 пациентов

(64,8%), 2 стадией ХБП – 18 (16,6%), 3 (а+б) стадией ХБП – 20 пациентов (18,5%). Пациенты с 1, 2 и 3 стадией ХБП не различались по возрасту. Биопсия почки была выполнена 71 пациенту (65,7%), из них у 43 (60,5%) диагностирован мембранозный вариант хронического гломерулонефрита, у 15 (21,2%) мезангиопролиферативный, фокально-сегментарный – у 13 пациентов (18,3%). По данным офисного измерения АД, суточного мониторирования артериального давления у 65 пациентов (60,2%) с ХБП была диагностирована АГ.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование почек, сердца, экстракраниальных сосудов. По данным ультразвукового исследования экстракраниальных сосудов значимых препятствий кровотоку не определялось. На первом этапе у пациентов с ХБП когнитивные функции были оценены с помощью опросника MMSE (Mini-Mental State Examination) [7]. Из исследования были исключены 3 пациента с умеренными когнитивными нарушениями, у которых результат MMSE составил 24–27 баллов (преддементные когнитивные нарушения) [7].

На следующем этапе работы с помощью программно-аппаратного комплекса «Status PF» для персонального компьютера типа IBM совместно с адаптером регистрации ответных реакций, разработанного В.И. Ивановым (Кемеровский государственный университет), было проведено психофизиологическое обследование. Изучались следующие параметры когнитивных функций: память, внимание и показатели нейродинамики, включающие в себя определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), реакция на движущийся объект (РДО).

Всем пациентам проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, калий, натрий, холестерин, глюкоза), белок в суточной моче. Количественным методом определялся уровень NSE в сыворотке (Fujirebio NSEEIA), нормальным считали значение не более 13 мкг/л. Для количественного определения уровня белка крови S100B (S100A1B + S100BB) иммуноферментным методом (Fujirebio S100 EIA). Верхняя референсная граница при данной методике 90 нг/л.

Уровень NSE составил 3,2 (2,6; 3,9) мкг/л, белка S100B 59,3 (64,10; 88,2) нг/л. Повышение уровня NSE определялось у 6 пациентов (6,3%), белка S100 – у 9 пациентов (9,5%).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2013» («Microsoft Corporation», США) и «Statistica Ver. 6,1» («StatSoft, Inc.», США). Характер распределения данных оценивался с использованием критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение признака, представлены средним значением (M) и стандартным отклонением ( $\sigma$ ). Если распределение признака отлично от нормального, то центральная тенденция представлена медианой (Me), 25 и 75 квартилями. Сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сравнение показателей памяти, внимания у пациентов с ХБП 1 стадией и пациентов с ХБП 2–3 стадиях (рисунок). В группе пациентов с ХБП 2–3 наблюдали более низкие показатели объема внимания. Медиана данного показателя в группе пациентов с ХБП 1 оставила 7 (5; 8) баллов, в группе ХБП 2–3 – 5 (3; 7) баллов,  $p = 0,027$ . Различия в показателях памяти между изучаемыми группами пациентов оказались статистически не значимы (см. рисунок).

При сравнении групп пациентов с ХБП 1 и ХБП 2–3 выявлены статистически значимые различия по показателю времени минимальной экспозиции стимула в ПЗМР, отражающей нейродинамический статус пациента (табл. 1). При выполнении теста ПЗМР (средняя экспозиция), ПЗМР (количество ошибок) были получены статистически значимые различия в группах,  $p = 0,008$  и  $p = 0,035$  (табл. 1).

Пациенты с ХБП 2–3 продемонстрировали худшие показатели когнитивных функций, оцененных по тестам РДО (нейродинамический тест) в сравнении с группой ХБП 1, различия достоверны.

По мере повышения сложности предлагаемых заданий (тест СЗМР), пациентам с ХБП 2–3 потребовалось достоверно большее время для выполнения заданий, оценивающих минимальную и среднюю экспозиции СЗМР. Так, медиана минимальной экспозиции СЗМР в группе пациентов с ХБП 1 составила 328 (296; 344) мсек, в группе 2–3 стадий ХБП – 375 (297; 391) мсек, различия достоверны ( $p = 0,004$ ); медиана средней экспозиции СЗМР в группе ХБП 1 составила 499 сек (450; 541), в группе ХБП 2–3 соответственно 561 мсек

(532; 665),  $p=0,0001$ . Статистически значимых различий по количеству ошибок при выполнении вышеописанного теста в данных группах обследуемых выявлено не было (см. табл. 1).

При сравнении пациентов с ХБП 1 стадии и ХБП 2–3 стадий выявлены статистически значимые различия по уровню креатинина, мочевины, цистатина С, удельному весу мочи, белку S100B (табл. 2). Медиана белка S100B в группе пациентов с ХБП 2–3 составила 74,1 (62,0; 91,5) нг/л, в группе ХБП 62,3 (61,0; 78,3) нг/л, различия достоверны ( $p=0,03$ ) (см. табл. 2).

На следующем этапе была проведена оценка корреляционных связей между белком S100B, NSE и лабораторными показателями у пациентов с ХБП 1–3 (табл. 3). Отрицательная статистически значимая корреляционная связь определялась между величиной белка S100B и скоростью клубочковой фильтрации СКФ ( $R_s = -0,37$ ;  $p=0,001$ ).

Были выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между минимальной экспозицией ПЗМР, СЗМР и скоростью клубочковой фильтрации СКФ ( $R_s = -0,39$ ,  $p=0,001$ ;  $R_s = -0,38$ ,

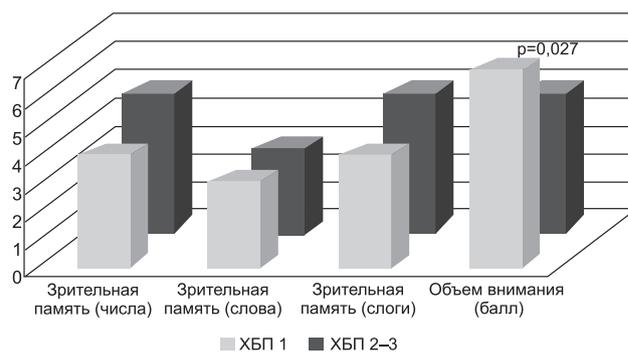


Рисунок. Показатели памяти, внимания у пациентов с ХБП 1 и ХБП 2–3.

Figure 1. Indicators of memory, attention in patients with CKD 1 and CKD 2–3.

$p=0,001$ ), а также между средней экспозицией СЗМР и СКФ ( $R_s = -0,40$ ,  $p=0,001$ ). Получена отрицательная корреляционная связь средней силы между суммарным временем запаздываний по результатам РДО и СКФ ( $R_s = -0,27$ ,  $p=0,01$ ;  $R_s = -0,40$ ,  $p=0,001$ ) и положительная связь средней силы между количеством точных движений (РДО) и СКФ ( $R_s = 0,39$ ,  $p=0,001$ ). Обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между

Таблица 1 / Table 1

### Показатели нейродинамики у пациентов с ХБП 1 и ХБП 2–3 Neurodynamic indicators in patients with CKD 1 and CKD 2–3

Показатели	Пациенты с ХБП 1 (n=70)	Пациенты с ХБП 2–3 (n=35)	
Простая зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мсек	219 (172; 257)	234 (63; 250)	0,475
Средняя экспозиция, мсек	347 (290; 459)	441 (399; 504)	0,008
Количество ошибок (%)	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,035
Сложная зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мсек	328 (296; 344)	375 (297; 391)	0,004
Средняя экспозиция, мсек	499 (450; 541)	561 (532; 665)	0,0001
Количество ошибок (%)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	0,178
Показатели реакции на движущийся объект (30 сигналов)			
Количество опережений	3 (3; 7)	5 (3; 6)	0,437
Количество запаздываний	15 (12; 21)	18 (15; 20)	0,049
Количество точных движений	8,0 (5,0–11,0)	9,0 (6,0–11,0)	0,343
Сумма опережений, мсек	205,0 (118,5–367,0)	194,0 (99,0–287,3)	0,46
Сумма запаздываний, мсек	752,0 (582,5–1243,0)	844,0 (425,0–1129,4)	0,05

Таблица 2 / Table 2

### Лабораторные показатели крови и мочи у пациентов с ХБП Laboratory blood and urine parameters in patients with chronic kidney disease

Показатель	ХБП 1 (n=70)	ХБП 2–3 (n=38)	p
Креатинин крови, мкмоль/л	76,7 (66,5; 104,5)	101,0 (96,2; 160,5)	0,0001
Мочевина крови, ммоль/л	5,5 (4,3; 7,1)	10,4 (7,2; 10,1)	0,0001
Цистатин С крови, нг/л	1146,5 (891,7; 1535,5)	1224,0 (1136; 1732,0)	0,0001
Холестерин крови, ммоль/л	5,6 (4,5; 6,5)	5,2 (4,9; 6,6)	0,345
Белок в моче, г/л	0,3 (0,1; 1,1)	0,9 (0,1; 1,8)	0,203
Белок в моче, г/сутки	0,4 (0,2; 1,7)	1,8 (0,3; 2,3)	0,054
Удельный вес мочи	1016 (1012; 1021)	1009 (1006; 1014)	0,0001
NSE крови, мкг/л	2,8 (2,0; 4,0)	3,3 (2,6; 4,0)	0,490
S100B крови, нг/л	62,3 (61,0; 78,3)	74,1 (62,0; 91,5)	0,030

Примечание. НСЕ – нейронспецифичная енолаза, S100B – белок S100B.

Таблица 3 / Table 3

**Взаимосвязь маркеров повреждения головного мозга и показателей, характеризующих функциональное состояние почек**  
**The relationship between markers of brain damage and functional state indicators of the kidneys**

Показатели	СКФ	Удельный вес мочи	Белок суточной мочи	Цистатин С
S100B	Rs=-0,37; p=0,001	Rs=0,04; p=0,69	Rs=-0,13; p=0,18	Rs=-0,45; p=0,06
NSE	Rs=0,19; p=0,19	Rs=-0,11; p=0,45	Rs=-0,17; p=0,27	Rs=0,46; p=0,06

Примечание. S100 – белок S100, NSE – нейронспецифичная енолаза.

минимальной экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С и между средней экспозицией СЗМР и уровнем цистатина С (Rs=0,50, p=0,001; Rs=0,37, p=0,01), а также отрицательная связь между количеством ошибок при выполнении СЗМР и уровнем цистатина С (Rs= -0,33, p=0,02). При оценке точности реагирования пациентов получена положительная корреляционная взаимосвязь между суммарным временем запаздываний и уровнем цистатина С (Rs=0,41, p=0,001). При оценке РДО была получена отрицательная корреляционная связь средней силы между количеством точных движений и возрастом (Rs= -0,49; p=0,001).

На следующем этапе работы был проведен корреляционный анализ между показателями нейродинамики и белком крови S100B, NSE (см. табл. 4).

Положительная корреляционная связь была определена между белком S100B и минимальной, средней экспозицией СЗМР (Rs=0,29, p=0,001; Rs=0,39, p=0,001). Слабая положительная корреляционная связь выявлена между величиной белка S100B и количеством запаздываний при выполнении теста РДО (Rs=0,23; p=0,04). Отрицательные статистически значимые связи выявлены между белком S100B и суммарным временем опережения РДО, а также количеством точных движений РДО (Rs= -0,39, p=0,001; Rs= -0,31, p=0,001). Корреляционных связей НСЕ и показателей нейродинамики выявлено не было (см. табл. 4).

Учитывая вышеизложенное можно сделать вывод о том, что по мере увеличения в сыворотке крови белка S100B наблюдается возрастание процессов торможения в головном мозге, свидетельством чего является большее время запаздывания (и меньшее время опережения) при реагировании на движущийся объект, а также уменьшение количества точных движений при выполнении РДО.

Отрицательная корреляционная связь определялась между объемом внимания, объемом памяти на слова и уровнем белка S100B (Rs= -0,22, p=0,04; Rs= -0,27, p=0,01). Корреляционных связей между другими показателями памяти и белком S100B, а также между показателями памяти, внимания и НСЕ выявлено не было (см. табл. 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП является серьезным и независимым фактором развития и прогрессирования когнитивных нарушений. В метаанализе Т.В. Etgen и др. с участием 54 779 участников, средний возраст которых варьировал от 36 до 81 лет, выявлено ухудшение когнитивных функций по мере прогрессирования ХБП, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8]. По данным метаанализа I. Berger и др. с участием 57,5 тыс пациентов также получены данные о прогрессировании когнитивных нарушений по мере возрастания стадии ХБП, однако было установлено, что не все показатели когнитивных функций одновременно ухудшаются. Наиболее рано наблюдается снижение показателей внимания, ориентации во времени и показателей, оценивающих языковые функции (способность понимать язык, умение выражать свои мысли) [9]. В последующем, по мере прогрессирования ХБП, наблюдалось снижение показателей мышления, памяти, познания.

Наше исследование показало, что у пациентов с ХБП 1–3 встречаются легкие нарушения когнитивных функций, которые не выявляются при выполнении теста MMSE.

В ходе нашей работы установлено, что у пациентов с ХБП 2–3 стадий молодого и среднего возраста нарушения в нейродинамическом статусе более выражены, чем у пациентов с ХБП 1 стадии. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями. Так, в исследовании NHANESIII (Third National Health and Nutrition Examination Survey) с участием 4849 лиц в возрасте не старше 59 лет отмечены худшие показатели нейродинамики (большее время при выполнении простой зрительно-моторной реакции, большее количество совершенных ошибок при выполнении теста) в группе с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в сравнении с группой лиц с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [10].

Механизмы развития когнитивных нарушений на ранних стадиях ХБП до конца не изучены. Доказана роль в развитии когнитивных нарушений при ХБП гипергомоцистеинемии, оксидативного стресса, хронического воспаления, анемии [11].

Таблица 4 / Table 4

**Взаимосвязь показателей нейродинамики и маркеров повреждения головного мозга**  
**The Relationship of neurodynamics and markers of brain damage**

Показатели	S100, нг/л	HSE, мкг/л
ПЗМР (30 сигналов) минимальная экспозиция, мсек	Rs=0,20 p=0,86	Rs=0,07 p=0,68
ПЗМР (30 сигналов) средняя экспозиция, мсек	Rs=-0,15 p=0,16	Rs=-0,20 p=0,23
ПЗМР, количество ошибок	Rs=-0,10 p=0,35	Rs=-0,08 p=0,62
СЗМР (30 сигналов) минимальная экспозиция, мсек	Rs=0,29 p=0,001	Rs=-0,18 p=0,29
СЗМР (30 сигналов) средняя экспозиция, мсек	Rs=0,39 p=0,001	Rs=-0,31 p=0,06
СЗМР, количество ошибок	Rs=0,04 p=0,70	Rs=-0,36 p=0,06
РДО количество запаздываний	Rs=0,23 p=0,04	Rs=0,05 p=0,78
РДО количество опережений	Rs=-0,13 p=0,25	Rs=0,19 p=0,25
РДО количество точных движений	Rs=-0,31 p=0,001	Rs=0,14 p=0,43
РДО сумма опережений, мсек	Rs=-0,39 p=0,001	Rs=0,06 p=0,75
РДО сумма запаздываний, мсек	Rs=-0,18 p=0,11	Rs=-0,08 p=0,66
Объем внимания, балл	Rs=-0,22 p=0,04	Rs=0,38 p=0,06
Зрительная память (числа)	Rs=0,09 p=0,40	Rs=0,01 p=0,96
Зрительная память (слова)	Rs=-0,27 p=0,01	Rs=0,23 p=0,16
Зрительная память (слоги)	Rs=0,14 p=0,19	Rs=0,39 p=0,06

Примечание. ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция; СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция; РДО – реакция на движущийся объект.

Установлено, что микроальбуминурия связана с генерализованной эндотелиальной дисфункцией, которая, в свою очередь, определяет появление и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП [12].

В связи с тем, что когнитивные нарушения у пациентов с ХБП редко затрагивают познавательную функцию, связанную с памятью, то выдвинута гипотеза о роли эндотелиальной дисфункции мелких сосудов головного мозга [13].

В настоящее время для диагностики повреждения головного мозга предложено использование ряда биохимических маркеров. Так, концентрация NSE позволяет судить о степени выраженности повреждения нейронов и нарушении структуры гематоэнцефалического барьера [14]. Кроме того, NSE определяет степень постишемического повреждения головного мозга [14]. В то же время NSE является опухолевым маркером. У пациентов с ХБП использование для диагностики

опухолевых маркеров имеет ряд ограничений. У пациентов с ХБП, не получающих гемодиализ, и у пациентов, находящихся на гемодиализе, концентрации опухолевых маркеров (CEA, SCC, CA 50, NSE) повышены в сравнении со здоровыми людьми при отсутствии у них злокачественных новообразований, что ограничивает использование данных биомаркеров для диагностики новообразований у этой группы пациентов [15].

Специфический белок S100B астроцитарной глии является одним из маркеров повреждения головного мозга [16].

A. González-Quevedo et al. (2011) рассматривают белок S100B и NSE как потенциальные маркеры раннего поражения головного мозга у больных с гипертонической болезнью [5].

В исследовании с участием 172 пациентов с заболеваниями мелких сосудов головного мозга, которые были разделены на 2 группы пациентов: без когнитивных нарушений и с когнитивными нарушениями (без деменции) и 105 здоровых пациентов [17]. Уровни S100B в сыворотке в группе пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями без деменции были выше, чем в группе без когнитивных нарушений, и выше, чем у здоровых пациентов. Логистический регрессионный анализ показал, что высокий уровень белка S100B в сыворотке, уровень артериального давления и липопротеинов холестерина высокой плотности являются независимыми факторами риска для церебральных заболеваний мелких сосудов. Кроме того, у пациентов с артериальной гипертензией наблюдались более высокие уровни S100B, была получена положительная корреляционная связь между уровнем S100B и артериальным давлением. Концентрация уровня S100B в сыворотке была связана с нарушением функции познания у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями без деменции. Авторы считают, что раннее выявление повышения в сыворотке S100B имеет большое значение для диагностики церебральных заболеваний мелких сосудов головного мозга.

Согласно данным, полученным в настоящем исследовании, у пациентов с ХБП 2–3 уровень белка S100B достоверно выше, чем в группе пациентов с ХБП 1. Установлены корреляционные связи между показателями тестов, оценивающих нейродинамику, и белком S100B.

Интересным представляется в будущем провести изучению взаимосвязи когнитивных нарушений, концентрации маркеров повреждения головного мозга и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с 1–3 стадией ХБП.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациентов с ХБП 1–3 стадий выявляются легкие когнитивные нарушения, которые ассоциируются со скоростью клубочковой фильтрации, уровнем цистатина С крови, белком S100B.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
REFERENCES**

- Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2543–2548. Doi: 10.1093/ndt/gfl275
- Helmer C, Stengel B, Metzger M et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology* 2011; 77(23): 2043–2051. Doi:10.1212/WNL.0b013e31823b476558
- Yokobori S, Hosein K, Burks S et al. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury: a systematic review. *CNS Neurosci Ther* 2013;19(8): 556–565. Doi: 10.1111/cns.12127
- Mercier E, Tardif PA, Cameron PA et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 2018; 32(1): 29–40. Doi: 10.1080/02699052.2017.1385097
- González-Quevedo A, García SG, Concepción OF et al. Increased serum S-100B and neuron specific enolase – Potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension. *Clin Biochem* 2011; 44(2–3): 154–159. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.-2010.11.006
- Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардиопротекции: национальные рекомендации. *Клин нефрология* 2014; (2): 4–29 [Serdechno-sosudisty'j risk i hronicheskaya bolezni' почек: strategii kardiofroprotekcii : nacional'ny'e rekomendacii. *Klin nefrologiya* 2014; (2): 4–29]
- Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол журн* 2006; 11 (прил. № 1): 4–12 [Yahno NN. Kognitivny'e rasstrojstva v nevrologicheskoy klinike. *Nevrol zhurn* 2006; 11 (pril. № 1): 4–12]
- Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2012; 35(5): 474–482. Doi: 10.1159/000338135
- Berger I, Wu S, Masson P et al. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14(1): 206. Doi: 10.1186/s12916-016-0745-9
- Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *JASN* 2004; 15 (7): 1904–1911. Doi.org/10.1097/01.ASN.-0000131529.60019.FA
- Da Matta SM, Janaina Matos M, Kummer AM et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *J Bras Nefrol* 2014; 36(2): 241–245. dx.Doi.org/10.5935/0101-2800.2014003
- Martens RJ, Kooman JP, Stehouwer CD et al. Estimated GFR, albuminuria, and cognitive performance: The Maastricht Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 (2): 179–191. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.017
- Murray AM. The brain and the kidney connection: a model of accelerated vascular cognitive impairment. *Neurology* 2009; 73 (12): 916–917. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b99a2e
- Григорьев ЕВ, Вавин ГВ, Гришанова ТГ и др. Нейронспецифические белки – маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме. *Медицина неотлож состояний* 2010; (2): 72–76 [Grigor'ev EV, Vavin GV, Grishanova TG i dr. Neuronspecificheskie belki – markery' e'ncefalopatii pri tyazhelej sochetannoj travme. *Medicina neotlozh. sostoyanij* 2010; (2): 72–76]
- Cases A, Filella X, Molina R et al. Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Nephron* 1991;

57(2):183–186. Doi: 10.1159/000186247

16. Petzold A, Green AJ, Keir G et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care ed* 2002; 30(12): 2705–2710. Doi: 10.1097/01.CCM.0000034992.41554.D9

17. Wang F, Zou ZR, Yuan D et al. Correlation between serum S100β protein levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease: a case-control study. *Biosci Rep* 2017; 37(2). Doi: 10.1042/BSR20160446

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

**Сведения об авторах:****Author information:**

Проф. Фомина Наталья Викторовна д-р мед. наук 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, Тел.: 8 905-960-63-36, E-mail: natafomin11@mail.ru. ORCID:0000-0003-2139-5446

Prof. Natalia V. Fomina MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova street, 22a, Kemerovo State Medical University Department of faculty therapy chair, professional disease and endocrinology, Phone (384) 2396459, E-mail natafomin11@mail.ru. ORCID:0000-0003-2139-5446

Егорова Марина Викторовна

650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, нефролог. Тел.: 8 923-611-30-85, E-mail: marina-egorova-85@bk.ru Marina V. Egorova, MD

Affiliations: 650066, Russia, Kemerovo, Oktyabrsky prospect, 22, “Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, nephrologist. Phone 8 923-611-30-85, E-mail marina-egorova-85@bk.ru

Проф. Смакотина Светлана Анатольевна, д-р мед. наук 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии. Тел.: 8 903-993-00-41, E-mail: smak67@mail.ru Prof. Svetlana A. Smakotina MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova street, 22a, Kemerovo State Medical University Department of faculty therapy chair, professional disease and endocrinology, Phone 8 903-993-00-41, E-mail:smak67@mail.ru

Проф. Квиткова Людмила Владимировна, д-р мед. наук 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, профессор. Тел.: 8 951-188-99-68, E-mail: kvitkova\_lv@mail.ru

Prof. Luydmila Vl. Kvitkova MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova street, 22a, Kemerovo State Medical University Department of faculty therapy chair, professional disease and endocrinology, Phone 8 951-188-99-68, E-mail: kvitkova\_lv@mail.ru

Поступила в редакцию: 12.04.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 12.04.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© И.А. Васильева, Р.В. Голубев, А.Н. Васильев, А.В. Смирнов, 2019  
УДК [616,379-008.64 : 616,61-008.64-036.12-073.27]-092.11

*И.А. Васильева<sup>1,\*</sup>, Р.В. Голубев<sup>1</sup>, А.Н. Васильев<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1,2</sup>*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Сравнить качество жизни (КЖ) больных с сахарным диабетом (СД) и без него, получающих лечение гемодиализом (ГД), и оценить влияние фактора диабета на показатели КЖ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** При помощи опросника the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) обследовали 192 превалентных больных, находившихся на лечении ГД. Из них 23 пациента страдали СД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По сравнению с ГД пациентами без СД, у больных с СД были существенно ниже показатели физической составляющей КЖ: Физическое функционирование – 30.0 (10.0–45.0) против 65.0 (40.0–80.0) (Me[IQR]),  $p < 0.0001$ ; Боль – 45.0 (32.5–67.5) против 57.5 (45.0–90.0),  $p = 0.046$ ; Суммарный показатель физического здоровья (PCS) – 25.4 (20.5–35.3) против 36.6 (29.8–44.5),  $p < 0.0001$ . При наличии СД шансы (95% ДИ) того, что показатель шкалы Роллевого физического функционирования будет ниже 50 баллов, были в 6.7 (1.5–29.6) выше, чем при отсутствии СД. У ГД пациентов с СД был также ниже, чем у больных без него, балл по шкале Энергичности: 40.0 (25.0–45.0) vs 45.0 (35.0–60.0),  $p = 0.006$ . Из числа диализ-специфических шкал опросника у пациентов с СД были ниже показатели Симптомы/проблемы – 64.6 (58.3–70.8) vs 75.0 (62.5–85.4),  $p = 0.012$  и Сон – 47.5 (35.0–62.5) vs 57.5 (45.0–72.5),  $p = 0.012$ . При наличии СД шансы того, что показатель шкалы Трудового статуса будет ниже 50 баллов, были в 7.8 (1.8–34.3) выше, чем при отсутствии СД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оценки шкал самооценки физического здоровья, Энергичности, Симптомы/проблем, Сна и Трудового статуса были существенно ниже у пациентов ГД, страдающих СД, чем у больных без СД.

**Ключевые слова:** гемодиализ, сахарный диабет, качество жизни, KDQOL-SF

*I.A. Vasilieva<sup>1,\*</sup>, R.V. Golubev<sup>1</sup>, A.N. Vasilyev<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1,2</sup>*

## THE QUALITY OF LIFE IN DIABETIC HEMODIALYSIS PATIENTS

<sup>1</sup>Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg; Russia, <sup>2</sup>Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**THE AIM:** to compare the quality of life (QOL) in hemodialysis (HD) patients with diabetes and without it and to evaluate the impact of diabetes on QOL variables. **PATIENTS AND METHODS.** 192 prevalent HD patients completed the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) questionnaire. Of these, 23 patients had diabetes. **RESULTS.** Compared with non-diabetic HD patients, HD patients with diabetes scored lower on physical component of QOL: the Physical functioning scale – 30.0 (10.0–45.0) vs 65.0 (40.0–80.0) (Me[IQR]),  $p < 0.0001$ ; Bodily pain – 45.0 (32.5–67.5) vs 57.5 (45.0–90.0),  $p = 0.046$ ; Physical Component Summary (PCS) – 25.4 (20.5–35.3) vs 36.6 (29.8–44.5),  $p < 0.0001$ . In the presence of diabetes, the Odds Ratio (95% CI) of the Role Physical scale score being below 50 were 6.7 (1.5–29.6) times higher than in the absence of diabetes. The Vitality scale score was also lower in diabetic HD patients: 40.0 (25.0–45.0) vs 45.0 (35.0–60.0),  $p = 0.006$ . Regarding the dialysis-specific scales, diabetic patients had poorer scores than non-diabetics on Symptoms/problems – 64.6 (58.3–70.8) vs 75.0 (62.5–85.4),  $p = 0.012$  and Sleep – 47.5 (35.0–62.5) vs 57.5 (45.0–72.5),  $p = 0.012$ . In the presence of diabetes, the Odds Ratio (95% CI) of the Work status scale score being below 50 were 7.8 (1.8–34.3) times higher than in the absence of diabetes. **CONCLUSION.** Diabetic HD patients scored significantly lower than non-diabetic on the scales of self-reported physical health, Vitality, Symptoms/problems, Sleep and Work status.

**Keywords:** hemodialysis, diabetes, quality of life, KDQOL-SF

Для цитирования: Васильева И.А.\*, Голубев Р.В., Васильев А.Н., Смирнов А.В. Качество жизни больных с сахарным диабетом, находящихся на лечении гемодиализом. Нефрология 2019; 23 (4): 80-87. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-80-87

For citation: Vasilieva I.A.\*, Golubev R.V., Vasilyev A.N., Smirnov A.V. The quality of life in diabetic hemodialysis patients. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 80-87 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-80-87

\*Васильева И.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория почечной недостаточности. Тел.: (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9039-6613

## ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия – одна из наиболее часто встречающихся причин терминальной почечной недостаточности [1, 2], и число больных с сахарным диабетом (СД), начинающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), постоянно растет [3, 4]. Кроме того, у значительного числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью СД является сопутствующей патологией. Во многих развитых странах (США, Великобритания, Франция) СД занимает лидирующее место в структуре диализной службы (35–50% инцидентных больных) [1, 5, 6]. По данным Российского регистра ЗПТ, в РФ каждый восьмой пациент на гемодиализе (ГД) и каждый седьмой на перитонеальном диализе – пациент с СД [7]. Для больных с СД, по сравнению с пациентами без СД, характерна большая частота осложнений и сопутствующей патологии. Болезнь и лечение значительно ограничивают их повседневную активность. В связи с этим целью исследования было сравнение качества жизни (КЖ) больных на ГД с СД и без него и оценка влияния фактора диабета на показатели КЖ, связанного со здоровьем.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование были включены 192 превалянтных больных, находившихся на лечении в отделении ГД НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ). Все больные получали сеансы ГД три раза в неделю, длительность сеанса – 4–5 часов. Скорость кровотока составляла 250–300 мл/мин, скорость потока диализата – 500 мл/мин. Критериями включения в исследование были возраст не менее 18 лет, длительность ГД не менее 3 месяцев, отсутствие текущих острых заболеваний, оперативных вмешательств в течение полугода до включения в исследование, выраженного снижения когнитивных функций, препятствующего заполнению опросника для оценки КЖ.

ГД пациента относили к числу больных с СД, если причиной почечной недостаточности была диабетическая нефропатия или СД являлся сопутствующим заболеванием.

Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – опросник для больных с хронической болезнью почек (ХБП), получающих диализную терапию [8]. В исследовании применялась российская версия опросника [9]. KDQOL-SF™, версия 1.3 включает 36 вопросов из SF-36 (общие вопросы для измерения КЖ независимо

от вида заболевания), 43 вопроса, отражающие специфику диализной терапии, и один вопрос, позволяющий дать оценку состояния здоровья в целом. Опросник состоит из восьми шкал, предназначенных для диализных пациентов (Симптомы/проблемы, Влияние заболевания почек на повседневную деятельность, Бремя заболевания почек, Трудовой статус, Когнитивные функции, Качество социального взаимодействия, Сексуальные функции, Сон), трех дополнительных шкал (Социальная поддержка, Поддержка со стороны диализного персонала, Удовлетворенность качеством медицинской помощи), шкалы самооценки состояния здоровья в целом и восьми шкал опросника SF-36. Разброс баллов по каждой шкале – от 0 до 100. Чем выше балл, тем лучше КЖ. Шкалы SF-36 формируют две интегральные оценки: Суммарный показатель физического здоровья (PCS) и Суммарный показатель психического здоровья (MCS) [10]. Вслед за авторами опросника шкалы Физического функционирования, Ролевого физического функционирования, Боли, Общего состояния здоровья и PCS отнесены нами к физической составляющей КЖ, а шкалы Психического здоровья, Ролевого эмоционального функционирования, Социального функционирования, Энергичности и MCS – к психосоциальной составляющей КЖ.

## Статистический анализ

Данные представлены в виде частот (%) для качественных переменных, средних величин и стандартных отклонений (SD) или медианы и интерквартильного размаха (IQR) – для количественных переменных. Несмотря на то, что распределение ряда показателей КЖ отличалось от нормального, наряду с показателями медианы и интерквартильного размаха приведены средние значения и стандартные отклонения в целях сравнения с результатами других исследований. Для оценки межгрупповых различий по качественным переменным применяли точный метод Фишера. Количественные переменные сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента или U-теста Манна–Уитни (в зависимости от характера распределения).

С целью оценки эффекта качественных переменных (диабет и пол) в отношении каждого из показателей КЖ (количественная зависимая переменная) при контроле эффектов возраста и длительности ГД применяли ковариационный анализ (ANCOVA).

Шкалы Трудового статуса, Ролевого физического и Ролевого эмоционального функциониро-

вания измеряют только три, четыре или пять уровней признака, и в этом случае могут быть проблемы с эффектами пола и потолка [8, 11]. В нашем исследовании значение медианы шкал Трудового статуса и Ролевого физического функционирования составляло 0 баллов как в группе больных с СД, так и без него. Поэтому у этих шкал был выражен эффект пола (минимума). Значение медианы шкалы Ролевого эмоционального функционирования составляло 100 баллов, то есть в этом случае был выражен эффект потолка (максимума). Шкала Сексуального функционирования сконструирована таким образом, что анализируются ответы только тех больных, которые ответили «Да» на вопрос: «Была ли у Вас сексуальная активность в течение последних четырех недель?» [8]. Мы подразделили больных с СД и без него на две группы в зависимости от оценок по шкалам Трудового статуса, Ролевого физического, Ролевого эмоционального и Сексуального функционирования: больные с низкой оценкой по шкале (<50 баллов) и больные с более высокой оценкой ( $\geq 50$ ). Мы сочли значение 50 баллов оптимальным пороговым значением для выявления связи между показателями КЖ и СД и сравнили количество респондентов с ответами по шкале менее 50 баллов и не менее 50 в группах больных с СД и без него. Мы также рассчитывали показатель Отношения шансов (95 % ДИ).

Анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 19.0.

Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 192 пациентов ГД, включенных в исследование, 23 человека (12,0 %) страдали СД. В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов с СД и без него. В отличие от пациентов без СД, в группе больных, страдавших СД, преобладали женщины, у них был выше индекс массы тела и меньше длительность пребывания на ГД. По другим клиническим показателям значимых различий между группами не установлено (табл. 1). Среди больных с СД работали 8,7 % больных против 30,8 % в группе пациентов без диабета.

В табл. 2 приведены результаты сравнительного анализа показателей, специфических для диализной терапии шкал опросника KDQOL-SF больных с СД и без него. У ГД пациентов с СД были существенно ниже оценки по шкалам Симптомы/проблемы и Сон. Шкала Симптомы/проблемы позволяет оценить жалобы больного, связанные с заболеванием почек и лечением диализом, включая мышечные боли, боли в груди, спине, суставах, судороги во время диализа, головные боли, кожный зуд и др. Данные, полученные по шкале Сна, свидетельствуют о том, что за последние 4 недели пациенты с СД предъявляли существенно больше жалоб на плохой сон, и степень выраженности этих жалоб была выше, чем у пациентов без СД.

Таблица 1 / Table 1

### Клинические показатели пациентов гемодиализа с сахарным диабетом и без него Clinical characteristics in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients

Показатель	Пациенты с сахарным диабетом (n=23)	Пациенты без сахарного диабета (n=169)	p
Возраст (годы)	56,3 $\pm$ 10,3	50,9 $\pm$ 13,2	p'=0,061
Мужской пол, n (%)	6 (26,1)	105 (62,1)	p=0,001
Длительность гемодиализа (месяцы)	21,0 (12,0–45,0)	60,0 (20,5–118,5)	p $\times$ =0,003
Трудоустроены, n (%)	2 (8,7%)	52 (30,8%)	p=0,027
Гемоглобин (г/л)	112,4 $\pm$ 15,2	114,1 $\pm$ 14,9	p'=0,609
Альбумин (г/л)	39,8 $\pm$ 4,4	40,1 $\pm$ 4,8	p'=0,777
Общий кальций (ммоль/л)	2,22 $\pm$ 0,25	2,20 $\pm$ 0,27	p'=0,737
Фосфат неорганический (ммоль/л)	1,89 $\pm$ 0,62	1,87 $\pm$ 0,59	p'=0,880
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	26,3 $\pm$ 4,8	23,9 $\pm$ 5,4	p'=0,044
Kt/V	1,31 $\pm$ 0,19	1,33 $\pm$ 0,24	p'=0,702
Систолическое АД до диализа (мм рт. ст.)	135,7 $\pm$ 20,2	132,1 $\pm$ 19,4	p'=0,407
Диастолическое АД до диализа (мм рт. ст.)	78,4 $\pm$ 10,3	76,7 $\pm$ 10,4	p'=0,463

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: данные представлены в виде средних величин и стандартных отклонений (mean $\pm$ SD), медиан и интерквартильного размаха (median [25%–75%]) или частот (%); p' – t-тест Стьюдента, p $\times$  – U test Манна–Уитни, p – точный критерий Фишера.

Footnote. Here and in the tables 2 and 3: values are means $\pm$ SD, median (interquartile range) or number (%); p' – Student's T-test, p $\times$  – Mann–Whitney U test, p – Fisher exact test.

Таблица 2 / Table 2

**Показатели специфических для диализа шкал опросника KDQOL-SF у пациентов гемодиализа с сахарным диабетом и без него**

**The KDQOL-SF dialysis-specific scale scores in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients**

Шкалы опросника KDQOL-SF	Пациенты с сахарным диабетом (n=23)	Пациенты без сахарного диабета (n=169)	p
Симптомы/проблемы	65,9±11,1 64,6 (58,3–70,8)	73,9±14,7 75,0 (62,5–85,4)	p'=0,012
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность	66,6±11,1 68,8 (56,3–75,0)	67,0±20,4 71,9 (53,1–81,3)	p×=0,449
Бремя заболевания почек	31,0±20,3 31,3 (12,5–43,8)	37,0±22,4 37,5 (18,8–50,0)	p'=0,222
Трудовой статус <50 ≥50	21 (91,3%) 2 (8,7%)	97 (57,4%) 72 (42,6%)	p=0,001
Когнитивные функции	74,8±18,5 73,3 (66,7–93,3)	81,8±16,0 86,7 (73,3–93,3)	p×=0,078
Качество социального взаимодействия	72,5±22,2 80,0 (60,0–86,7)	79,9±15,6 80,0 (66,7–93,3)	p×=0,192
Сексуальные функции <sup>a</sup> <50 ≥50	0 (0%) 2 (100%)	4 (7,3%) 51 (92,7%)	p=0,984
Сон	47,9±17,0 47,5 (35,0–62,5)	58,7±19,3 57,5 (45,0–72,5)	p'=0,012
Социальная поддержка	60,1±29,6 66,7 (33,3–83,3)	70,3±25,2 66,7 (50,0–100,0)	p×=0,141
Поддержка со стороны диализного персонала	70,7±19,4 62,5 (62,5–87,5)	66,5±19,4 75,0 (62,5–75,0)	p×=0,566
Удовлетворенность медицинской помощью	52,9±23,9 50,0 (33,3–66,7)	53,9±20,5 50,0 (33,3–66,7)	p×=0,979
Оценка состояния здоровья в целом	36,5±15,6 40,0 (30,0–50,0)	47,7±15,8 50,0 (40,0–50,0)	p×=0,003

Примечание. <sup>a</sup> Только 57 больных ответили «Да» на вопрос о том, были ли у них сексуальные контакты за последние 4 недели. Поэтому балл по шкале Сексуальных функций был рассчитан только для этих больных.

Footnote. <sup>a</sup> Only 57 patients answered "Yes" to the question about sexual activity in the past four weeks. So the Sexual function scale score was calculated only for these patients.

Мы сравнили оценки по шкале Трудового статуса в группах больных с СД и без него. Напомним, что мы рассматривали эту шкалу как двухуровневую, проведя разграничительную линию по значению 50 баллов. У больных с СД значительно чаще встречались значения по шкале Трудового статуса ниже 50 баллов (табл. 2). При наличии СД шансы того, что показатель шкалы Трудового статуса будет ниже 50 баллов, были в 7,8 (1,8–34,3) выше, чем при отсутствии диабета. Это обстоятельство отражает большую выраженность ограничений трудоспособности среди больных с СД и, соответственно, более низкий процент трудоустройства.

Был проведен сравнительный анализ различных негативных эффектов ХБП и диализа у больных с СД и без него. Шкала Влияния заболевания почек на повседневную деятельность позволяет проанализировать, насколько беспокоят больного ограничения в потреблении жидкости,

необходимость соблюдать диету, влияние болезни на внешность, зависимость от медперсонала, ограничение возможности путешествовать и т.д. Одним из значимых стресс-факторов для больных с СД была способность выполнять домашнюю работу. По этому показателю были установлены значимые различия между пациентами с СД и без него: 82,6% больных с СД испытывали умеренное, сильное или очень сильное беспокойство по этому поводу, тогда как среди пациентов без СД – только 33,7%, p=0,014.

Как было указано выше, алгоритм обработки шкалы Сексуальных функций таков, что анализируются ответы только тех больных, которые сообщили о наличии сексуальной активности за последние 4 недели. Только 57 пациентов ответили «Да» на вопрос о сексуальной активности, что составляет 29,7% выборки (табл. 2). Причем среди пациентов с СД два человека (8,7%) указали на наличие сексуальных контактов за последние

Таблица 3 / Table 3

**Показатели общих шкал связанного со здоровьем качества жизни у пациентов гемодиализа с сахарным диабетом и без него**

**The SF-36 scale scores in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients**

Показатели опросника SF-36	Пациенты с сахарным диабетом (n=23)	Пациенты без сахарного диабета (n=169)	p
Физическое функционирование	33,0±25,4 30,0 (10,0–45,0)	59,1±27,1 65,0 (40,0–80,0)	p×<0,0001
Ролевое физическое функционирование <50 ≥50	21 (91,3%) 2 (8,7%)	103 (60,9%) 66 (39,1%)	p=0,004
Боль	48,3±26,4 45,0 (32,5–67,5)	62,2±27,9 57,5 (45,0–90,0)	p×=0,046
Общее здоровье	30,2±16,3 30,0 (15,0–45,0)	37,0±15,7 35,0 (25,0–45,0)	p'=0,053
Энергичность	37,2±14,4 40,0 (25,0–45,0)	48,7±19,3 45,0 (35,0–60,0)	p'=0,006
Социальное функционирование	56,0±26,6 50,0 (37,5–75,0)	63,0±27,6 62,5 (50,0–87,5)	p×=0,229
Ролевое эмоциональное функционирование <50 ≥50	7 (30,4%) 16 (69,6%)	61 (36,1%) 108 (63,9%)	p=0,650
Психическое здоровье	54,3±16,1 60,0 (36,0–68,0)	61,7±18,3 64,0 (48,0–76,0)	p'=0,067
Physical Component Summary (PCS)	27,1±8,6 25,4 (20,5–35,3)	36,8±10,2 36,6 (29,8–44,5)	p×<0,0001
Mental Component Summary (MCS)	46,1±9,2 48,0 (38,5–52,1)	45,5±10,8 48,2 (37,3–54,3)	p×=0,933

Таблица 4 / Table 4

**Результаты серий ковариационного анализа (ANCOVA) влияния двух факторов и двух ковариат на каждую из зависимых переменных (значимость F-критерия)**

**Results of analyses of covariance (ANCOVA) for two factors and two covariates for each of dependent quality of life variables (the F-test P value)**

Показатели качества жизни	Диабет	Пол	Возраст	Длительность гемодиализа
Симптомы/проблемы	<b>0,023</b>	0,461	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
Сон	0,053	0,539	<b>&lt;0,001</b>	0,217
Физическое функционирование	<b>&lt;0,001</b>	0,736	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Боль	<b>0,001</b>	0,539	0,359	<b>&lt;0,001</b>
Энергичность	<b>0,015</b>	0,771	<b>0,002</b>	<b>0,011</b>
Physical Component Summary (PCS)	<b>&lt;0,001</b>	0,358	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Оценка состояния здоровья в целом	<b>0,006</b>	0,513	<b>0,002</b>	0,751

Примечание. Указаны значения только тех шкал качества жизни, для которых фактор диабета был значим при p<0,05 либо имелась тенденция к значимости. Значения p<0,05 выделены жирным шрифтом.

Footnotes, The values of only those HRQOL scales are presented for which the diabetes factor was significant at p<0,05 or there was a tendency to significance. P<0,05 values are presented in bold, p≥0,05 are presented in non bold.

4 недели, тогда как среди больных без СД – 55 человек (32,5 %), p=0,019.

Показатель шкалы Оценки состояния здоровья в целом был значительно ниже у больных с СД (табл. 2).

Что касается общих шкал КЖ, связанного со здоровьем, у больных с СД были значительно ниже оценки большинства шкал физического здоровья (Физическое функционирование, Ролевое физическое функционирование, Боль, Суммар-

ный показатель физического здоровья PCS), а также показатель шкалы Энергичности (табл. 3). При наличии СД шансы (95 % ДИ) того, что показатель шкалы Ролевого физического функционирования будет ниже 50 баллов, были в 6,7 (1,5–29,6) выше, чем при отсутствии диабета.

По результатам серий ковариационного анализа (ANCOVA) наличие СД оказывало существенное влияние на следующие показатели КЖ: Симптомы/проблемы, Физическое функциони-

рование, Боль, Энергичность, Оценка состояния здоровья в целом, PCS (табл. 4). У пациентов с СД эти показатели были ниже (табл. 4). Результаты ANCOVA также свидетельствуют о том, что наряду с фактором диабета значимое негативное влияние на большинство показателей КЖ, связанного со здоровьем, оказывали возраст и длительность лечения ГД (табл. 4).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании было установлено, что пациенты с СД, находившиеся на лечении ГД, имели более низкую самооценку физического здоровья по сравнению с пациентами без СД на ГД. Большинство показателей физической составляющей КЖ было существенно ниже у пациентов, страдавших СД (Физическое функционирование, Ролевое физическое функционирование, Боль, Суммарный показатель физического здоровья PCS). Только в нескольких работах изучалось КЖ диализных больных с СД. Наши данные совпадают с полученными Sorensen и соавт. результатами, согласно которым у пациентов с СД, получавших диализную терапию, были снижены оценка Физического функционирования и PCS [12]. Выборка больных в этом исследовании включала не только пациентов ГД, но и больных на перитонеальном диализе. Gumprecht и соавт, также показали, что у больных с СД на ГД показатель Физического функционирования был существенно ниже, чем у пациентов без СД [13]. Однако по Суммарному показателю физического здоровья PCS значимых различий между группами больных в этом исследовании установлено не было. В нашей работе по большинству показателей психосоциальной составляющей КЖ различий между ГД пациентами с СД и без него не отмечалось. Исключение составляет шкала Энергичности, оценки по которой у больных с СД были достоверно ниже. По данным Sorensen и соавт., Gumprecht и соавт., оценки шкал психического здоровья были сопоставимы у ГД пациентов с СД и без него, и это относится как к Суммарному показателю психического здоровья MCS, так и ко всем шкалам, входящим в состав психосоциальной компоненты КЖ [12, 13]. Следует отметить, что шкала Энергичности позволяет оценить, как часто за последние 4 недели респондент ощущал себя полным сил и энергии, и эта шкала коррелирует и с PCS, и с MCS [11]. То есть, хотя эта шкала входит в состав психосоциальной компоненты КЖ, до определенной степени она может быть отнесена и к физической составляющей КЖ. Таким

образом, согласно нашим данным, наличие СД у больных, находившихся на ГД терапии, сказывалось главным образом на физической составляющей КЖ, связанного со здоровьем.

Результаты ANCOVA подтвердили данные о преимущественном влиянии фактора диабета на показатели самооценки физического здоровья.

Данные Osthus и соавт. [14] не совпадают с результатами нашего исследования и работ Sorensen и соавт., Gumprecht и соавт. По сравнению с больными без СД, у диализных пациентов с СД были ниже Суммарный показатель психического здоровья MCS, оценки шкал Психического здоровья и Энергичности. Из числа шкал самооценки физического здоровья показатель шкалы Общего состояния здоровья был единственным, по которому наблюдались значимые различия между больными с СД и без него [14]. В противоположность нашему исследованию и работе Gumprecht и соавт. [13], где выборки состояли только из пациентов ГД, в работе Osthus и соавт. [14] ГД пациенты составляли 80 % выборки, остальные – больные на перитонеальном диализе.

В нашем исследовании оценки двух специфических для диализа шкал опросника KDQOL-SF были существенно ниже у пациентов с СД, чем у больных без него. Это шкалы Симптомы/проблемы и Сон. Результаты ковариационного анализа (ANCOVA) подтвердили значимость влияния фактора диабета на оценку шкалы Симптомы/проблемы. Что касается шкалы Сон, то была отмечена тенденция к значимости фактора диабета, Согласно данным, полученным исследователями из Дании и Польши [12, 13], оценки специфических для диализа шкал опросника KDQOL-SF были сопоставимы у диализных больных с СД и без него. Норвежские авторы [14] показали, что эти две группы больных достоверно различались только по одному из специфических для диализа показателей КЖ – удовлетворенность социальной поддержкой была существенно ниже у больных с СД. Следует отметить, что в трех вышеупомянутых исследованиях [12–14] проводилось только попарное сравнение групп больных с СД и без него. В нашем исследовании использовался также ковариационный анализ (ANCOVA) с целью уточнения влияния фактора диабета наряду с другими параметрами (пол, возраст, длительность лечения ГД) на каждый из показателей КЖ.

В настоящем исследовании оценки шкалы Влияние заболевания почек на повседневную деятельность значимо не различались у больных с СД и без него. Однако при сравнении частоты

отдельных жалоб на различные ограничения, связанные с болезнью и лечением, было установлено, что пациенты с СД были в большей степени обеспокоены своей сниженной способностью выполнять домашнюю работу.

Таким образом, наше исследование показало, что фактор наличия СД негативно сказывался на частоте и выраженности различных жалоб ГД пациентов, а также на их удовлетворенности качеством и продолжительностью сна. Эти результаты не совпадают с ранее полученными на небольших выборках ГД пациентов либо на комбинированных выборках больных на ГД и перитонеальном диализе [12–14].

Оценка шкалы Трудового статуса рассчитывается исходя из ответов больного на два вопроса: 1) работал ли пациент в течение последних 4 недель и 2) позволяет ли, с точки зрения больного, состояние его здоровья работать. По нашим данным, оценка шкалы Трудового статуса у пациентов с СД была существенно ниже, чем у больных без СД. Таким образом, ГД пациенты с СД оценивали свою трудоспособность как сниженную и чаще указывали, что они в настоящее время не работают. Среди пациентов с СД только 8,7% были трудоустроены против 30,8% в группе больных без СД. Эти результаты согласуются с литературными данными. В работе исследователей из Дании работали 5% больных с СД, тогда как в группе без СД – 24% [12], а в работе польских авторов – 7% против 18% [13].

Только 8,7% больных с СД ответили положительно на вопрос о сексуальной активности за последние 4 недели против 32,5% в группе без СД, что указывает на большую неудовлетворенность пациентов с СД этой сферой жизни.

В настоящем исследовании средние значения показателей PCS и MCS составили 27,1 и 46,1 соответственно. Это согласуется с данными исследователей из Японии (38,7 и 42,4) [15], Дании (32 и 50) [12] и Норвегии (33 и 46) [14]. Следует отметить, что в двух последних работах выборки больных включали не только ГД пациентов, но и небольшой процент больных на перитонеальном диализе. Только в польской когорте средние значения PCS и MCS были выше: 49,9 и 62,7 соответственно [13]. Значение 62,7 превосходит уровень этого суммарного показателя КЖ у здоровых лиц. Более низкое значение PCS, чем MCS у больных с СД, отражает общую тенденцию, свойственную ГД пациентам [16]. Эти данные показывают, что физический компонент КЖ, связанного со здоровьем, значительно снижен у пациентов с СД на

ГД. Психосоциальный компонент КЖ остается достаточно сохранным, что отражает успешную адаптацию пациентов к заболеванию и травматичному, с психологической точки зрения, лечению.

К ограничениям данного исследования относятся его одноцентровой характер и относительно небольшой процент больных с СД в нашей выборке. Однако необходимо отметить, что процент больных с СД в нашем исследовании отражает распространенность СД в российской ГД популяции [7].

Таким образом, фактор наличия СД отрицательно сказывается на КЖ превалентных ГД пациентов. По сравнению с пациентами без СД, у ГД больных с СД существенно ниже показатели физической составляющей КЖ, связанного со здоровьем (Физическое функционирование, Рольвое Физическое функционирование, Боль, PCS), а также показатель Энергичности. Что касается специфических для диализа шкал опросника KDQOL-SF™, то у пациентов с СД значительно ниже оценки шкал Симптомы/проблемы и Сон. Процент нетрудоустроенных больных значительно выше в группе больных с СД, а их самооценка трудоспособности, соответственно, ниже. Эти особенности КЖ пациентов с СД, находящихся на лечении ГД, следует учитывать в процессе лечения и реабилитации.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. <https://www.usrds.org/adr.aspx>
2. van den Brand JA. Diabetes mellitus as a cause of end-stage renal disease in Europe: signs of improvement. *Clin Kidney J* 2016; 9(3):454–456. Doi: 10.1093/ckj/sfw029
3. Yuan CM, Nee R, Ceckowski KA et al. Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single center. *Clin Kidney J* 2017; 10(2):257–262. Doi: 10.1093/ckj/sfw112
4. Burrows NR, Hora I, Geiss LS et al. Incidence of End-Stage Renal Disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes – United States and Puerto Rico, 2000–2014 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(43):1165–1170. Doi: 10.15585/mmwr.mm6643a2
5. Rao A, Steenkamp R, Caskey F. UK Renal Registry 16th annual report: chapter 5 comorbidities and current smoking status amongst patients starting renal replacement therapy in England, Wales and Northern Ireland from 2011 to 2012. *Nephron Clin Pract* 2013; 125(1–4):99–110. Doi: 10.1159/000360024
6. Assogba FG, Couchoud C, Hannedouche T et al. French Renal Epidemiology and Information Network Registry. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007–2011. *Diabetologia* 2014; 57(4):718–728. Doi: 10.1007/s00125-014-3160-9
7. Бикбов БТ, Томилина НА. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Фе-

дерации в 1998-2013 гг. *Нефрология и диализ* 2016; 18 (2): 98–164. [Bikbov BT, Tomilina NA. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years. *Nephrology and Dialysis* 2016; 18 (2): 98–164 (in Russian)]

8. Hays RD, Kallich J, Mapes DL et al. *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring*. RAND, P-7994, Santa Monica (CA), 1997; 1–39

9. Vasilieva IA. Validation of the Russian version of the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) Instrument. *PRO Newsletter* 2006; 36: 14–15

10. Ware JE, Kosinski M. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1* (2nd Edition). QualityMetric Incorporated, Lincoln (RI), 2001; 1–237

11. Ware JE Jr. SF-36 Health Survey Update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 25(24):3130–3139

12. Sørensen VR, Mathiesen ER, Watt T et al. Diabetic patients treated with dialysis: complications and quality of life. *Diabetologia* 2007; 50(11):2254–2262

13. Gumprecht J, Zelobowska K, Gosek K et al. Quality of life among diabetic and non-diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118(3):205–208. Doi: 10.1055/s-0029-1192023

14. Osthus TB, von der Lippe N, Ribu L et al. Health-related quality of life and all-cause mortality in patients with diabetes on dialysis. *BMC Nephrol* 2012; 13:78. Doi: 10.1186/1471-2369-13-78.

15. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T et al. Low health-related quality of life is associated with all-cause mortality in patients with diabetes on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabet Med* 2009; 26(9): 921–927. Doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02800.x

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Васильева Ирина Андреевна, д-р психол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория почечной недостаточности, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9039-6613

Irina A. Vasilieva PhD, DPsychSci.  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology of Scientific and Clinical Research Centre, Laboratory of Renal Insufficiency, senior researcher. Phone (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9039-6613

Голубев Роман Владимирович, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория почечной недостаточности, зав. лабораторией. Тел.: (812) 338-69-34; E-mail: romvldgol@gmail.com

Roman V. Golubev MD, PhD  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology of Scientific and Clinical Research Centre, Laboratory of Renal Insufficiency, head of laboratory. Phone (812) 338-69-34; E-mail: romvldgol@gmail.com

Васильев Александр Николаевич, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, отделение хронического гемодиализа, зав. отделением. Тел.: (812) 338-69-14; E-mail: vasilyev53@gmail.com

Alexander N. Vasilyev MD, PhD  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology of Scientific and Clinical Research Centre, Department of Chronic Hemodialysis, head of department. Phone (812) 338-69-14; E-mail: vasilyev53@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, 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, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, директор; заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Alexey V. MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology of Scientific and Clinical Research Centre, director; head of the department of propedeutics of internal diseases. Phone (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Поступила в редакцию: 17.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 17.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© Г.Т. Иванова, Г.И. Лобов, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, 2019  
УДК [612.181 : 612.46]-092.4

Г.Т. Иванова<sup>1</sup>, Г.И. Лобов<sup>1</sup>, О.Н. Береснева<sup>2,\*</sup>, М.М. Парастаева<sup>2</sup>

## ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ СОСУДОВ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ УМЕНЬШЕНИЕМ МАССЫ ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ НЕФРОНОВ

<sup>1</sup> Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup> лаборатория клинической физиологии почек, Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценить изменения эндотелийзависимой регуляции тонуса кровеносных сосудов (аорты и верхней брыжеечной артерии) у крыс через 4 месяца после удаления 5/6 почечной ткани. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Модель ХБП создавали резекцией 5/6 массы почечной ткани. В экспериментальную группу вошли животные (n=12), подвергнутые нефрэктомии (НЭ). Контрольную группу составили ложнопериовантные (ЛО) крысы (n=10). Исследования реактивности сосудов проводили на кольцевых сегментах длиной 2 мм, которые вырезали из аорты и верхней брыжеечной артерии (ВБА). Всего было подготовлено 23 сегмента аорты и 17 сегментов ВБА от крыс после НЭ и 18 сегментов аорты и 15 сегментов ВБА от контрольных животных. Для измерения силы сокращений препаратов использовали датчик FORT-10 (WPI, USA). Оценивали амплитуду ответов сосудов, предварительно сокращенных фенилэфрином ( $1 \times 10^{-5}$  М), на ацетилхолин (АХ,  $1 \times 10^{-6}$  М), а также реакцию на АХ в условиях предварительного воздействия ТЭА ( $1 \times 10^{-3}$  М) и L-NAME ( $1 \times 10^{-4}$  М). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 4 месяца после резекции части почечной ткани у крыс развивались артериальная гипертензия – АД в группе НЭ крыс было выше ( $165, 0 \pm 9,8$  мм рт.ст) по сравнению с ЛО ( $127, 2 \pm 9,7$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ), и ремоделирование миокарда (ИММЛЖ у НЭ крыс составлял  $2,72 \pm 0,11$  мг/г по сравнению с  $2,35 \pm 0,09$  мг/г в ЛО группе,  $p < 0,001$ ). НЭ также приводила к уменьшению дилатация фрагментов аорты и ВБА на АХ по сравнению с ЛО животными. В условиях блокады синтеза NO ингибитором NO- синтазы – L-NAME реакция на АХ также была ниже у крыс с НЭ. Предварительная блокада Ca<sup>2+</sup>-активируемых K<sup>+</sup>-каналов большой проводимости введением ТЭА приводила к снижению вазодилатации, вызванной АХ, у НЭ крыс по сравнению с ЛО группой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Резекция 5/6 массы ткани почек у крыс вызывает снижение реактивности сосудов на АХ. Дисрегуляция тонуса сосудов связана с нарушением продукции/биодоступности NO, синтетизируемого эндотелием и ингибированием механизма эндотелиальной гиперполяризации.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, нефрэктомия, аорта, верхняя брыжеечная артерия, эндотелиальная дисфункция, крысы

Г.Т. Иванова<sup>1</sup>, Г.И. Лобов<sup>1</sup>, О.Н. Береснева<sup>2,\*</sup>, М.М. Парастаева<sup>2</sup>

## CHANGES IN THE REACTIVITY OF VESSELS OF RATS WITH AN EXPERIMENTAL DECREASE IN THE MASS OF FUNCTIONING NEPHRONS

<sup>1</sup> Laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Saint-Petersburg, Russia, <sup>2</sup> Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Institute of Nephrology, First Pavlov St. -Petersburg State Medical University, St. -Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**THE AIM:** to evaluate changes in endothelium-dependent regulation of the tone of blood vessels (aorta and superior mesenteric artery) in rats 4 months after the removal of 5/6 renal tissue. **MATERIAL AND METHODS.** An experimental CKD model was created by resection of 5/6 mass of renal tissue. The experimental group included animals (n = 12), subjected to nephrectomy (NE). The control group consisted of sham-operated (SO) rats (n = 10). Researches of vascular reactivity were performed on ring segments 2 mm long, which were excised from the aorta and superior mesenteric artery (SMA). A total of 23 segments of the aorta and 17 segments of SMA from rats after NE and 18 segments of the aorta and 15 segments of SMA from control animals were prepared. To measure the strength of contractions of the drugs, a FORT-10 sensor (WPI, USA) was used. The effects of acetylcholine (ACh,  $1 \times 10^{-6}$  M) on blood vessels, previously exposed to phenylephrine ( $1 \times 10^{-5}$  M), and the response of vessels to ACh under conditions of prior exposure to TEA ( $1 \times 10^{-3}$  mol / l) and L-NAME ( $1 \times 10^{-4}$  mol / l) were evaluated. **RESULTS.** NE for a period of 4 months led to arterial hypertension – BP in the NE group of rats was higher ( $165, 0 \pm 9.8$  mm Hg) compared with SO ( $127.2 \pm 9.7$  mm Hg,  $p < 0,001$ ), and to myocardial remodeling (LVMI in NE rat was  $2.72 \pm 0.11$  mg / g compared to  $2.35 \pm 0.09$  mg / in the SO group,  $p < 0,001$ ). NE led to a decrease in dilatation of aortic and BWA fragments on the ACh compared with LO animals. Under the conditions of NO blocking, the NO synthase inhibitor — L-NAME — also had a lower response to ACh in rats with NE. The preliminary blockade of the Ca<sup>2+</sup> -activated K<sup>+</sup> channels of high conductivity with the introduction of TEA resulted in a decrease in vasodilation caused by ACh in NE rat compared with the SO group. **CONCLUSION.** Resection of 5/6 of the kidney tissue mass in rats

\*Береснева О.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

causes a decrease in vascular reactivity on the ACh. Endothelial dysfunction of rats after NE is associated with impairment of both NO-related and hyperpolarization-dependent endothelial cells in pathways of the vascular tone regulation.

**Keywords:** cardiovascular system, nephrectomy, aorta, superior mesenteric artery, endothelial dysfunction, rats

Для цитирования: Иванова Г.Т., Лобов Г.И., Береснева О.Н.\*, Парастаева М.М. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. Нефрология 2019; 23 (4): 88-95. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95

For citation: Ivanova G.T., Lobov G.I., Beresneva O.N., Parastaeva M.M. Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 88-95 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известно, что сердечно-сосудистая система и почки являются настолько функционально связанными, что принято говорить о существовании кардиоренального континуума [1], частными проявлениями которого могут считаться кардиоренальные синдромы [2]. У пациентов с патологией почек (хроническая болезнь почек – ХБП) отмечается повышенный риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [1, 3, 4, 5]. При этом ХБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений даже при умеренном снижении массы действующих нефронов (ранние стадии ХБП) [4, 5]. Среди больных ХБП риск сердечно-сосудистой смертности в 10-100 раз больше, чем у здоровых лиц [3].

При этом коронарная патология (коронарная болезнь сердца – КБС) является одной из основных причин смерти у пациентов с ХБП, а выживаемость больных с хронической почечной дисфункцией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, хуже, чем при отсутствии повреждений почек. Частота и тяжесть обструктивных вариантов КБС нарастают по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). КБС при ХБП характеризуется диффузным вовлечением многих сосудов и их кальцификацией [6, 7].

Показано, что при ХБП риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений увеличивается вследствие ускоренного развития атеросклероза, повышенной жесткости артерий и дисфункции эндотелия. Padberg и соавт. также выявили, что ХБП связана с повреждением эндотелиального гликокаликса (ЭГ), которое выражается в уменьшении толщины ЭГ и повышением в крови содержания продуктов распада ЭГ [8]. В свою очередь артериальная гипертензия (АГ) и гипертрофия левого желудочка у пациентов с ХБП считаются важными факторами кардиоваскулярного риска [9, 10]. Однако традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как АГ, гиперлипидемия и сахарный диабет, не полностью объясняют высокие кардиоваскулярную заболеваемость и смертность в условиях уменьшения количества функционирующих нефронов [11, 12]. Несмотря на то, что существует четкая обрат-

но пропорциональная зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и сердечно-сосудистой заболеваемостью, механизмы, которые приводят к росту летальных случаев от сердечно-сосудистых осложнений при дисфункции почек, остаются недостаточно изученными [12]. До сих пор нет единого мнения и о механизмах регуляции сосудистого тонуса при ХБП. Ответы на эти вопросы необходимы как для выработки адекватных методов коррекции сердечно-сосудистых осложнений при нарушении функции почек, так и для подбора превентивных мер, позволяющих предупредить или снизить негативное влияние почечной патологии на миокард и сосуды.

Более ясную картину может дать использование различных экспериментальных моделей, в том числе основанных на уменьшении массы функционирующей паренхимы почек. Однако большинство исследований состояния сердца и сосудов на таких моделях выполнено через сравнительно короткие сроки после индукции почечной недостаточности (2 мес. или менее). В связи этим мы сочли целесообразным оценить изменения эндотелийзависимой регуляции тонуса кровеносных сосудов (аорты и верхней брыжеечной артерии) у крыс через 4 мес после удаления 5/6 почечной ткани (5/6 НЭ), учитывая, что данный срок продолжительности жизни крысы эквивалентен 10–12 годам продолжительности жизни человека.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 22 крысах, самцах стока Wistar (масса 200–250 г) из биокolleкции лабораторных животных Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Исследование было одобрено этическим комитетом Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Животные содержались в условиях вивария, получали стандартный пищевой рацион и питьевую воду ad libitum.

Крысы были разделены на две группы. В первую группу вошли животные (n=12), подвергнутые резекции 5/6 массы ткани почек (НЭ). Вторую (контрольную) группу составили ложнопериорированные (ЛО) крысы (n=10).

Экспериментальную модель ХБП создавали за счет резекции 5/6 массы почечной ткани. Опера-

цию проводили под наркозом в два этапа с интервалом в одну неделю. В качестве наркоза (внутримышечное введение) использовали ксилазин (0,05 мл) в сочетании с тилетамин/золазепамом (0,3 мл). На первом этапе удаляли 2/3 массы левой почки. На втором – полностью удаляли контрлатеральную правую почку. Для доступа к почкам использовали заднепоясничный разрез. С целью сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. Контрольным животным «ложную» операцию также выполняли в два этапа с интервалом в одну неделю: операционную рану почки извлекали на 4–5 минут и без нефрэктомии помещали обратно. Такая модель до настоящего времени является «золотым стандартом» для изучения самых разных аспектов хронической болезни почек (ХБП) [13–17]. После поэтапной резекции почечной ткани дальнейшее длительное существование организма в условиях резкого сокращения массы действующих нефронов сопровождается развитием гемодинамических, метаболических и иммунных сдвигов (системная и гломерулярная гипертензия, нарушения липидного обмена или кальций-фосфорного гомеостаза, хроническое воспаление и т.д.), почти идентичных появляющимся при прогрессировании ХБП у человека. В силу всего изложенного выше мы сочли модель 5/6 НЭ полностью соответствующей целям нашего исследования.

Срок наблюдения после оперативного вмешательства составлял 16 недель. По истечению этого срока у бодрствующих крыс проводили измерение систолического артериального давления (АД) манжеточным методом на хвосте, используя электроманометр фирмы ELEMA (Швеция), а также определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 минуту. Для каждой крысы выполняли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

Эвтаназию животных осуществляли посредством декапитации, во время которой отбирались образцы крови для последующего анализа. В сыворотке крови определяли уровень мочевины (ммоль/л) на автоанализаторе «Cobas E Mira».

После декапитации у крыс иссекали грудную аорту и верхнюю брыжеечную артерию (ВБА) и помещали в охлажденный до +2 – +4 °С физиологический раствор, в котором они хранились до момента исследования. Исследования проводили на сегментах сосудов длиной 2 мм, которые вырезали из аорты и ВБА, предварительно очищенных от жира и соединительной ткани.

Всего было подготовлено 23 сегмента аорты и 17 сегментов ВБА от крыс с нефрэктомией и 18 сег-

ментов аорты и 15 сегментов ВБА от контрольных животных. Подготовленные сосудистые препараты помещали в термостатируемую (+37,0±0,1 °С) камеру миографа с проточным физиологическим солевым раствором следующего состава (ммоль/л): NaCl – 120,4; KCl – 5,9; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; MgCl<sub>2</sub> – 1,2; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2; NaHCO<sub>3</sub> – 15,5; глюкоза – 11,5. Физиологический раствор сатуралировали газовой смесью, состоящей из 95 % O<sub>2</sub> и 5 % CO<sub>2</sub>. Для измерения силы сокращений препаратов использовали датчик FORT-10 (WPI, USA). Препараты подвергали исходному натяжению, соответствующему трансмуральному давлению 90 мм рт. ст. и после 30-минутной стабилизации регистрировали параметры их сократительной активности. Подробно методика эксперимента описана ранее [18].

В исследовании использовали: ацетилхолин (Acetylcholine chloride, Sigma-Aldrich) 1×10<sup>-10</sup> – 1×10<sup>-4</sup> М; L-NAME (*N*<sub>ω</sub>-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, ICN Biomedicals) 1×10<sup>-4</sup> М; тетраэтиламмоний (Tetraethylammonium chloride, Sigma-Aldrich), 1×10<sup>-3</sup> М; фенилэфрин (Phenylephrine, Sigma-Aldrich), 1×10<sup>-6</sup> М.

После выведения из эксперимента у крыс также выделяли и взвешивали сердце. По результатам измерений рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), равный отношению: масса миокарда левого желудочка/ масса животного (мг/г).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «StatSoft STATISTICA 6.1.478». Поскольку полученные данные имели нормальное распределение, они представлены в виде средних значений со стандартной ошибкой средней (M±SE). Для установления достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Исследования проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 3-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» при одобрении Этическим комитетом Института физиологии им. Павлова РАН.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

НЭ у крыс приводила к прогрессивному нарастанию азотемии. Так, через 4 месяца после резекции почечной ткани содержание мочевины в сыворотке крови у крыс увеличивалось в среднем до 20,1±2,6 ммоль/л по сравнению с контрольными

ми животными ( $4,9 \pm 0,6$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). Уменьшение массы функционирующих нефронов у крыс сопровождалась развитием гипертензии: прирост систолического АД составлял в среднем 30% от исходного уровня, достигая  $165,0 \pm 9,8$  мм рт. ст. (по сравнению с  $127,2 \pm 9,7$  мм рт. ст. в группе ЛО животных,  $p < 0,01$ ). Однако при этом значимые различия частоты сердечных сокращений у крыс с НЭ ( $415 \pm 33$  уд/мин) и животных ЛО группы ( $380 \pm 19$  уд/мин,  $p > 0,05$ ) отсутствовали. В то же время ИММЛЖ у крыс через 4 месяца после НЭ был значительно выше, чем в ЛО группе (в среднем  $2,72 \pm 0,11$  мг/г и  $2,35 \pm 0,09$  мг/г соответственно,  $p < 0,001$ ). Таким образом, НЭ приводила к нарушениям функционирования сердечно-сосудистой системы, выраженным в развитии вторичной ренальной артериальной гипертензии и активизации процессов ремоделирования миокарда.

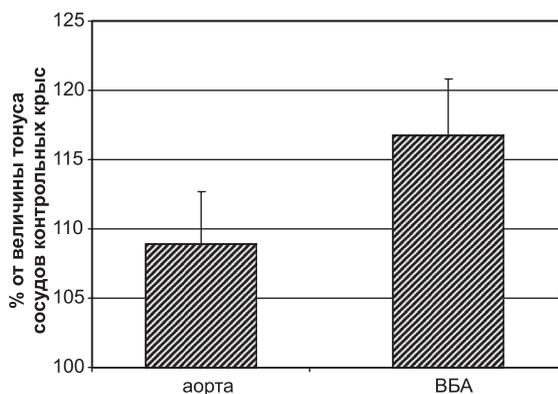


Рис. 1. Величина тонуса сегментов аорты и верхней брыжеечной артерии крыс после нефрэктомии, выраженная в процентах от исходного тонуса контрольных животных.  
Figure 1. The magnitude of the tone of the segments of the aorta and superior mesenteric artery of rats after nephrectomy, expressed as a percentage of the initial tone of the control animals.

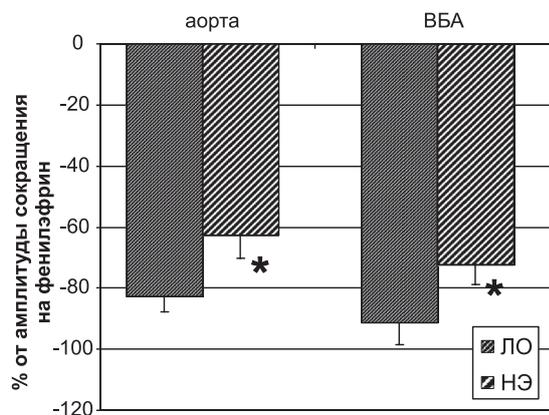


Рис. 2. Влияние ацетилхолина ( $1 \times 10^{-6}$  М) на тонус аорты и верхней брыжеечной артерии, предварительно сокращенных фенилэфрином ( $1 \times 10^{-5}$  М), у крыс после нефрэктомии (НЭ) и контрольных крыс (ЛО). \* –  $p < 0,001$ .

Figure 2. Effect of acetylcholine ( $1 \times 10^{-6}$  M) on the tone of the aorta and superior mesenteric artery, previously contracted with phenylephrine ( $1 \times 10^{-5}$  M), in rats after nephrectomy (NE) and control rats (LO). \* –  $p < 0,001$ .

Для оценки реактивности сосудов измерение исходного тонуса сосудистых сегментов начинали с 30-й минуты эксперимента, когда наступала его стабилизация после размещения фрагмента сосуда в камере установки. Сегменты аорты и верхней брыжеечной артерии НЭ животных в стандартных условиях демонстрировали более высокий уровень тонического напряжения по сравнению с препаратами, полученными от контрольных крыс. В наших исследованиях исходный тонус интактных (с сохраненным эндотелиальным слоем) сегментов аорт в ЛО группе составил  $262 \pm 24$  мг, ВБА –  $233 \pm 20$  мг. Уменьшение количества функционирующих нефронов на данных сроках наблюдения приводило к увеличению исходного тонуса как аорты, так и ВБА (рис.1).

Для изучения механизмов регуляции тонуса сосудов у животных, подвергнутых резекции почечной ткани, использовали оценку степени вазодилатации исследуемых фрагментов сосудов при введении в омывающий раствор ацетилхолина (АХ). В предыдущих работах было показано, что реакция аорты и брыжеечной артерии на АХ при исходном тонусе имеет небольшую амплитуду (18). Поэтому исследования принято проводить в условиях предварительной констрикции сосудов, воздействуя на них до начала тестирования фенилэфрином. Добавление в физиологический раствор фенилэфрина в концентрации  $1 \times 10^{-6}$  М приводило к сокращению ГМК сосудов, о котором судили по повышению уровня тонического напряжения сосудистого фрагмента. Последующую оценку вазодилаторного действия АХ проводили только после стабилизации тонуса фрагментов сосудов на новом уровне.

Введение в раствор АХ в концентрации  $1 \times 10^{-6}$  М приводило к выраженной вазодилатации фрагмента аорты крыс обеих групп (рис. 2). Однако вызванная АХ дилатация аорты крыс, подвергнутых НЭ, оказалась меньшей, чем у контрольных ЛО животных. Таким образом, уменьшение массы функционирующих нефронов приводило к значимому снижению ответной реакции сегмента аорты на воздействие АХ.

Аналогичная закономерность наблюдалась и в исследовании действия АХ на верхнюю брыжеечную артерию (рис. 2). Следует отметить, что реакция на АХ сегментов ВБА, выраженная в процентах от амплитуды их сокращения на фенилэфрин, была большей, чем ответ аорты, как у крыс с НЭ, так и у ЛО животных.

Для уточнения механизмов влияния НЭ на эндотелийзависимую регуляцию тонуса сосудов, в частности, определения роли NO, в физиологиче-

ский раствор сначала вводили ингибитор синтазы NO – L-NAME, а затем фенилэфрин и АХ. В таких условиях АХ также оказывал вазодилаторное действие на аорту и ВБА, однако выраженность дилатации была меньше, чем в исследовании с сохранением синтеза NO (рис. 3). Следует отметить, что в исследованиях этой серии снижение вызванной АХ вазодилатации как аорты, так и ВБА у крыс с НЭ было менее выражено, чем у контрольных ЛО животных. В то же время снижение ответа сосудов животных, подвергнутых резекции части почечной паренхимы на введение АХ в раствор, было большим у фрагментов аорты (в 1,9 раза по сравнению с ЛО группой), чем у ВБА (1,4 раза). Таким образом, уменьшение ответа сосудистых фрагментов крыс с НЭ на АХ при ингибировании синтеза NO по сравнению с ЛО группой указывает на нарушение продукции NO эндотелием сосудов животных данной экспериментальной группы.

Для уточнения роли эндотелиальной гиперполяризации в реакции сосудов на АХ при развитии уремии использовали блокаду  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^{+}$ -каналов большой проводимости введением в раствор ТЭА ( $1 \times 10^{-6}$  М). В этих условиях АХ вызывал вазодилатацию предварительно сокращенных фенилэфрином сосудов (рис. 4) как в группе животных после НЭ, так и у контрольных крыс. Однако величина ответа была различной. У крыс, подвергнутых уменьшению количества функционирующих нефронов, регистрировалось значимое снижение вазодилаторного ответа сосудов (по сравнению с ЛО животными), более выраженное у фрагментов ВБА, чем аорты. Таким образом, наше исследование показало участие механизмов, связанных с гиперполяризацией мембраны, в регуляции ответа сосудов крыс на АХ. Нарастание азотемии приводит к снижению роли гиперполяризации мембраны в процессах вазодилатации сосудов, предварительно сокращенных фенилэфрином, в ответ на воздействие АХ.

Таким образом, экспериментальное уменьшение количества функционирующих нефронов на длительных сроках наблюдения (4 месяца после НЭ) приводит к снижению вызванной АХ релаксации фрагментов аорты и ВБА, предварительно сокращенных фенилэфрином. Выявлено также снижение роли NO и гиперполяризации мембраны в процессах вазорелаксации у крыс после НЭ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, сокращение массы паренхимы почек у экспериментальных животных приводит к разви-

тию закономерных функциональных и метаболических проявлений ХБП. Так, через 4 месяца после НЭ у крыс происходит нарастание уровня мочевины крови. Азотемия сопровождается ростом артериального давления и массы миокарда. Это указывает на негативное влияние ХБП на сердечно-сосудистую систему. Патологическое влияние НЭ на функционирование сосудов подтверждается также результатами наших экспериментов, выполненных на фрагментах аорты и ВБА, которые показали снижение регуляторных возможностей исследуемых сосудов после уменьшения количества функционирующих нефронов. Механизмы

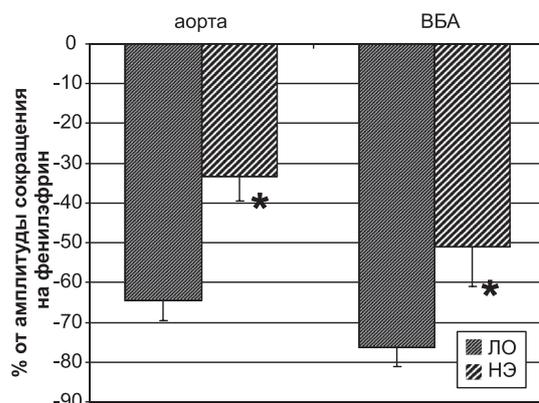


Рис. 3. Влияние ацетилхолина ( $1 \times 10^{-6}$  М) на тонус фрагментов аорты и ВБА после блокады синтеза NO (L-NAME, неселективный ингибитор синтазы оксида азота,  $1 \times 10^{-4}$  М), сокращенных фенилэфрином ( $1 \times 10^{-5}$  М), у крыс после нефрэктомии (НЭ) и контрольных крыс (ЛО). \* –  $p < 0,001$ .

Figure 3. Effect of acetylcholine ( $1 \times 10^{-6}$  M) on the tone of aortic fragments and BWA after blockade of NO synthesis (L-NAME, non-selective inhibitor of nitric oxide synthase,  $1 \times 10^{-4}$  M), reduced by phenylephrine ( $1 \times 10^{-5}$  M), in rats after nephrectomy (NE) and control rats (LO). \* –  $p < 0,001$ .

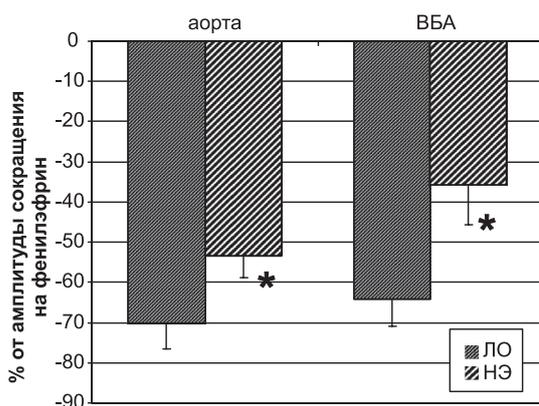


Рис. 4. Влияние ацетилхолина ( $1 \times 10^{-6}$  М) на тонус фрагментов аорты и ВБА предварительно сокращенных фенилэфрином ( $1 \times 10^{-5}$  М, в условиях блокады  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^{+}$ -каналов большой проводимости (ТЭА,  $1 \times 10^{-6}$  М) у крыс после нефрэктомии (НЭ) и контрольных крыс (ЛО). \* –  $p < 0,001$ .

Figure 4. Effect of acetylcholine ( $1 \times 10^{-6}$  M) on the tone of aortic and BWA fragments previously reduced by phenylephrine ( $1 \times 10^{-5}$  M, under conditions of blockade of  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels of high conductivity (TEA,  $1 \times 10^{-6}$  M) in rats after nephrectomy (NE) and control rats (LO). \* –  $p < 0,001$ .

такого влияния до настоящего времени изучены недостаточно. Исследование показало, что после НЭ повышается исходный тонус сосудов. Его рост сопровождается нарушением процессов регуляции функции ГМК сосудов, выражающемся в снижении величины реакции на действие биологических активных веществ, в частности АХ. Выявленное уменьшение амплитуды вазодилатации на добавление в раствор АХ указывает на снижение реактивности сосудов, что препятствует реализации полноценного ответа, характерного для сосудов контрольных животных. Однако механизмы такого влияния требуют уточнения.

Существует множество путей, посредством которых возможна тонкая настройка тонуса сосудов в ответ на изменение состояния организма. Известно, что тонус сосудов регулируется импульсами, приходящими по нервным волокнам, модулируется балансом гормонов в крови и чувствительностью рецепторов к ним. Этот органный уровень регуляции кровообращения, несомненно, значим, однако не менее важным является путь, позволяющий менять характеристики локального кровотока в сосудах различного калибра. Он связан с функционированием эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосуда [19, 20].

В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве одного из основных патогенетических факторов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых нарушений при прогрессировании патологии почек. Во многих клинических и экспериментальных исследованиях выявлено нарушение эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов как у больных ХБП [21–24], так и у экспериментальных животных [25–27]. Однако конкретные механизмы развития эндотелиальной дисфункции при почечной патологии требуют дальнейшего изучения.

Для оценки состояния эндотелиальной регуляции сосудов крыс мы использовали сравнение величины ответа сосудистого фрагмента на воздействие вазоактивных агентов. Основным тестирующим веществом был выбран АХ, являющийся мощным вазодилатором, стимулирующим выработку NO через активацию М-холинорецепторов [28–31]. Наши исследования на сосудах *in vitro* показали, что нефрэктомия приводит к значительному снижению реактивности фрагментов как аорты, так и ВБА в ответ на введение АХ, что указывает на снижение регуляторных возможностей сосудистой системы. Для уточнения механизмов, участвующих в данном процессе, мы провели эксперименты с блокированием отдельных звеньев регуляторной цепочки.

Важным звеном регуляции тонуса сосудов

считают механизмы, связанные с синтезом NO [32–34]. Мы предположили, что нефрэктомия будет приводить к нарушению связанных с продукцией NO путей регуляции сосудистого тонуса. Предположение основывалось также на наших предыдущих экспериментах, показавших снижение уровня NO в сыворотке крови спонтанно-гипертензивных крыс, подвергнутых резекции части почечной ткани [35]. Для уточнения NO-зависимых механизмов влияния НЭ непосредственно на эндотелийзависимую регуляцию тонуса сосудов мы провели тестирование фрагментов сосудов с использованием предварительного ингибирования синтазы NO введением L-NAME. Выявленное в настоящем исследовании снижение вазодилаторного ответа сосудов на АХ в условиях ингибирования синтеза NO у крыс после нефрэктомии (по сравнению с контрольными животными) указывает на повреждение связанных с продукцией NO путей модуляции сосудистого тонуса. Механизм подобных изменений до сих пор не ясен [34]. Характер сосудодвигательного ответа может быть обусловлен множеством факторов и, в частности, снижением синтеза NO [36, 37] и уменьшением его биодоступности [25, 38, 39].

Один из путей регуляции тонуса сосудов связывают с развитием гиперполяризации мембраны эндотелия [40, 41]. В этой регуляторной цепочке основная роль отводится эндотелиальным  $Ca^{2+}$ -активируемым  $K^{+}$ -каналам с различной скоростью проводимости, посредством которых обеспечивается распределение ионов  $K^{+}$  в клетках эндотелия [42–44]. Полагают, что гиперполяризация эндотелия может напрямую распространяться через щелевые соединения в ГМК [42, 45] или посредством оттока  $K^{+}$  из эндотелия через эндотелиальные  $Ca^{2+}$ -активированные  $K^{+}$ -каналы приводить к гиперполяризации ГМК и, следовательно, к вазодилатации [45]. Блокада одного из этих механизмов модуляции величины вазодилатации позволяет оценить их вклад в общую картину вазомоторного ответа сосуда на внешнее воздействие. Наши исследования показали, что в условиях блокады  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^{+}$ -каналов большой проводимости (введением ТЭА) амплитуда ответа на АХ значительно снижалась как у НЭ, так и у контрольных животных, что подтверждает участие этого механизма в ответных реакциях сосудов на АХ. Однако НЭ сопровождалась уменьшением степени дилатации сосудистых сегментов на воздействие АХ при предварительной обработке их ТЭА. Следовательно, удаление 5/6 массы почек приводит к нарушению связанных с гиперполяризацией мембраны эндотелиальных клеток путей регуляции тонуса сосудов.

Результаты наших исследований согласуются с имеющимися в литературе данными о снижении вазодилатирующей способности сосудов животных, подвергнутых уменьшению количества функционирующих нефронов [27, 46]. Механизмы выявленных нарушений полностью не ясны, поскольку, с одной стороны, эндотелиальная регуляция тонуса сосудов является мультифакторным процессом, а с другой – развитие ХБП приводит к дисбалансу различных вазоактивных метаболитов, влияющих на функцию сосудов [21, 25, 46, 47].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что резекция 5/6 массы ткани почек у крыс вызывает снижение реактивности сосудов, связанное как с нарушением NO-зависимых путей, так и понижением уровня гиперполяризации клеток эндотелия. Такое снижение реактивности может приводить к дизрегуляции сосудистого тонуса, повышению сосудистого сопротивления, росту артериального давления, неадекватному ответу сосудов на воздействия биологически активных агентов и, таким образом, запускать патогенетические механизмы развития осложнений сердечно-сосудистой системы при ХПБ. Важность решения проблемы предупреждения и коррекции нарушений сосудистой системы при развитии почечной патологии требует дальнейшего более детального изучения.

*Работа поддержана Грантом РФФИ 19-015-0047.*

Работа выполнена с использованием животных из биобанка ИФ РАН.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7–15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Kardiorenalnyj kontinuum: patogeneticheskie osnovy preventivnoj nefrologii. *Nefrologiya* 2005; 9(3):7–15]
- Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J* 2017; 69(2): 255–265. Doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.005
- Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 234–248
- Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305. Doi: 10.1056/NEJMoa041031
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68 (1): 228–236
- Afsar B, Turkmen K, Covic A, Kanbay M. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* 2014; 76(7): 424. Doi: 10.1155/2014/767424
- Choi HY, Park HC, Ha SK. How do we manage coronary artery disease in patients with CKD and ESRD? *Electrolyte Blood Press* 2014; 12 (2): 41–54. Doi: 10.5049/EBP.2014.12.2.41
- Padberg JS, Wiesinger A, di Marco GS. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2014; 234(2): 335–343. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016
- Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(10): 1270–1277. Doi: 10.4065/80.10.1270
- Baber U, Gutierrez OM, Levitan EB et al. Risk for recurrent coronary heart disease and all-cause mortality among individuals with chronic kidney disease compared with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cigarette smokers. *Am Heart J* 2013; 166(2): 373–380.e2. Doi: 10.1016/j.ahj
- Jimbo R, Shimosawa T. Cardiovascular risk factors and chronic kidney disease-FGF23: a key molecule in the cardiovascular disease. *Int J Hypertens* 2014; 182: 82–98. Doi: 10.1155/2014/381082
- Mancia G, Fagard R, Zanchetti A. Reply to blood pressure target in chronic kidney disease. *J Hypertens* 2013; 31(11): 2321–2322. Doi: 10.1097/HJH.0b013e328328365a00a
- Карабаева АЖ, Есаян АМ, Каюков ИГ и др. Влияние спиронолактона на гипертрофию миокарда левого желудочка у крыс Вистар с экспериментальной уремией. *Бюлл экспериментальной биологии и медицины* 2008; 145(6): 659–662 [Karabaeva AZH, Esayan AM, Kayukov IG i dr. Vliyanie spironolaktona na gipertrofiyu miokarda levogo zheludochka u krysv vistar s ehksperimentalnoj uremiey. *Byull ehksperimentalnoj biologii i mediciny* 2008; 145(6): 659–662]
- Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на состояние миокарда и коронарного русла у молодых крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2015; 14(4): 66–73 [Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM i dr. Vliyanie vozrasta i sokrashcheniya massy dejstvuyushchih nefronov na sostoyanie miokarda i koronarnogo rusla u molodyh krysv. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikroциркуляция* 2015; 14(4): 66–73]
- Maquigussa E, Paterno JC, de Oliveira Pokorny GH et al. Klotho and PPAR gamma activation mediate the renoprotective effect of losartan in the 5/6 nephrectomy model. *Front Physiol* 2018; 9: 1033. Doi: 10.3389/fphys.2018.01033
- Shobeiri N, Adams MA, Holden RM. Vascular calcification in animal models of CKD: A review. *Am J Nephrol* 2010; 31(6): 471–481. Doi: 10.1159/000299794
- Claramunt D, Gil-Peña H, Fuente R et al. Animal models of pediatric chronic kidney disease. Is adenine intake an appropriate model? *Nefrologia* 2015; 35(6): 517–522. Doi: 10.1016/j.nefro.2015.08.004
- Лобов ГИ, Васина ЕЮ, Малахова ЗЛ, Власов ТД. Роль различных эндотелиальных вазодилататоров в регуляции тонуса артерий у крыс. *Росс физиол журн им ИМ Сеченова* 2018; 104 (3): 327–337 [Lobov GI, Vasina EYU, Malahova ZL, Vlasov TD. Rol razlichnyh ehndotelialnyh vazodilatatorov v regulyacii tonusa arterij u krysv. *Ross fiziol zhurn im IM Sechenova* 2018; 104 (3): 327–337]
- Kang KT. Endothelium-derived relaxing factors of small resistance arteries in hypertension. *Toxicol Res* 2014; 30(3): 141–148. Doi: 10.5487/TR.2014.30.3.141
- Scotland RS, Madhani M, Chauhan S, Moncada S et al. Investigation of vascular responses in endothelial nitric oxide synthase/cyclooxygenase-1 double-knockout mice: key role for endothelium-derived hyperpolarizing factor in the regulation of blood pressure in vivo. *Circulation* 2005; 111(6): 796–803. Doi: 10.1161/01.CIR.0000155238.70797.4E
- Huang MJ, Wei RB, Zhao J et al. Albuminuria and endothelial dysfunction in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Med Sci Monit* 2017; 23: 4447–4453. Doi: 10.12659/MSM.903660
- Fujii H, Kono K, Nishi S. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2019; Doi: 10.1007/s10157-019-01718-5
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(7): 1149–1160 Doi:10.1016/S0735-1097(03)00994-X
- Smiljić S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina* 2017; 53(5): 295–302. Doi: 10.1016/j.medic.2017.08.003
- Martens CR, Kuczmarski JM, Lennon-Edwards S, Edwards DG. Impaired L-arginine uptake but not arginase contributes to endothelial dysfunction in rats with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 63(1): 40–48. Doi: 10.1097/FJC.0000000000000022

26. Li T, Gua C, Wu B, Chen Y. Increased circulating trimethylamine N-oxide contributes to endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495(2): 2071–2077. Doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.069
27. Zanetti M, Gortan Cappellari G, Barbetta D et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial dysfunction in chronic renal failure: role of eNOS activation and of oxidative stress. *Nutrients* 2017; 9(8): E895. Doi: 10.3390/nu9080895
28. Панина И Ю, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функций эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46 [Panina IY, Rumyantsev ASH, Menshutina MA, Achkasova VV, i dr. Osobennosti funktsij ehndoteliya pri khronicheskoy bolezni pochek. Obzor literatury i sobstvennyye dannye. *Nefrologiya* 2007; 11(4): 28–46]
29. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 85: S105–S110. Doi: 10.1046/j.1523-1755.63.s85.25.x
30. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376
31. Boulanger CM, Morrison KJ, Vanhoutte PM. Mediation by M3-muscarinic receptors of both endothelium-dependent contraction and relaxation to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 519–524
32. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Neurogenic and endothelial nitric oxide regulates blood circulation in lingual and other oral tissues. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 60: 100–108. Doi: 10.1097/FJC.0b013e318252452a
33. Michel T, Vanhoutte PM. Cellular signalling and NO production. *Pflugers Arch* 2010; 459: 807–816
34. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EHC. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol* 2017; 219: 22–96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>
35. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Оценка кардиопротективного действия малобелковой соевой диеты и уровень неорганических анионов сыворотки крови у спонтанно-гипертензивных крыс с нефрэктомией *Нефрология* 2007; 11(3): 70–76 [Beresneva ON, Parastayeva MM, Ivanova GT i dr. Otsenka kardioprotektivnogo deystviya malobelkovoy soyevoy diyeti i urovnya neorganicheskikh anionov v syvorotke krovi u spontanno-gipertenzivnykh krys s nefrektomiyei. *Nefrologiya* 2007; 11 (3): 70–76]
36. Puzserova A, Bernatova I. Blood pressure regulation in stress: focus on nitric oxide-dependent mechanisms. *Physiol Res* 2016; 65 (Suppl. 3): S309–S342
37. Yamamizu K, Shinozaki K, Ayajiki K, et al. Oral administration of both tetrahydrobiopterin and L-arginine prevents endothelial dysfunction in rats with chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49(3): 131–139. Doi: 10.1097/FJC.0b013e31802f9923
38. Xu YC, Leung SW, Leung GP, Man RY. Caempferol enhances endothelium-dependent relaxation in the porcine coronary artery through activation of large-conductance Ca(2+) activated K(+) channels. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3003–3014. Doi: 10.1111/bph.13108
39. Jang HJ, Ridgeway SD, Kim JA. Effects of the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on high-fat diet-induced insulin resistance and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: E1444–E1451
40. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization: no longer an f-word! *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61: 91–92. Doi: 10.1097/FJC.0b013e31828197bc
41. Shimokawa H. Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities—from bench to bedside. *Eur Heart J* 2014; 35: 3180–3193. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu427
42. Busse R, Edwards M, Feletou M et al. EDHF: Bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 374–380
43. Eichler I, Wibawa J, Grgic I et al. Selective blockade of endothelial Ca<sup>2+</sup>-activated small- and intermediate-conductance K<sup>+</sup>-channels suppresses EDHF-mediated vasodilation. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 594–601 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705075>
44. Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, et al. K<sup>+</sup> is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* 1998; 396: 269–272 <https://doi.org/10.1038/24388>
45. Griffith TM, Chaytor AT, Taylo HJ, et al. cAMP facilitates EDHF-type relaxations in conduit arteries by enhancing electronic conduction via gap junctions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:

6392–6397 <https://doi.org/10.1073/pnas.092089799>

46. Köhler R, Eichler I, Schönfelder H et al. Impaired EDHF-mediated vasodilation and function of endothelial Ca-activated K channels in uremic rats. *Kidney Int* 2005; 67(6): 2280–2287. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00331.x

47. Li T, Gua C, Wu B, Chen Y. Increased circulating trimethylamine N-oxide contributes to endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 495(2): 2071–2077. Doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.069

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru  
Ivanova Galina Tazhimovna, PhD  
Affiliation: 199034, Russia. Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6, I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. senior researcher Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru.

Проф. Лобов Геннадий Иванович, д-р мед. наук  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, заведующий лабораторией. Тел.: +7 921 743-06-08, E-mail: LobovGI@infran.ru  
Lobov Gennadii Ivanovich, PhD, DMedSci  
Affiliation: 199934, Russia, Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6., Pavlov Institute of Physiology RAS, head of laboratory. Ph. +7 921 7430608, E-mail: LobovGI@infran.ru

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. научн. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail marina\_parastaeva@list.ru  
Marina M. Parastaeva – PhD,  
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney senior researcher. Phone (812)346-39-26; E-mail marina\_parastaeva@list.ru

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. научн. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru  
Olga N. Beresneva, PhD,  
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, senior researcher. Phone (812)346-39-26; E-mail beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Поступила в редакцию: 01.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 01.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2019  
УДК [616.633.96 : 616.61-008.6]-02 : 616.612-001

*Я.Ф. Зверев<sup>1,\*</sup>, А.Я. Рыкунова<sup>2</sup>*

## НАРУШЕНИЯ КЛУБОЧКОВОГО ФИЛЬТРАЦИОННОГО БАРЬЕРА КАК ПРИЧИНА ПРОТЕИНУРИИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия, <sup>2</sup>кафедра криминалистики, Барнаулский юридический институт, Барнаул, Россия

### РЕФЕРАТ

Обзор посвящен причинам и механизмам возникновения протеинурии при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием нефротического синдрома. Проанализирован вклад повреждений основных компонентов клубочкового фильтрационного барьера, включая эндотелий клубочковых капилляров, гломерулярную базальную мембрану и подоциты. Показано, что индукция протеинурии может быть следствием нарушений структуры и функции каждого из названных слоев фильтра, как и его комбинированного повреждения. Уделено особое внимание роли гликокаликса и его составляющих, а также активных форм кислорода и эндотелиального фактора роста в патогенезе нарушений селективной проницаемости эндотелия капилляров почечных клубочков при болезни минимальных изменений, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, преэклампсии, диабетогенной нефропатии. Обсуждается значимость таких генетических нарушений гломерулярной мембраны, как синдромы Пирсона, Альпорта. Отдельно рассматриваются также генные мутации, обуславливающие нарушения структуры и функционирования основных белков актинового цитоскелета подоцитов.

**Ключевые слова:** клубочковый фильтрационный барьер, эндотелий клубочковых капилляров, базальная мембрана, подоциты, протеинурия

*Ya.F. Zverev<sup>1,\*</sup>, A.Ya. Rykunova<sup>2</sup>*

## DISORDERS OF CLUB FILTRATION BARRIER AS THE CAUSE OF PROTEINURIA IN THE NEPHROTIC SYNDROME

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, <sup>2</sup>Department of Criminology, Barnaul Law Institute, Russia

### ABSTRACT

The review is devoted to the causes and mechanisms of proteinuria in various diseases associated with the development of the nephrotic syndrome. The contribution of damage to the main components of the glomerular filtration barrier, including the endothelium of glomerular capillaries, glomerular basement membrane, and podocytes, was analyzed. It is shown that the induction of proteinuria may be a consequence of disorders of the structure and function of each of these layers of the filter, as well as its combined damage. Special attention is given to the role of the glycocalyx and its components as well as reactive oxygen species and endothelial growth factor in the pathogenesis of disorders of the selective permeability of the capillary endothelium of the glomeruli in minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, pre-eclampsia, diabetogenic nephropathy. The significance of such genetic disorders of the glomerular membrane as Pearson and Alport syndromes is discussed. Gene mutations causing disorders of the structure and functioning of the main proteins of the actinic cytoskeleton of podocytes are considered separately.

**Keywords:** glomerular filtration barrier, endothelium of glomerular capillaries, basal membrane, podocytes, proteinuria

Для цитирования: Зверев Я.Ф.\*, Рыкунова А.Я. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. Нефрология 2019; 23 (4): 96-111. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111

For citation: Zverev Ya.F.\*, Rykunova A.Ya. Disorders of club filtration barrier as the cause of proteinuria in the nephrotic syndrome Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 96-111 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111

Протеинурия (ПУ) – основное проявление нефротического синдрома (НС), при котором организм взрослого человека теряет более 3,5 г, а ребенка – более 50 мг/кг белка в сутки [1, 2], что является результатом нарушения проницаемости фильтрационного барьера клубочков почки.

### Структура гломерулярного барьера

Хорошо известно, что клубочковый фильтрационный барьер (КФБ) представляет комплекс-

ную структуру, включающую 3 основных компонента: фенестрированный эндотелий почечных капилляров, гломерулярную базальную мембрану (ГБМ) и клетки клубочкового эпителия – подоциты. Физиологическая роль КФБ заключается в обеспечении фильтрации жидкой части крови, включая малые и средние молекулы (мочевина, глюкоза, аминокислоты) и препятствии прохождению форменных элементов, сывороточного альбумина и более крупных по величине протеинов. Кроме того, КФБ в силу отрицательного заряда состав-

\* Зверев Я.Ф. Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

ляющих его компонентов существенно ограничивает продвижение анионных макромолекул. Ежедневно в почках человека фильтруется около 180 л первичной мочи благодаря высокому капиллярному давлению, значительно превосходящему таковое в других органах. Определено, что плазменный ток в почках составляет около 700 мл/мин, из которых фильтрационная фракция составляет примерно 20 %, а концентрация альбумина в первичной моче равна 4 мг/л, т. е. лишь 0,1 % от его содержания в сыворотке крови [3, 4].

При НС вследствие разнообразных причин происходит нарушение селективной проницаемости КФБ, что обуславливает массивную потерю белка с мочой. Патоморфологические изменения, наблюдаемые при НС, как правило, носят неспецифический характер и наилучшим образом выявляются при электронной микроскопии. Они заключаются в сглаживании ножковых отростков подоцитов с деструкцией межподоцитарной щелевидной (щелевой) диафрагмы (ЩД). Повреждение сопровождается отслойкой подоцитов от ГБМ, адгезией оголенной ГБМ к капсуле Шумлянского–Боумана с последующим склерозированием и облитерацией гломерулярных петель [5, 6]. При этом причиной нарушения селективной проницаемости клубочкового фильтра и развития ПУ могут стать повреждения каждого из вышеназванных компонентов в отдельности или в целом нарушения интегративности КФБ.

Особенностью строения эндотелиальных клеток клубочков является наличие фенестр, на долю которых приходится 20–50 % площади поверхности эндотелия. Причем диаметр фенестр составляет около 60–150 нм, что позволяет легко проходить из просвета капилляра не только молекулам воды, но и небольшим растворенным в ней веществам, таким как альбумин, диаметр молекул которого составляет лишь 3,6 нм. На первый взгляд это указывает на то, что стенка эндотелия не может стать преградой для проникновения белка и не участвует в обеспечении селективности фильтрационного барьера. Однако не так давно в фенестрах эндотелия была обнаружена высокая плотность волокон, вероятно, состоящих из отрицательно заряженных протеогликанов, которые образуют своеобразную диафрагму и, по-видимому, создают слой, ограничивающий проницаемость на уровне эндотелия [3, 7–10]. Кроме того, очевидно, важную роль в обеспечении проницаемости капилляров играет поверхностный слой эндотелиальных клеток, покрывающий их со стороны просвета и включающий гликокаликс. В составе этого слоя присутствуют

отрицательно заряженные гликопротеины, гликозаминогликаны (GAGs) и связанные с мембраной протеогликаны, которые, образуя довольно толстый слой, участвуют в создании барьера селективной проницаемости клубочка [4, 11].

В образовании ГБМ участвуют эндотелий, а также подоциты и мезангиальные клетки клубочка, образующие трехслойную мембрану толщиной 250–400 нм. Белки ГБМ объединены в высокоорганизованный просеивающий матрикс. Протеомный анализ позволил выявить более 140 белков, среди которых наиболее обильными и функционально важными являются коллаген IV типа ( $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ), ламинин-521 ( $\alpha 5$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ), нидоген и гепарансульфат протеогликанов (преимущественно агрин и перлекан), антиген-подобный протеин тубулоинтерстициального нефрита (TINAGL1). Самыми значимыми считаются коллаген IV типа и ламинины, а также гепарансульфат, являющийся боковой цепью гепарансульфата протеогликана. Сканирующая электронная микроскопия показала, что ГБМ является высокоорганизованной структурой из плотно упакованных фибрилл, имеющих гетерогенные поры диаметром около 10 нм. Важную роль в обеспечении селективности проницаемости ГБМ играют отрицательно заряженные цепи гепарансульфата [3, 4, 7, 12].

Важнейшее значение в обеспечении селективной проницаемости клубочков принадлежит клеткам почечного эпителия подоцитам. Подоциты представляют собой специализированные конечно дифференцированные клетки со сложной цитоархитектоникой. Они состоят из массивного тела и многочисленных крупных и более мелких (ножковых) отростков. Именно ножковые отростки (НО) связаны с наружным слоем ГБМ, покрывая свободное от больших отростков пространство капилляров. НО тесно связаны с помощью решетчатых фибриллярных структур, получивших название ЩД. ЩД содержит поры диаметром 4–20 нм, которые обеспечивают выход первичного мочевого фильтрата и селективное удержание высокомолекулярных компонентов плазмы [3, 4, 7]. НО подоцитов имеют выраженную контрактильную систему, состоящую из белков F-актина, миозина II,  $\alpha$ -актинина-4 (ACTN4), талина, винкулина, утрофина, инвертированного формина 2 (INF2), аниллина, Rho-ГДФ-диссоциации ингибитора 1, Rho-ГТФаза-активированного белка 24, синаптоподина и формирующую цитоскелет подоцина. НО посредством  $\alpha 3 \beta 1$  интегринов и  $\alpha$ -/ $\beta$ -дистрогликанов соединяются с наружным слоем ГБМ. При этом  $\alpha 3 \beta 1$  интегрины являются рецепторами для ламинина, талина, винкулина, а  $\alpha$ -/ $\beta$ -дистрогликаны –

для ламинина [5, 6, 13, 14]. Мощный цитоскелет обеспечивает динамические сокращения НО подоцитов в ответ на разнообразные стимулы, в том числе на изменения гидростатического давления в капиллярах клубочков (около 60 мм рт. ст.), которое значительно превышает давление в капиллярах других органов [15, 16].

Молекулярное строение связывающей НО ЩД хорошо изучено. Идентифицированы белки, необходимые для поддержания нормальной селективной проницаемости КФБ, исходя из размеров, заряда и конфигурации молекул. Основным белком ЩД является нефрин. Этот большой трансмембранный белок относится к суперсемейству иммуноглобулинов. В состав ЩД входят также связанный с нефрином белок из семейства стоматинов подоцин и белки NERH 1, NERH 2, NERH 3, FAT 1, ZO 1, кадгерин P, обеспечивающие связь ЩД с НО подоцитов. Кроме того, белки ЩД с помощью адапторных протеинов CD2AP, Nck 1, Nck 2 динамически сцеплены с белками актинового цитоскелета, что обуславливает локальную полимеризацию филаментов актина. Такая связь обеспечивает цитоскелетную динамику наряду со структурной пластичностью и стабильностью системы НО–ЩД, что обуславливает ее надежное функционирование в качестве селективного фильтра. Вместе с тем описанный интегративный комплекс обеспечивает процессы сигнальной трансдукции и регуляцию клеточной подвижности актинового цитоскелета. Этому же способствует функционирование ионного канала Trcp 6, модулирующего вход ионов  $Ca^{2+}$  в основном в ответ на активирующее воздействие ангиотензина II через Rho ГТФазы Rac 1, RhoA и Cdc 42. Кроме того, показано, что белки ЩД, взаимодействуя с регуляторной субъединицей p85 фосфоинозитид-3-ОН-киназы (PI3K), стимулируют PI3K-зависимую серин-треониновую киназу АКТ, регулируемую через фосфорилирование Bad апоптозную гибель клеток [4, 5, 13, 14, 16].

Важную роль в функционировании подоцитов играют ядерные факторы транскрипции WT 1 и LMX1B. Они регулируют экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток мочеполовой системы [13, 17].

По-видимому, в обеспечении процесса фильтрации между НО участвуют такие белки, как подокаликсин и GLEPP 1, локализованные на апикальной поверхности подоцитов, обращенной в пространство капсулы Шумлянскогo–Боумена. Подокаликсин является сиалопротеином, обеспечивая отрицательный заряд мембраны за счет сульфатных групп и остатков сиаловой кислоты [2].

Кроме отмеченных, в структуре подоцитов идентифицированы и другие белки, по-видимому, прямо или косвенно участвующие в построении фильтрационного барьера. К ним относятся митохондриальные (кодирующие гены COQ 2, COQ 6, PDSS 2), лизосомальные (LIMP 2) и другие (аполипопротеин L 1, рецептор тирозин-протеинфосфатазы 0) белки [13, 16].

### **Причины нарушений клубочкового фильтрационного барьера**

#### *Эндотелий клубочковых капилляров*

В 2003 году была предложена так называемая Колумбийская классификация патоморфологических изменений, возникающих при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), включающая 5 морфологических вариантов [18]. Согласно этой классификации самым редким (3 %) и наименее изученным является клеточный вариант [19]. Важно отметить, что, хотя точный патомеханизм клеточного повреждения остается неизвестным, он характеризуется гиперклеточностью эндотелия, внутриклеточными агрегатами эндотелиальных клеток, их набуханием, наличием пенистых клеток и инфильтрирующих лейкоцитов, что приводило к окклюзии капилляров клубочков [20]. Еще в 1995 году появилось первое сообщение, согласно которому у пациентов с НС ПУ нефротического уровня сопровождалось зависящей от эндотелия сосудистой реакцией [21]. И хотя эта проблема и сегодня остается малоизученной, возникающая в этих условиях ПУ указывает на вовлечение в патологический процесс повреждения эндотелия клубочковых капилляров. Высказано предположение, что если этот эндотелий по своей селективной проницаемости близок к таковому в тонкой кишке, слюнных и панкреатических железах, концентрация альбумина, доходящая до ГБМ, должна составлять не более 10 % от его содержания в плазме крови [3]. А последующие биофизические эксперименты подтвердили, что фенестрированные и нефенестрированные капилляры имеют сопоставимую проницаемость для макромолекул [22]. Особое внимание следует уделить поверхностному слою эндотелиальных клеток, включающему гликокаликс. Хорошо известно, что кроме функции капиллярного барьера этот слой вовлечен в процесс свертывания крови, модулирование ангиогенеза и реологии. Гликокаликс эндотелия клубочков представляет собой сеть гликопротеинов, заякоренных на эндотелиальных клетках посредством связанных с плазматической мембраной гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ). ГСПГ – это сердцевидные

белки, с которыми ковалентно связаны полисахаридные цепи гликозаминогликанов (ГАГ). Наиболее обильным ГАГ эндотелиального гликокаликса является гепарансульфат (ГС), на долю которого приходится около 50% объема гликокаликса. На долю другого ГАГ хондроитинсульфата (ХС) приходится четверть от объема ГС. Кроме того, в состав описываемой структуры входит несulfатированный ГАГ гиалуронан (ГН), также играющий важную роль в обеспечении селективной проницаемости клубочкового эндотелия [10, 23–25]. Дополнительно компоненты плазмы крови, адсорбируясь на гликокаликсе, образуют обширное покрытие толщиной около 200 нм, называемое эндотелиальным поверхностным слоем (ESL) [4, 26]. Так что описанная структура представляет собой серьезное препятствие на пути белковых макромолекул, прикрывая фенестры и создавая отрицательный электрический заряд. А нарушение структуры и функции гликокаликса чревато развитием ПУ. В последние десятилетия появляется все больше доказательств появления ПУ без морфологических свидетельств повреждения ГБМ и подоцитов [25, 27, 28]. Так, в экспериментах ферментное расщепление различных компонентов ESL приводило к повышенной альбуминовой экскреции на фоне уменьшенной толщины этого слоя и снижения отрицательного заряда эндотелия [4, 10, 29–32]. Полученные результаты подтвердились на мышах в экспериментах с адриамициновым нефрозом. Введение этого антибиотика обусловило значительное увеличение почечного клиренса альбумина, что сочеталось с уменьшением на 80% толщины слоя ESL и существенной потерей зарядной и размерной селективности КФБ [33]. При этом уменьшение толщины ESL ассоциировалось со снижением гепарансульфат протеогликанов глипикана-1 и глипикана-4, а также ГС и ХС. Показано также, что потеря плотности отрицательного заряда и повышение проницаемости КФБ для альбуминов возникли у крыс вследствие вымывания части слоя ESL почечного эндотелия гипертоническим раствором [34]. У крыс MWFсвязанная со старением ПУ коррелировала со снижением толщины слоя клубочкового ESL [35]. У этих крыс с помощью абсорбции внутривенно введенных зародышей пшеницы значительно снижалась проницаемость эндотелия для альбумина. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что потеря гликокаликса повышала микрососудистую проницаемость эндотелия [35]. Приведенные экспериментальные данные заставили обратить серьезное внимание на возможное вовлечение нарушений структуры и

функции клубочкового эндотелия в развитие протеинурических заболеваний человека. На это указывали и экспериментальные результаты, полученные на животных моделях ПУ [33, 36].

Сегодня мы располагаем рядом свидетельств, указывающих на роль таких нарушений в патогенезе диабетической нефропатии (ДН), преэклампсии (ПЭ) и ФСГС. Так, у тучных крыс линии Цукер с экспериментальным сахарным диабетом (СД) было выявлено значительное снижение толщины гликокаликса эндотелиальных клеток с последующим развитием ПУ к 18-недельному возрасту [37, 38]. Попутно заметим, что бывает весьма трудно установить, повреждение какого именно гликокаликса ведет к появлению ПУ: связанного с клубочковым эндотелием или ГБМ. Вполне возможно, что это относится к гликокаликсу обеих локализаций. Уточнение этого вопроса – задача будущих исследований [25]. Пока же точно установлено, что уменьшение системного объема клубочкового гликокаликса имеет место в условиях СД первого и второго типов [36, 39, 40]. Данный эффект может быть обусловлен гипергликемией, поскольку показано, что высокая глюкоза способна прямо подавлять синтез ГАГ в клетках клубочкового эндотелия человека [25, 38, 41]. Исследования последних лет показали, что тяжесть ДН прямо коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [42, 43]. Приведенные данные подчеркивают возможную роль нарушений клубочкового эндотелия в патогенезе ДН. Это определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, а также приоткрывает перспективы нового подхода к лечению ряда заболеваний, сопровождающихся развитием НС [44].

ПЭ характеризуется прогрессирующим течением гипертензии и ПУ после 20 недель беременности. Относительно недавно появились сведения, согласно которым в основе этого патологического состояния лежит воздействие на эндотелий клубочковых капилляров, что приводит к нарушению селективной белковой проницаемости [45–49]. В суточных образцах 24-часовой мочи у женщин с ПЭ определяется ПУ, превышающая 300 мг, что указывает на потерю интегративности КФБ [28]. С помощью исследования проницаемости эндотелия для декстрана и метода математического моделирования у женщин с ПЭ было определено нарушение проницаемости эндотелия для альбумина и большую его экскрецию по сравнению с начальным периодом беременности или с контрольными небеременными женщинами [50]. Причем гистологический анализ выявил, что у женщин с ПЭ нарушения КФБ в основном ограничены эндотели-

альными клетками без значительных изменений подоцитов [51, 52]. Кроме того, морфометрическое исследование показало высокую корреляцию между снижением отрицательного заряда клубочкового эндотелия и тяжестью ПУ у женщин с ПЭ [53].

Не так давно выяснилось, что нарушение клубочкового эндотелия, по-видимому, вносит вклад в появление ПУ и при ФСГС. Так, при электронном микрографическом измерении расширения субэндотелиального пространства (РСП) между эндотелиальным слоем и ГБМ оказалось, что этот показатель, указывающий на эндотелиальное повреждение, у 43 пациентов с ФСГС был значительно увеличен по сравнению с цифрами, полученными у пациентов с болезнью минимальных изменений (БМИ) и у контрольных лиц [54]. Попутно заметим, что подобные изменения ранее были обнаружены и у женщин с ПЭ [45]. Предварительно было показано, что РСП является частым эндотелиальным повреждением и характеризуется появлением зияющей зоны между эндотелиальными клетками и lamina rara interna ГБМ [55]. Важно отметить, что в одном из цитируемых исследований [54] длина ГБМ, вдоль которой обнаруживалась РСП, прямо коррелировала с клиническими параметрами, указывающими на неблагоприятный прогноз ФСГС. Ранее тайским и китайским исследователям удалось зафиксировать повышение целого ряда маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ФСГС [56, 57]. А определение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции позволило выяснить, что степень повреждения эндотелия прямо коррелирует с развитием ремиссии у детей с ФСГС [58, 59]. Повреждения эндотелия капилляров почечных клубочков, ведущие к ПУ, были обнаружены и на близких к ФСГС животных моделях [60–62].

Довольно многочисленные исследования, проведенные в последние годы, позволили установить, что главной причиной повреждения эндотелия почечных клубочков, ведущего к ПУ, является нарушение гликокаликса. Отметим, что большая роль в изучении морфологических и функциональных особенностей гликокаликса принадлежит шведским исследователям, детально изучившим строение КФБ у мышей и определивших важное значение ГС, гиалуриновой кислоты, ХС и сиаловой кислоты в обеспечении селективной проницаемости барьера [10]. Особую значимость, по-видимому, имеет ГС. Очевидно, что потеря морфологических и функциональных свойств этого ГАГ гломерулярного эндотелия приводит к утрате размерной и зарядной селективности КФБ. Особенно ярко

это проявляется на фоне применения *in vitro* и *in vivo* фермента гепараназы. Гепараназа – это эндо-β (1,4)-D-глюкуро니다за, единственный эндогенный фермент, идентифицированный у млекопитающих и способный расщеплять полисахаридные боковые цепи гепарансульфата, нарушая таким образом нормальную структуру гликокаликса. Гепараназа разрывает гликозидную связь в пределах ГС, образуя отдельные фрагменты по 5–7 kDa [63, 64]. Важно отметить, что столь высокая активность гепараназы требует кислой окружающей среды (pH 5–6). При физиологических условиях гепараназа связывается с ГС без его расщепления, обеспечивая процесс взаимодействия клубочковых клеток с матриксом [65]. Исследования на экспериментальных моделях клубочковых заболеваний дают убедительные доказательства роли этого фермента в развитии ПУ [25]. Как отмечают авторы цитируемого обзора, уже первые эксперименты с нефрозом, индуцированным аминонуклеозидным антибиотиком пуромицином, показали, что развившаяся у крыс ПУ фиксировалась на фоне резко повышенной активности гепараназы [66]. Сходные результаты были получены и на моделях мембранозной нефропатии (пассивный нефрит Хеймана), ДН, индуцированной стрептозоцином, БМИ (адриамициновая нефропатия), волчаночного нефрита [67–73].

В последние годы благодаря широкому применению современных технологий было установлено, что изменения состава гликокаликса, обусловленные главным образом уменьшением содержания ГС за счет повышения экспрессии/активности гепараназы, вносят вклад в патогенез НС не только в эксперименте, но и в клинике. Так, при исследовании биоптатов 14 пациентов с ДН в сравнении с 5 контрольными с использованием моноклональных антител к различным участкам молекулы ГС и последующим иммунофлуоресцентным окрашиванием оказалось, что содержание ряда доменов ГС в ГБМ было значительно снижено в условиях ДН [74, 75]. В одном из этих исследований [75] была обнаружена повышенная активность гепараназы в почечных клубочках. А при анализе биоптатов пациентов с ДН выяснилось, что снижение содержания ГС в клетках почечных клубочков и канальцев на 50–60% сопровождалось четырехкратным повышением экспрессии гепараназы [70]. Важно отметить, что в приведенных работах и снижение содержания ГС, и повышение активности гепараназы коррелировали со степенью ПУ. Кроме того, у больных с СД 1 и 2 типов, мембранозной нефропатией (МН), БМИ и ФСГС было зафиксировано повышение уровня гепараназы в моче, что сочеталось

с развитием альбуминурии [76, 77]. Повышенная клубочковая экспрессия гепараназы выявлена также при IgA нефропатии, МН, системном волчаночном эритематозе, БМИ, мембранопротрофиеративном гломерулонефрите II типа [25, 63]. Эксперименты на клеточной линии клубочкового гликокаликса подтвердили, что применение гепараназы человека в этих условиях сопровождалось удалением ГС и повышенной проницаемостью фенестрированного эндотелия для альбумина [78]. Приведенные результаты подчеркивают роль гликокаликса в ограничении движения протеинов через КФБ и указывают на связь между уровнем гепараназы и степенью возникающей ПУ [79]. С другой стороны, введение поликлональных антител против гепараназы, как и применение ингибитора гепараназы PI-88 у крыс с нефритом Хеймана, существенно снижало ПУ [68, 73, 80]. А у мышей с ДН ингибитор гепараназы SST0001 ослаблял альбуминурию и почечное повреждение [73]. Повышение почечной экспрессии гепараназы, приводящее к расщеплению ГС, по предположению нидерландских исследователей, обуславливает 3 важных для развития протеинурических заболеваний последствия. Во-первых, изменение взаимодействия между клетками, образующими интегративную структуру КФБ, вследствие потери ГС и снижения толщины гликокаликса. Во-вторых, высвобождение связанных с ГС факторов роста, цитокинов, хемокинов и биологически активных фрагментов ГС. В-третьих, нарушение каскадов внутриклеточного сигнализирования, приводящее к измененному функционированию клеток в пределах КФБ [25, 63]. Отсюда вытекает следующая важная проблема, касающаяся патогенетических путей и механизмов, обеспечивающих повышение экспрессии гепараназы. К этим причинам следует отнести гипергликемию, свободные радикалы, ангиотензин II, альдостерон. Наибольшее значение, по-видимому, имеют кислородные и нитроксильные радикалы [44, 63, 81].

Хорошо известно, что окислительный стресс является важным патогенетическим фактором, ведущим к эндотелиальной дисфункции, в том числе и клеток клубочкового эндотелия [82]. А при ДН, как полагают многие, избыточное образование активных форм кислорода (АФК) является центральным звеном патогенеза [83]. При этом ПУ становится, как правило, первым признаком вовлечения в патологический процесс почек. Во время окислительного стресса эндотелиальный гликокаликс является основным местом воздействия циркулирующих АФК. Для борьбы с ними на поверхности гликокаликса имеются сайты связывания ряда антиоксидантных ферментов. Так что потеря

эндотелиального гликокаликса делает клетки КФБ незащищенными по отношению к АФК, что впоследствии ведет к эндотелиальной дисфункции [82]. Давно установлена связь между избыточным образованием кислородных радикалов и развитием НС как в клинике, так и на экспериментальных моделях. При этом источники АФК весьма разнообразны и могут достигать клубочков как с током крови, так и генерироваться внутриклеточно. Выяснилось, что АФК прямо деполимеризуют ГС почечного гликокаликса, оголяя КФБ и повышая его проницаемость для белковых макромолекул. В известной работе С.J.I. Raats и др. *in vitro* было показано, что воздействие гидроксильных радикалов приводило к 50%-ному снижению связывания моноклональных антител против ГС, тогда как связывание антител против сердцевидного белка не изменилось. Этот факт подтвердился и при определении в этих условиях молекулярного веса ГС, который в результате воздействия радикалов значительно уменьшился [84]. В этом же исследовании у крыс с адриамициновой нефропатией применение скавенджера свободных радикалов диметилтиомочевина на 37% снижало альбуминурию. Полученные результаты позволили цитируемым авторам предположить, что деполимеризация ГС, осуществляемая пероксидом водорода, супероксидным анионом, гидроксильным радикалом, может вносить вклад в развитие и других почечных заболеваний, сопровождаемых ПУ [81, 84]. Следует отметить, что АФК деполимеризуют не только ГС, но и другие ГАГ, в том числе ХС и гиалуронан, повреждая структуру гликокаликса [85]. Причем несulfатированные ГАГ проявляют более высокую чувствительность к повреждениям, индуцированным АФК. Это касается несulfатированного ГАГ гиалуронана, а также, по-видимому, ГС, лишённого сульфатных цепей, что наблюдается при СД в условиях хронической гипергликемии [81, 86–89]. Та же гипергликемия может стать критическим фактором в индукции внутриклеточных АФК в митохондриях клеток клубочкового эндотелия. Избыточная продукция митохондриальных АФК обуславливает нарушение нормального функционирования митохондрий и развитие эндотелиальной дисфункции, способной привести к повреждению клубочкового фильтра [44, 90, 91]. Кроме АФК деполимеризацию ГС способен вызывать и вырабатываемый эндотелиальными клетками клубочков, а также полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами оксид азота (NO). Взаимодействуя с супероксидным анионом, NO образует пероксинитрит, который, как установлено, также способен вызывать деполимеризацию ГАГ клубоч-

кового эндотелия, нарушая структуру гликокаликса [92]. Попутно заметим, что способность вызывать деполимеризацию ГАГ клубочкового эндотелия, по-видимому, присуща не только гепараназе, но и некоторым другим ферментам. В частности, этот факт был зарегистрирован при воздействии сериновых протеаз эластазы и, возможно, катепсина G, вырабатываемых полиморфноядерными лейкоцитами, что, вероятно, также вносит вклад в развитие ПУ [81]. Приведенные данные указывают на то, что изменения, возникающие в химической структуре ГАГ, особенно потеря сульфатирования, могут обеспечить более высокую чувствительность к окислительному повреждению. А это, в свою очередь, предполагает, что повреждение гликокаликса клубочкового эндотелия прежде всего под влиянием АФК играет существенную роль в клубочковых повреждениях, ассоциированных с ПУ [82]. По-видимому, действие АФК проявляется и в условиях ишемического/реперфузионного воздействия на почки. ПУ, возникающая в результате воздействия ишемии, известна давно. В экспериментах с перфузией изолированной почки воздействие ишемии/реперфузии позволило зафиксировать ПУ, которая сочеталась с потерей сульфатированного ГС. Это поддерживает идею о том, что ишемическое и реперфузионное повреждение почки вызывает ПУ посредством нарушения эндотелиального слоя [93]. В другом исследовании воздействие мягкой (15-минутной) ишемии с последующей реперфузией почек крыс *in vivo* приводило к резкому повышению проницаемости КФБ для альбумина. Важно отметить, что морфометрический анализ с помощью электронной микроскопии не выявил при этом каких-либо нарушений в подоцитах и ГБМ, указывая на наличие более тонких изменений гликокаликса эндотелиальных клеток [27]. Авторы связывают зафиксированную ПУ с образованием АФК, в результате чего происходило повреждение главным образом зарядной селективности КФБ. Не исключено, что в этих условиях повышенное образование АФК является результатом высвобождения при ишемии в кровотоке ксантинооксидазы, что и ведет к деградации ГС [94].

Сложна и запутанна роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF или VEGF-A) в развитии заболеваний, сопровождающихся ПУ. Этот фактор, объединяющий 5 членов семейства VEGF, принадлежащих к суперсемейству тромбоцитарного фактора роста (PDGF)/VEGF, в полной мере оправдывает свое сравнение с двуликим Янусом. С одной стороны, этот фактор обеспечивает стабильность эндотелия и физиологический ангиогенез, с другой стороны – играет ведущую роль в патологи-

ческом ангиогенезе и проявляет свойства провоспалительного цитокина [95]. Сегодня установлено, что в почках VEGF продуцируется в основном подоцитами, осуществляя их аутокринную регуляцию, и паракринным путем воздействует на функциональную активность ГБМ и эндотелиальных клеток. Очевидно, происходит взаимодействие представителей семейства VEGF с локализованными в эндотелии рецепторами, в основном VEGF-1 (Flt-1) и VEGF-2 (Flk-1/KDR) или их циркулирующими растворимыми аналогами. Имеющиеся пока немногочисленные сведения заставляют предположить, что: 1. Указанная система эндотелиального фактора роста играет важную роль в возникновении ПУ при ряде заболеваний и 2. По-видимому, роль этой системы во многом определяется возникновением дисбаланса во взаимоотношениях лиганда и соответствующих рецепторов [4, 28, 96, 97]. В классическом исследовании V. Eremina и соавт. [98] показали, что для нормальной деятельности КФБ необходима регуляция выработки VEGF как в ходе антенатального развития, так и в процессе функционирования зрелой почки. Так, гомозиготная делеция VEGF-A в клубочках приводила к перинатальной летальности мышей в результате исчезновения фенестр и развившегося эндотелиоза [98]. В другой работе подобные изменения, развившиеся в развитии эндотелиоза и ПУ у мышей, возникали в результате применения анти-VEGF-A антител и растворимого рецептора Flt-1, нейтрализующего, по-видимому, ангиогенную функцию VEGF-A [99]. С другой стороны, было показано, что сверх-экспрессия подоцит-специфического VEGF-A<sub>164</sub>, превалирующей изоформы VEGF-A в почке, вызывает у мышей глобальный коллапс КФБ, повреждение эндотелиальных клеток и массивную ПУ [98]. Сходные результаты были получены и на других экспериментальных моделях НС [100, 101]. В клинике измененная экспрессия VEGF-A была обнаружена у пациентов с ПЭ [46, 47, 48], ДН [19, 102–104], ФСГС [105]. При этом исчерпывающих доказательств связи ПУ при НС с экспрессией VEGF пока не представлено. Существует, например, мнение, что повышение уровня VEGF-A при ДН является ответом поврежденных гипоксией клубочков, представляя собой вторичный феномен [97]. Кроме того, довольно часто возникают противоречия между результатами, наблюдаемыми в клинике и полученными на экспериментальных моделях. Так, на моделях СД у крыс и мышей на ранних стадиях ДН, как правило, определяется рост экспрессии VEGF, а его ингибирование приводит к уменьшению ПУ и ослаблению клубочкового повреждения [106–108]. В то же

время у больных этот факт удается зафиксировать далеко не всегда. Более того, некоторыми авторами регистрируется обратная корреляция между уровнем почечной экспрессии VEGF и ПУ [109]. Не исключено, что такое разночтение обусловлено тем, что на ранних стадиях ДН в условиях моделирования на животных наблюдается развитие неангиогенеза, что проявляется увеличением экспрессии VEGF. У людей же на более поздних стадиях развития болезни уже имеет место потеря части подоцитов, что обуславливает уменьшение количества сосудов и развитие фиброза [104]. Наконец, появилось предположение о возможном нарушении баланса между экспрессией VEGF и чувствительных к нему рецепторов. Так, у детей с идиопатическим НС с помощью иммуногистохимического анализа показано, что сверхэкспрессия VEGF-C сопровождалась снижением количества рецепторов VEGFR-2, что авторы расценивают как весьма неблагоприятный прогноз течения заболевания [105].

#### *Клубочковая базальная мембрана*

Роль ГБМ в обеспечении селективной проницаемости КФБ до сих пор является дискуссионной и вызывает повышенный интерес. За последние десятилетия несколько раз возникали колебания в оценке значения ГБМ: от главного фактора, обеспечивающего процесс клубочковой проницаемости, до полного отрицания этой роли [3]. Особых возражений по поводу участия ГБМ в создании клубочковой гидравлической резистентности, т. е. препятствия току жидкости, не возникало [110]. Что же касается селективной проницаемости, дело обстоит гораздо сложнее. Например, использование в экспериментах *in vitro* инертного зонда фиколла и его отрицательно заряженного аналога фиколла сульфата не показало различий в проницаемости ГБМ, что заставило усомниться в обеспечении зарядной селективности ГБМ [111]. Возникли также сомнения и относительно участия ГБМ в процессе размерной селективности. Выяснилось, например, что утолщение ГБМ далеко не всегда увеличивает коэффициент просеивания для альбумина. И наоборот, при мембранной нефропатии, характеризующейся истонченной ГБМ, альбуминурия обычно не наблюдается [112]. И все же достижения последних 10–15 лет, касающиеся генетических исследований и выяснения роли гепарансульфата протеогликана ГБМ, заставляют вновь отнестись к базальным мембранам почечных клубочков как к существенному компоненту КФБ, влияющему на селективную белковую проницаемость.

В 1963 году M. Pierson и соавт. описали двух пациентов из одной семьи с синдромом микрокопии (врожденное уменьшение величины зрачков),

тяжелым НС и ранней терминальной почечной недостаточностью, что привело их к смерти через 2 недели после рождения [113]. Заболевание получило название Синдром Пирсона (СП). И лишь в 2004 году картирование по гомозиготности членов ряда семей, страдающих этим синдромом, позволило выявить аутомно-рецессивные мутации в LAMB2, гене, кодирующем ламинин  $\beta 2$  [114]. Сегодня известно, что степень тяжести СП определяется видом мутации и уровнем экспрессии мутированного белка: от снижения уровня до полного отсутствия ламинина-521 (LM-521) в ГБМ. Это приводит к развитию дефекта в способности ГБМ препятствовать прохождению альбумина из плазмы крови в Боуменовское пространство, а также к нарушению взаимодействия структурных элементов ГБМ с другими компонентами КФБ [115, 116]. Эти выводы были подтверждены на трансгенных мышах, лишенных LAMB2 [117, 118]. Важно подчеркнуть, что в одной из приведенных работ было показано, что отмеченные изменения у однедельных мышей возникали на фоне неизменных НО подоцитов и ЩД, что указывает на существенную роль ГБМ в обеспечении селективной проницаемости КФБ [117].

Вторым заболеванием, обусловленным генными мутациями белков ГБМ, является синдром Альпорта (СА). Это редкое генетически детерминированное заболевание возникает в результате мутаций в генах COL4A3, COL4A4 или COL4A5, которые кодируют сеть коллагена IV типа ГБМ. Заболевание чаще поражает лиц мужского пола и характеризуется появлением рецидивирующей гематурии, часто сопровождаемой нейросенсорной глухотой и расстройством зрения с последующим развитием терминальной почечной недостаточности во 2–3 десятилетиях жизни [6]. Как и при СП, тяжесть СА в значительной степени определяется видом возможной мутации и типом наследования [17]. Отмеченные выше генные мутации нарушают нормальное сообщество коллагеновой сети, вызывая вместо  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  и  $\alpha 5$  образование менее значимых  $\alpha 1$ ,  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  цепей коллагена IV типа, утолщение и расщепление ГБМ, что в конечном итоге приводит к развитию ПУ [64]. Обычно ПУ присоединяется на более поздних стадиях заболевания. Позднее появление ПУ, по мнению ряда исследователей, говорит о том, что коллаген IV типа не так важен для поддержания проницаемости КФБ [116]. И все же, эксперименты на мышинной модели СА показали, что у этих животных ГБМ является более проницаемой для ферритина, использованного в качестве индикатора, чем ГБМ здоровых мышей [119]. Это указывает на значи-

мость коллагена IV типа для функционирования ГБМ. Следует также отметить возможную причину позднего появления ПУ при СА. Не исключено, что это обусловлено тем, что раннее повышение уровня профильтрованного альбумина может маскироваться его повышенной реабсорбцией клетками проксимальных канальцев почек [116].

Нельзя не остановиться на значимости сердцевидного белка гликокаликса агрина, ковалентно связанного с сульфатированными цепями ГС и во многом определяющего заряд-зависимую проницаемость ГБМ. С одной стороны, еще в экспериментах *in vitro* было показано, что после расщепления ГС с помощью бактериальной гепариназы была зафиксирована повышенная проницаемость ГБМ для отрицательно заряженных молекул [120]. А при внутривенном введении моноклональных антител, созданных против ГС ГБМ, у крыс возникала ПУ [121]. Факт потери ГС ГБМ с последующим развитием ПУ был зарегистрирован при моделировании ряда заболеваний, сопровождающихся НС [67, 68, 122–125]. Согласно клиническим наблюдениям, достоверное уменьшение ГС ГБМ было продемонстрировано при таких протеинурических заболеваниях, как ДН, волчаночный нефрит, БМИ и МН [63, 126]. С другой стороны, стали возникать сомнения относительно первичной роли ГС в обеспечении заряд-зависимой проницаемости ГБМ. Появились наблюдения, касающиеся ранней ДН у человека и экспериментальных животных, которые показали повышение экскреции альбумина с мочой без структурных изменений в клубочковой экспрессии ГС [127]. Не было зарегистрировано альбуминурии у крыс на фоне дегградации ГС с помощью гепариназы I [128]. Наконец, было показано, что у нокаутных по подоцит-специфическому агрину мышей, не экспрессирующих ГС в ГБМ, не наблюдали изменений клубочковой проницаемости [129]. Не исключено, что снижение ГС в ГБМ при клубочковых заболеваниях может быть скорее следствием, а не причиной ПУ. Кроме того, следует отметить появившуюся недавно альтернативную версию возможной роли ГС ГБМ в патогенезе ряда протеинурических заболеваний. Выяснилось, например, что потеря ГС ГБМ может нарушить локальную регуляцию комплемента, активация которого по альтернативному пути обуславливает развитие повреждения клубочка при таких иммунокомплексных повреждениях почек, как МН и волчаночный нефрит [64,130]. Так что следует согласиться с мнением ряда исследователей, согласно которому в этом вопросе точку ставить рано, и проблема нуждается в дальнейшем изучении [63].

### *Подоциты*

Давно и справедливо считается, что нарушение структуры и функции подоцитов вносит определенный вклад в механизмы возникновения ПУ. Этому во многом способствовали достижения современной генетики. В 1998 году М. Kestila и соавт. открыли генетическую причину НС финского типа [131]. В 2007 году В.Г. Hinkes и соавт. определили, что мутации в генах *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* являются причиной 2/3 случаев НС первого года жизни [132]. Эти открытия показали необходимость тщательного генетического анализа причин возникновения значительной части случаев НС. Они позволили оценить значимость динамики цитоскелета, структурную пластичность подоцитов, функции их лизосом и митохондрий, а также процессы внутри- и межклеточного сигналинга, от чего в значительной степени зависит проницаемость КФБ. Выяснилось, что особое место занимают генные мутации белков ЩД.

### *Нефрин*

Трансмембранный белок нефрин необходим для поддержания нормальной структуры ЩД. Внутри подоцита нефрин выполняет также функцию сигнальной молекулы. Кроме того, совместно с CD2AP, другим белком ЩД, нефрин соединяется с p85 регуляторной единицей PI3K, посредством этого стимулируя АКТ-путь сигналинга, контролирующей рост, миграцию и выживание подоцитов [14, 16]. Неудивительно поэтому, что нарушения экспрессии этого белка чреваты развитием весьма серьезных проблем. Мутации гена *NPHS1*, кодирующего нефрин, были первыми генными нарушениями, определяющими возникновение НС финского типа, что явилось революционным событием в понимании этиологии такого заболевания, как врожденный ФСГС [118, 131]. Сегодня идентифицировано более 175 различных мутаций гена *NPHS1*. Финские дети имеют 2 наиболее частые мутации, определяющие более 90% случаев возникновения этого заболевания: *Fin-major* в экзоне 2 и *Fin-minor* в экзоне 26. Обе мутации ведут к образованию усеченного белка, неспособного экспрессироваться на поверхности подоцитов. Диагноз болезни ставится внутриутробно с помощью амниоцентеза на 16–18 неделях беременности. Тяжелая ПУ возникает уже в неонатальный период. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующим НС с летальным исходом в течение первых 2 лет жизни. Основным морфологическим признаком, выявляемым с помощью электронной микроскопии, является диффузное слияние НО. Кроме того, мутации *NPHS1* идентифицированы при БМИ [5, 6, 16, 17, 133,

134]. Близкие результаты были получены на экспериментальной модели НС у крыс [135–137].

#### *Пододцин*

После обнаружения гена, кодирующего этот, второй по функциональной значимости, мембранный белок (NPHS2), было идентифицировано более 115 разнообразных патологических мутаций, на долю которых приходится 45–55 % случаев семейного НС [5, 13, 16, 132, 133]. Возникновение, течение и исход заболевания в значительной мере определяются видом унаследованной мутации гена NPHS2. Чаще всего мутация этого гена вызывает аутосомно-рецессивную стероид-устойчивую форму ФСГС, а также БМИ. Заболевание протекает более мягко, чем НС финского типа с появлением ПУ через несколько месяцев, а то и лет после рождения [6]. Мутации NPHS2 нередко оказывают неблагоприятное влияние на интегративность функционирования ЩД и КФБ в целом. Так, подвергнутый мутациям пододцин может вызывать нарушение рекрутирования нефрина к плазматической мембране подоцита, что сопоставимо с недостатком нефрина в ЩД и оказывает влияние на процессы внутриклеточного сигнализирования, индуцируемые нефрином [14]. Кроме того, пододцин, являясь членом стоматинового семейства белков, локализован в липидных рафтах, представляющих собой микродомены в плазматической мембране НО подоцитов, обогащенные сфинголипидами и холестерином. Пододцин обеспечивает функциональное и морфологическое связывание этих липидных рафтов с сигнальными протеинами, такими как нефрин и Trсrb. Поэтому мутации гена NPHS2 приводят к нарушениям механосенсорной основы для регулирования актинового цитоскелета подоцитов [16, 133]. Появились сведения о сочетанных мутациях, одновременно затрагивающих гены, кодирующие несколько белков ЩД подоцитов, в том числе нефрин и пододцин, что приводит к развитию клубочковой болезни [5, 14, 139].

#### *CD2-связанный белок*

Этот адапторный скаффолд-протеин играет в подоцитах важную интегративную роль, связывая белки ЩД с белковым филаментом цитоскелета актином и актин-связывающим белком синаптоподином. Эта связь, кроме цитоскелетного ремоделирования, обуславливает процессы клеточного сигналинга через R3K, выживания и апоптоза [14, 17, 118]. На сегодняшний день у человека выявлено лишь несколько гетерозиготных и одна гомозиготная мутации гена CD2AP, обуславливающих возникновение фенотипа ФСГС [140–142]. В то же время нокаутные по CD2AP мыши погибали от почечной недостаточности в возрасте

6–7 недель, но уже к однонедельному возрасту фиксировалось увеличение размеров клубочков и гиперцеллюлярность, а электронная микроскопия показала обширное сглаживание НО подоцитов [143]. А мыши с гетерозиготной мутацией CD2AP хотя и не давали ПУ, проявили повышенную восприимчивость к повреждению иммунными комплексами и нефротоксическими антителами [140].

#### *Альфа-актинин-4*

ACTN4 представляет собой актин-связывающий белок, играющий важную роль в обеспечении целостности структуры цитоскелета подоцита и клеточной адгезии, повышенной активности ионных каналов, сигнальной трансдукции, апоптоза и выживаемости клеток [17]. Мутации ACTN4 относительно редки, обуславливая лишь около 4 % случаев ФСГС [139, 144]. До недавнего времени было известно около 10 мутаций ACTN4. Большинство из них выявлено в семьях с аутосомно-доминантной формой ФСГС, которая характеризуется медленно прогрессирующим уровнем ПУ и почечной недостаточностью [6]. Обнаруженные миссенные мутации, как правило, являются мутациями с усилением функции. Усиление активности ACTN4 приводит к увеличению связывания филаментов актина, сглаживанию НО подоцитов и развитию ФСГС. Морфологически фиксируются сегментарный склероз, пучковая адгезия отдельных клубочков, канальцевая дилатация, расщепление мезангиального матрикса, вакуолизация и слияние НО подоцитов [145, 146]. Были зарегистрированы также и мутации ACTN4 с потерей функции, вызывая картину спорадического ФСГС, БМИ и IgA-нефропатии. Кроме того, показано, что мутантные формы ACTN4 способны усиливать стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз, что усугубляет течение почечной патологии [16, 17]. Приведенные клинико-морфологические данные согласуются с рядом экспериментальных исследований. Так, у ACTN4-трансгенных мышей было обнаружено тяжелое гломерулярное заболевание с признаками ФСГС [147–149].

#### *Миозин I E*

Ген MYO1E кодирует белок, являющийся членом актин-зависимых двигательных протеинов. Его N-терминальный конец имеет актин-связывающий домен и АТФазу. Связываясь с актином подоцитов, MYO1E индуцирует гидролиз АТФ в АДФ, обеспечивая конформационное изменение, что обуславливает стимулирование движения актиновых филаментов [150]. Кроме того, посредством взаимодействия с белком ZO1 MYO1E способствует связыванию актинового цитоскелета с компонентами ЩД. Это позволяет указанному белку играть важную роль в организации актиновых филамен-

тов вдоль межклеточных контактов подоцитов [16, 150]. Не так давно были идентифицированы первые мутации гена MYO1E, ассоциированные с возникающим в детском возрасте аутосомно-рецессивным ФСГС [151]. Мутантные белки MYO1E оказались неспособны организовать полноценные межклеточные филаментные контакты, а в экспериментах *in vitro* нокдаун MYO1E вел к нарушенной адгезии подоцитов и способствовал их отслоению от ГБМ [150, 152]. Таким образом, по всей вероятности, мутации MYO1E воздействуют как на комплексную структуру актинового цитоскелета, так и на организацию межклеточных контактов, что ведет к повреждению и потере подоцитов [16].

#### *Транспортный рецептор белка катионного канала б*

Установлено, что цитоскелетная динамика и структурная пластичность подоцитов, кроме белково-липидного взаимодействия у ЩД и эндоцитоза, в значительной мере зависит от кальциевого сигнализирования. В подоцитах вход  $Ca^{2+}$  реализуется с помощью ионных каналов Trpc5 и Trpc6. Эти каналы открываются в ответ на истощение  $Ca^{2+}$  во внутриклеточных хранилищах или в ответ на стимулирующее воздействие ангиотензина II (АП) через регулирование Rho ГТФаз Rac1 и RhoA [4]. Trpc6 локализован в клеточном теле подоцитов, на основных отростках и в тесной близости к ЩД. Выяснено, что этот канал взаимодействует с нефрином и подоцином, подтверждая тесное сцепление кальциевого транспорта с белковым комплексом ЩД. Кроме того, Trpc6 обильно экспрессирован в мезангиальных клетках. При ДН контрактильная функция клеток мезангиума нарушается, что, по-видимому, обусловлено сниженным входом  $Ca^{2+}$ . Показано, что высокая глюкоза подавляет функционирование канала Trpc6, что может вносить вклад в нарушенный транспорт  $Ca^{2+}$  в мезангиальных клетках при СД [153]. Мутации Trpc6 были выявлены в семьях с аутосомно-доминантной формой ФСГС [154, 155]. Они являются активирующими мутациями и приводят к резкому увеличению входа  $Ca^{2+}$  в клетки. Последствия этого пока окончательно не выяснены. Существует лишь предположение, что усиленный вход  $Ca^{2+}$  через Trpc6 влияет на процесс механочувствительности подоцитов. Предполагается, что подоциты, сверхэкспрессирующие Trpc6, переполняются ионами  $Ca^{2+}$ , что ведет к подавлению экспрессии нефрина в ЩД и синаптоподина в цитоскелете. Кроме того, не исключено, что это обуславливает стимулирование активности RhoA, что, в свою очередь, вызывает нарушение структуры F-актина и сглаживание НО

подоцитов, обуславливает потерю подоцитов путем апоптоза или их отслоения и обеспечивает развитие ПУ [156].

#### *Фосфолипаза С эpsilon*

PLCE1 принадлежит к семейству фосфолипазы С (PLC), вовлеченному в процесс внутриклеточного сигналинга. В подоцитах PLCE1 играет существенную роль в регулировании высвобождения  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных хранилищ посредством активирующего воздействия на фосфатидил-инозитольный каскад, как и входа  $Ca^{2+}$  внутрь клетки через катионные каналы, подобные каналам Trpc [14]. В почке экспрессия PLCE1 выявлена в теле и НО подоцитов и, по-видимому, вовлечена в развитие раннего НС с быстрым прогрессированием почечной недостаточности [157]. Гистопатологические исследования показывают, что различные мутации гена PLCE1 обуславливают снижение экспрессии нефрина и морфологическую картину ФСГС или диффузного мезангиального склероза [157, 158]. Клинические наблюдения нашли подтверждение в эксперименте. В опытах с использованием аквариумной рыбки Данио рерио, классического модельного организма для исследования биологии развития, обнаружено, что нокдаун ортолога PLCE1 приводил к повышению проницаемости клубочков эмбрионов пресноводных рыб [157].

#### *Инвертированный формин-2*

INF2 относится к подсемейству актин-регулирующих белков (mDia), которые служат эффекторами для малых ГТФазных протеинов Rho. RhoA, Cdc42 и Rac1, принадлежащих к этим белкам, регулируют актиновый цитоскелет, модулируют подвижность и полярность клубочкового эпителия, клеточный цикл и транскрипцию подоцитов [13, 16]. Нормальное функционирование подоцитов в значительной степени определяется тонким балансом указанных ГТФаз. Показано, например, что избыточная активация RhoA приводит к повреждению подоцитов и вызывает у мышей почечное повреждение по типу ФСГС [159, 160]. Так что, сдерживая активность RhoA, INF2, по сути, исполняет роль тонкого настройщика системы, потеря которого разрывала актиновую сеть в культивируемых подоцитах [161]. Сегодня установлено, что мутации INF2 редко возникают спорадически и составляют 9–17% случаев семейного ФСГС [162–165].

#### *Ингибитор 1 Rho-ГТФ-диссоциации*

Этот белок (ARHGDIА) модулирует связывание ГДФ/ГТФ с Rho ГТФазами, действуя как переключатель, определяющий пропорцию связывания этих ГТФаз с неактивной (ГДФ) или активной (ГТФ)

формами циклического нуклеотида. Показано, что в культивируемых подоцитах ARHGDIА, связываясь с RhoA, Cdc42 и Ras, ингибирует клеточную миграцию. По-видимому, экспрессия мутантного белка ведет к повышению активности указанных ГТФаз [166]. Первая активирующая мутация гена ARHGDIА была идентифицирована приведенными авторами у двух младенцев одной семьи в виде стероид-резистентного НС. Таким образом, приведенные данные относительно мутаций INF2 и ARHGDIА показывают необходимость тонкой регуляции актинового цитоскелета для поддержания нормального функционирования подоцитов [13, 16].

#### Белок опухоли Вильмса

WT1 является фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке, апоптозе. Экспрессируясь в подоцитах клубочков эмбриональной почки, WT1 необходим для раннего развития почки и гонад [17]. Функция белка в зрелых подоцитах до конца не выяснена. Однако существует предположение, согласно которому сохраняется его влияние на дифференцировку этих клеток. По крайней мере обнаружено, что у мышей со сниженным уровнем WT1 снижена экспрессия генов, кодирующих нефрин и подокаликсин [16]. Мутации гена WT1 обуславливают развитие двух в значительной степени пересекающихся синдромов, характеризующихся стероид-резистентным НС: Дениса-Драша и Фрайзера. Возникновение того или иного синдрома, по-видимому, зависит от локализации мутации. Гомозиготные миссенсные мутации в экзонах 8 и 9, кодирующих домены 2 и 3 цинкового пальца, ассоциированы с синдромом Дениса-Драша, который наряду со стероид-резистентным НС и диффузным мезангиальным склерозом характеризуется гермафродитизмом и частым возникновением опухоли Вильмса. В результате описанных мутаций образуется усеченный белок, который действует как доминантный негативный супрессор обычного WT1, что и обуславливает раннее развитие синдрома [167]. Гомозиготные мутации, приводящие к развитию синдрома Фрайзера, возникают как результат сплайсинга интрона 9 и проявляются ХУ-псевдогермафродитизмом, высоким риском гонадобластомы и морфологической картиной ФСГС [6, 13, 14, 16, 17, 139, 168].

Завершая обзор, отметим, что разнообразные повреждения каждого из компонентов КФБ, приводят к нарушениям его размерной и зарядной селективной проницаемости, что обуславливает развитие ПУ при заболеваниях, сопровождающихся НС. Для эффективного воздействия и пред-

упреждения потерь белка с мочой важно определить причину, место и патофизиологические механизмы этих нарушений.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Тареева ИЕ, Полянцева ЛР. Протеинурия и нефротический синдром. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 145–150 [Tareeva IE, Polyantseva LR. Proteinurija i nefroticheskiy sindrom. V: Tareeva IE, red. *Nefrologija. Rukovodstvo dlya vrachej*. Meditsina, M., 2000; 145–150 (In Russ.)]
2. Сахаров ИВ, Сукало АВ, Черствый ЕД. Экспрессия подокаликсина в клубочках почки при нефротическом синдроме у детей. *Здравоохранение (Минск)* 2011; (3): 4–8 [Sakharov IV, Sukalo AV, Tcherstvij ED. Ekspressija podokaliksina v klubochkakh pochki pri nefroticheskom syndrome u detej. *Zdravookhranenie (Minsk)* 2011; (3): 4–8 (In Russ.)]
3. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88 (2): 451–487. Doi: 10.1152/physrev.00055.2006
4. Scott RP, Quaggin SE. The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol* 2015; 209 (2): 199–210. Doi: 10.1083/jcb.201410017
5. Петросян ЭК. Подоцит: строение и роль в развитии нефротического синдрома. *Нефрология и диализ* 2006; 8 (2): 112–121 [Petrosyan EK. Podotsit: stroenie i rol v razvitii inefroticheskogo syndroma. *Nefrologija i dializ* 2006; 8 (2): 112–121 (In Russ.)]
6. Грене ГИ, Кисс Е. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1: определение, классификация, патофизиология, генетические формы. *Нефрология* 2007; 11(2): 88–93 [Grene GI, Kiss E. Nefroticheskiy sindrom: gistopatologicheskaja differentsial'naja diagnostika. Chast 1: opredelenie, klassifikatsija, patofiziologija, geneticheskie formy. *Nefrologija* 2007; 11 (2): 88–93 (In Russ.)]
7. Серов ВВ. Функциональная морфология почек. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 145–150 [Serov VV. Funttsional'naja morfologija pochek. V: Tareeva IE, red. *Nefrologija. Rukovodstvo dlya vrachej*. Meditsina, M., 2000; 145–150 (In Russ.)]
8. Rostgaard J, Qvortrup K. Sieve plugs in fenestrae of glomerular capillaries-site of filtration barrier? *Cell Tissues Organs (Print)* 2002; 170: 132–138. Doi: 10.1159/000046186
9. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 2004; 114 (10): 1412–1414. Doi: 10.1172/JCI23577
10. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F111–F116. Doi: 10.1152/ajprenal.00173.2005
11. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 828–839. Doi: 10.1007/s10439-011-0429-8
12. Lennon R, Byron A, Humphries JD et al. Global analysis reveals the complexity of the human glomerular extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 939–951. Doi: 10.1681/ASN.2013030233
13. Мельник АА. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: генетический анализ и целевая терапия. *Почки* 2018; 7 (1): 35–49. [Mel'nik AA. Fokal'no-segmentarniy glomeruloskleroz: geneticheskij analiz i tselevaja terapiya (In Russ.)]. Doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122218
14. Lowik MM, Groenen PJ, Levtchenko EN et al. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis – a review. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1291–1304. Doi: 10.1007/s00431-009-1017-x
15. Neal CR, Muston PR, Njegovan D et al. Glomerular filtration into the subpodocyte space is highly restricted under physiological perfusion conditions. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (6): F1787–F1798. Doi: 10.1152/ajprenal.00157.2007
16. Akchurin O, Reidy KJ. Genetic causes of proteinuria and nephritic syndrome: Impact on podocyte pathobiology. *Pediatr Nephrol* 2014, Published online: 02 March 2014. Doi: 10.1007/s00467-014-2753-3
17. Жагожин ЕЖ. Генетически-детерминированные формы фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Медицина и экология 2016; (1): 24–31 [Zhangozhin EZh. Geneticheski-determinirovannye formy fokal'no-segmentarnogo glomeruloskleroza. *Meditsina i ekologija* 2016; (1): 24–31 (In Russ.)]

18. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Sem Nephrol* 2003; 23 (2): 117–134. Doi: 10.1053/snep.2003.50012

19. Бобкова ИН, Козловская ЛВ, Цыгин АН, Шилов ЕМ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фокально-сегментарного гломерулосклероза. *Нефрология* 2015; 19 (1): 78–85. [Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Tsygin AN, Shilov EM. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologija* 2015; 19 (1): 78–85. (In Russ.)]

20. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a new working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2): 368–382

21. Stoes ES, Joles JA, Chang PC et al. Impaired endothelial function in patients with nephrotic range proteinuria. *Kidney Int* 1995; 48 (2): 544–550

22. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another prospective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res* 2010; 2: 14. Doi: 10.1186/2040-2384-2-14

23. Satchell SC, Braet F. Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296 (5): F947–F956. Doi: 10.1152/ajprenal.90601.2008

24. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454 (3): 345–359. Doi: 10.1007/s00424-007-0212-8

25. Garsen M, Rops AZWMM, Rabelink TJ et al. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 49–55. Doi: 10.1093/ndt/gfth10

26. Hjalmarsson C, Johansson BR, Haraldsson B. Electron microscopic evaluation of the endothelial surface layer of glomerular capillaries. *Microvasc Res* 2004; 67: 9–17. Doi: 10.1016/j.mvr.2003.10.001

27. Andersson M, Nilsson U, Hjalmarsson C et al. Mild renal ischemia-reperfusion reduces charge and size selectivity of the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1802–F1809. Doi: 10.1152/ajprenal.00152.2006

28. Galvis-Ramirez MF, Quintana-Castillo JC, Bueno-Sanchez JC. Novel insights into the role of glycans in the pathophysiology of glomerular endotheliosis in preeclampsia. *Front Physiol* 2018; 9: Article 1470. 10.3389/fphys.2018.01470

29. Gelberg H, Healy L, Whiteley H et al. In vivo enzymatic removal of alpha 2-->6-linked sialic acid from the glomerular filtration barrier results in podocyte charge alteration and glomerular injury. *Lab Invest* 1996; 74 (5): 907–920

30. Jeansson M, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the mouse after exposure to glucosaminoglycan-degrading enzymes. *Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1756–1765

31. Meuwese MC, Broekhuizen LN, Kuikhoven M et al. Endothelial surface layer degradation by chronic hyaluronidase infusion induces proteinuria in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* 2010; 5 (12): e14262. Doi: 10.1371/journal.pone.0014262

32. Dane MJ, van den Berg BM, Avramut MC et al. Glomerular endothelial surface layer acts as a barrier against albumin filtration. *Am J Pathol* 2013; 182 (5): 1532–1540. Doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.049

33. Jeansson B, Bjorck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 114–122. Doi: 10.1681/ASN.2007111205

34. Friden V, Oveland E, Tenstad O et al. The glomerular endothelial cell coat is essential for glomerular filtration. *Kidney Int* 2011; 79 (12): 1322–1330. Doi: 10.1038/ki.2011.58

35. Salmon AH, Ferguson JK, Burford JL et al. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1339–1350. Doi: 10.1681/ASN.2012010017

36. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol* 2012; 226 (4): 562–574. Doi: 10.1002/path.3964

37. Kuwabara A, Satoh M, Tomita N et al. Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is

implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. *Diabetologia* 2010; 53 (9): 2056–2065. Doi: 10.1007/s00125-010-1810-0

38. Haraldsson B, Nystrom J. The glomerular endothelium: new insights on function and structure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (3): 258–263. Doi: 10.1097/MNH.0b013e3283522e7a

39. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (4): 1127–1132

40. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of superoxide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2646–2655. Doi: 10.1007/s00125-010-1910-x

41. Singh A, Friden V, Dasgupta I et al. High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300 (1): F40–F48. Doi: 10.1152/ajprenal.00103.2010

42. Toyoda M, Najafian B, Kim Y et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes* 2007; 56 (8): 2155–2160. Doi: 10.2337/db07-0019

43. Persson F, Rossing P, Hoving P et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (IRMA2) study. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68 (8): 731–738. Doi: 10.1080/00365510802187226

44. Daehn LS. Glomerular endothelial cell stress and cross-talk with podocyte in early diabetic kidney disease. *Front Med* 2018; 5: Article 76, published 23 March 2018. Doi: 10.3389/fmed.2018.00076

45. Ogino S. An electron microscopic study of the glomerular alterations of pure-preeclampsia. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41(4): 413–429

46. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350 (7): 672–683. Doi: 10.1056/NEJMoa031884

47. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* 2005; 67 (6): 2101–2113. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x

48. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res* 2005; 57 (5 Pt2): 1R–7R. Doi: 10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7

49. Levine RJ, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355 (10): 992–1005. Doi: 10.1056/NEJMoa055352

50. Moran P, Baylis PH, Lindhelma MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 648–652. Doi: 10.1097/01ASN.000000051724.66235.E0

51. Lafayette RA, Druzin M, Sibley R et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int* 1998; 54 (4): 1240–1249. Doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00097.x

52. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110: 831–836. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2003.02162.x

53. Naicker T, Randeree IG, Moodley J et al. Correlation between histological changes and loss of anionic charge of the glomerular basement membrane in early-onset pre-eclampsia. *Nephron* 1997; 75: 201–207. Doi: 10.1159/000189532

54. Taneda S, Honda K, Ohno M et al. Podocyte and endothelial injury in focal segmental glomerulosclerosis: an ultrastructural analysis. *Virchows Arch* 2015; 467: 449–458. Doi: 10.1007/s00428-015-1821-9

55. Leontini M. Mesangiolytic. *HIPPOKRATIA* 2003; 7: 147–151

56. Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Biomarkers of endothelial injury in local segmental glomerulosclerotic nephrosis. *Ren Fail* 2005; 27 (4): 393–395

57. Zhang Q, Zeng C, Fu Y et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17 (4): 338–345. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01575.x

58. Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczaker D et al. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2008; 28 (2): 197–202. Doi: 10.1159/000110088

59. Shouman M, Abdallah N, Tablawy El N, Rashed L. Bio-

chemical markers of endothelial dysfunction in pediatric nephrotic syndrome. *Arch Med Sci* 2009; 5: 415–421

60. Kitamura H, Shimizu A, Masuda Y et al. Apoptosis in glomerular endothelial cells during the development of glomerulosclerosis in the remnant-kidney model. *Exp Nephrol* 1998; 6 (4): 328–336

61. Song YR, You SJ, Lee YM et al. Activation of hypoxia-inducible factor attenuates renal injury in rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (1): 77–85. Doi: 10.1093/ndt/gfp454

62. Daehn I, Casalena G, Zhang T et al. Endothelial mitochondrial oxidative stress determines podocyte depletion in segmental glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2014; 124 (4): 1608–1621. Doi: 10.1172/JCI71195

63. van den Hoven MJ, Rops AL, Vlodyavsky I et al. Heparanase in glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 72 (5): 543–548. Doi: 10.1038/sj.ki.5002337

64. Borza DB. Glomerular basement membrane heparan sulfate in health and disease: a regulator of local complement activation. *Matrix Biol* 2017; 57–58: 299–310. Doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.002

65. Goldsmidt O, Zcharia E, Cohen M et al. Heparanase mediates cell adhesion independent of its enzymatic activity. *FASEB J* 2003; 17 (9): 1015–1025. Doi: 10.1096/fj.02-0773com

66. Levidiotis V, Kanellis J, Ierino FL et al. Increased expression of heparanase in puromycin aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60 (4): 1287–1296. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00934.x

67. van Bruggen MC, Kramers K, Hylkema MN et al. Decrease of heparan sulfate staining in the glomerular basement membrane in murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1995; 146 (3): 753–763

68. Levidiotis V, Freeman C, Tikellis C et al. Heparanase is involved in the pathogenesis of proteinuria as a result of glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (1): 68–78. Doi: 10.1097/01.ASN.0000103229.25389.40

69. Kramer A, van den Hoven M, Rops A et al. Induction of glomerular heparanase expression in rats with adriamycin nephropathy is regulated by reactive oxygen species and the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2513–2520. Doi: 10.1681/ASN.2006020184

70. van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 79 (12): 2100–2108. Doi: 10.1038/sj.ki.5001985

71. Rops AL, van den Hoven MJ, Bakker MA et al. Expression of glomerular heparan sulphate domains in murine and human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (7): 1891–1902. Doi: 10.1093/ndt/gfm194

72. Garsen M, Rops AL, Dijkman H et al. Cathepsin L is crucial for the development of early experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2016; 90 (5): 1012–1022. Doi: 10.1016/j.kint.2016.06.035

73. Gil N, Goldberg R, Neuman T et al. Heparanase is essential for the development of diabetic nephropathy in mice. *Diabetes* 2012; 61 (1): 208–216. Doi: 10.2337/db11-1024

74. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Rops AL et al. Aberrant heparan sulfate profile in the human diabetic kidney offers new clues for therapeutic glycomimetics. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (2): 250–261. Doi: 10.1053/j.ajkd.2006.05.003

75. Wijnhoven TJ, van den Hoven MJ, Ding H et al. Heparanase induces a different loss of heparan sulphate domains in overt diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2008; 51 (2): 372–382. Doi: 10.1007/s00125-007-0879-6

76. Holt RC, Webb NJ, Ralph S et al. Heparanase activity is dysregulated in children with steroid-sensitive nephritic syndrome. *Kidney Int* 2005; 67 (1): 122–129. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00062.x

77. Rops AL, van den Hoven MJ, Veldman BA et al. Urinary heparanase activity in patients with type 1 and 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (7): 2853–2861. Doi: 10.1093/ndt/gfr732

78. Singh A, Satchell SC, Neal CR et al. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (11): 2885–2893. Doi: 10.1681/ASN.2007010119

79. Jn H, Zhou S. The functions of heparanase in human diseases. *Mini Rev Med Chem* 2007; 17:541–548. Doi: 10.2174/1389557516666161101143643

80. Levidiotis V, Freeman C, Punler M et al. A synthetic heparanase inhibitor reduces proteinuria in passive Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (11): 2882–2892. Doi: 10.1097/01.ASN.0000142426.55612.6D

81. Raats CJL, van den Born J, Berden JHM. Glomerular heparan

sulfate alterations: Mechanisms and relevance for proteinuria. *Kidney Int* 2000; 57 (2): 385–400. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00858.x

82. Singh A, Ramnath RD, Foster RR et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55852. Doi: 10.1371/journal.pone.0055852

83. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57 (6): 1446–1454. Doi: 10.2337/db08-0057

84. Raats CJL, Bakker MAH, van den Born J, Berden JHM. Hydroxyl radicals depolymerize glomerular heparin sulfate *in vitro* and in experimental nephritic syndrome. *J Biol Chem* 1997; 272 (42): 26734–26741

85. Rops AL, van der Vlag, Jensen JF et al. Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation. *Kidney Int* 2004; 65 (3): 768–785. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00451.x

86. Klebanoff SJ, Kinsella MG, Wight TN. Degradation of endothelial cell matrix heparan sulfate proteoglycan by elastase and the myeloperoxidase-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-chloride system. *Am J Pathol* 1993; 143 (3): 907–917

87. Panasyuk K, Frati E, Ribault D, Mitrovic D. Effect of reactive oxygen species on the biosynthesis and structure of newly synthesized proteoglycans. *Free Radic Biol Med* 1994; 16 (2): 157–167

88. Moseley R, Waddington R, Evans P et al. The chemical modification of glycosaminoglycan structure by oxygen-derived species *in vitro*. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1244 (2–3): 245–252

89. Edge AS, Spiro RG. A specific structural alteration in the heparin sulphate of human glomerular basement membrane in diabetes. *Diabetologia* 2000; 43 (8): 1056–1059. Doi: 10.1007/s001250051489

90. Lowik MM, Hol FA, Steenbergen EJ et al. Mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (2): 336–341. Doi: 10.1093/ndt/gfh546

91. Wang W, Wang Y, Long J et al. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells. *Cell Metab* 2012; 15 (2): 186–200. Doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.009

92. Li M, Rosenfeld L, Vilar RE, Cowman MK. Degradation of hyaluronan by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys* 1997; 341 (2): 245–250. Doi: 10.1006/abbi.1997.9970

93. Vassilou P, Tay M, Comper WD. Partial ischemia and proteinuria during isolated kidney perfusion is accompanied by the release of vascular [<sup>35</sup>S] heparin sulfate. *Biochem Int* 1989; 19 (6): 1241–1251

94. Tan S, Yokoyama Y, Dickens E et al. Xanthine oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock. *Free Radic Biol Med* 1993; 15 (4): 407–414

95. Гавриленко ТИ, Рыжкова НА, Пархоменко АН. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал* 2011; (4): 87–95 [Gavriilenko TI, Rizhkova NA, Parkhomenko AN. Sosudistyj endotelisl'niy factor rosta v klinike vnutrennikh zabolevanij i ego patogeneticheskoe znachenie. *Ukrainskij kardiologichnij zhurnal* 2011; (4): 87–95 (In Russ.)]

96. Жариков АЮ, Щекочихина РО. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. *Бюлл мед науки* 2018; (2): 24–31 [Zharikov AY, Schekochikhina RO. Diabeticheskaja nefropatija. Sovremennyj vzglyad na problemu. *Byullmed nauki* 2018; (2): 24–31 (In Russ.)]

97. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF-A signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007; 106: 32–37. Doi: 10.1159/000101798

98. Eremina V, Sood M, Haigh J et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111 (5): 707–716. Doi: 10.1172/JCI17423

99. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003; 278 (15): 12605–12608. Doi: 10.1074/jbc.C300012200

100. Veron D, Reidy K, Marlier A et al. Induction of podocyte VEGF<sub>164</sub> overexpression at different stages of development causes congenital nephrosis or steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J*

- Pathol* 2010; 177 (5): 2225–2233. Doi: 10.2353/ajpath.2010.091146
101. Veron D, Reidy KJ, Bertuccio C et al. Overexpression of VEGF-A in podocytes of adult mice causes glomerular disease. *Kidney Int* 2010; 77 (11): 989–999. Doi: 10.1038/ki.2010.64
102. Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with Type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med* 2000; 17 (9): 650–656
103. Hoving P, Tarnow L, Oestergaard PB, Parving HH. Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 75: S56–S61
104. Fu J, Lee K, Chuang PY et al. Glomerular endothelial cell injury and cross talk in diabetic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 308 (4): F287–F297. Doi: 10.1152/ajprenal.00533.2014
105. Ostalska-Nowicka D, Malinska A, Zabel M et al. Nephrotic syndrome unfavorable course correlates with downregulation of podocyte vascular endothelial growth factor receptor (VEGF)-2. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49 (5): 472–478. Doi: 10.5603/FHC.2011.0067
106. de Vriese AS, Tilton RG, Elger M et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (5): 993–1000
107. Cha DR, Kang YS, Han SY et al. Vascular endothelial growth factor is increased during early stage of diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *J Endocrinol* 2004; 183 (1): 183–194. Doi: 10.1677/joe.1.05647
108. Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A et al. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (11): 3093–3104. Doi: 10.1681/ASN.2006010064
109. Lindenmeyer MT, Kretzler M, Boicherot A et al. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in human diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (6): 1765–1776. Doi: 10.1681/ASN.2006121304
110. Daniels BS, Hauser EB, Deen WM, Hostetter TH. Glomerular basement membrane: *in vitro* studies of water and protein permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 1992; 262 (6 Pt2): F919–F926. Doi: 10.1152/ajprenal.1992.262.6.F919
111. Bolton GR, Deen WM, Daniels BS. Assessment of the charge selectivity of glomerular basement membrane using Ficoll sulfate. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 274 (5): F889–F896. Doi: 10.1152/ajprenal.1998.274.5.F889
112. Saritas T, Kuppe C, Moeller M. Progress and controversies in unraveling the glomerular filtration mechanism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24 (3): 208–216. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000116
113. Pierson M, Cordier J, Hervouet F, Rauber G. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney. *J Genet Hum* 1963; 12: 184–213
114. Zenker M, Aigner T, Wender O et al. Human laminin beta 2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (21): 2625–2632. Doi: 10.1093/hmg/ddh284
115. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V et al. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorder. *Kidney Int* 2006; 70 (6): 1008–1012. Doi: 10.1038/sj.ki.5001679
116. Suh JH, Miner JH. The glomerular basement membranes as a barrier to albumin. *Nat Rev Nephrol* 2014; 9 (8): 470–477
117. Jarad G, Cunningham J, Shaw AS, Miner JH. Proteinuria precedes podocyte abnormalities in *Lamb2*<sup>-/-</sup> mice, implicating the glomerular basement membrane as an albumin barrier. *J Clin Invest* 2006; 116 (8): 2272–2279. Doi: 10.1172/JCI28414
118. Chen YM, Liapis H. Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. *BMC Nephrology* 2015; 16 (101): 1–10. Doi: 10.1186/s12882-015-0090-9
119. Abrahamson DR, Isom K, Roach E et al. Laminin compensation in collagen alpha 3(IV) knockout (Alport) glomeruli contributes to permeability defects. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2465–2472. Doi: 10.1681/ASN.2007030328
120. Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980; 86 (2): 688–693
121. Van den Born J, van den Heuvel LP, Bakker MA et al. A monoclonal antibody against GBM heparan sulfate induces an acute selective proteinuria in rats. *Kidney Int* 1992; 41 (1): 115–123
122. Raats CJ, Luca ME, Bakker MA et al. Reduction in glomerular heparan sulfate correlates with complement deposition and albuminuria in active Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (8): 1689–1699
123. Lauer ME, Hascall VC, Wang A. Heparan sulfate analysis from diabetic rat glomeruli. *J Biol Chem* 2007; 282 (2): 843–852. Doi: 10.1074/jbc.M6088232200
124. An X, Zhang L, Yuan Y et al. Hyperoside pre-treatment prevents glomerular basement membrane damage in diabetic nephropathy by inhibiting podocyte heparanase expression. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 6413. Doi: 10.1038/s41598-017-06844-2
125. Luo W, Oлару F, Miner JH et al. Alternative pathway is essential for glomerular complement activation and proteinuria in a mouse model of membranous nephropathy. *Front Immun* 2018; 9: 1433. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01433
126. Kim HJ, Hong YH, Kim YJ et al. Anti-heparan sulfate proteoglycans in lupus nephritis. *Lupus* 2016; 0: 1–10
127. van den Born J, Pisa B, Bakker MA et al. No change in glomerular heparan sulfate structure in early human and experimental diabetic nephropathy. *J Biol Chem* 2006; 281 (40): 29606–29613. Doi: 10.1074/jbc.M601552200
128. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Wismans RG et al. *In vivo* degradation of heparin sulfates in the glomerular basement membrane does not result in proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (3): 823–832. Doi: 10.1681/ASN.2006070692
129. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J et al. Disruption on glomerular basement membrane charge through podocyte-specific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol* 2007; 171 (1): 139–152. Doi: 10.2353/ajpath.2007.061116
130. Бобкова ИН, Кажуруева ПА, Ставровакая ЕВ, Филатова ЕЕ. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. *Альманах клин мед* 2017; 45 (7): 553–564. Doi: 10.18786/2017-0505-2017-45-7-553-564 [Bobkova IN, Kakhshurueva PA, Stavrovskaja EV, Filatova E E. Evolyutsiya v ponimaniy patogeneza idiopatcheskoj membranoznoj nefropatii: ot eksperimental'nykh modelej k klinike. *Al'manakh klin med* 2017; 45 (7): 553–564. Doi: 10.18786/2017-0505-2017-45-7-553-564 (In Russ.)]
131. Kestila M, Morita T, Mannikko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1 (4): 575–582
132. Binczak-Kuleta A, Rubik J, Litwin M et al. Retrospective mutational analysis of NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2 in children with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis – a single-centre experience. *Bosn J Basic Med Sci* 2014; 14 (2): 89–93. Doi: 10.17305/bjbm.2014.2270
133. Морозов СЛ, Длин ВВ, Садыков АР и др. Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62 (4): 19–24. doc. 10.21508/1027-4065-2017-62-4-19-24 [Morozov SL, Dlin VV, Sadykov AR i dr. Mekhanizmy rezistentnosti k immunosupressivnoj terapii u patsientov s nefroticheskim sindromom. *Ros vestn perinatal i pediater* 2017; 62 (4): 19–24. doc. 10.21508/1027-4065-2017-62-4-19-24 (In Russ.)]
134. Ranganathan S. Pathology of podocytopathies causing nephrotic syndrome in children. *Front Pediatr* 2016; 4: 32. Doi: 10.3389/fped.2016.00032
135. Kawachi H, Koike H, Kurihara H et al. Cloning of rat nephrin: expression in developing glomeruli and in proteinuric states. *Kidney Int* 2000; 57 (5): 1949–1961. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00044.x
136. Luimula P, Ahola H, Wang SX et al. Nephrin in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 2000; 58 (4): 1461–1468. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00308.x
137. Yuan H, Takeuchi E, Taylor GA et al. Nephrin dissociates from actin, and its expression is reduced in early experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (4): 946–956.
138. Наушбаева АЕ, Абеуова БА, Чингаева ГН и др. Генетически обусловленные варианты стероидрезистентного нефротического синдрома. *Вестн КАЗНМУ* 2012; (2): 214–215

[Naushbaeva AE, Abeuova BA, Chingaeva GN i dr. Genetichesky obuslovlennyye varianty steroidrezistentnogo nefroticheskogo sindroma. *Vestn KAZNMU* 2012; (2): 214–215 (In Russ.)].

139. Игнатова МС, Длин ВВ. Невротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62 (6): 29–44. Doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44 [Ignatova MS, Dlin VV. Nefroticheskij syndrom: proshloe, nas-toytschee i buduschee. *Ros vest nperinatol i pediater* 2017; 62 (6): 29–44. Doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44 (In Russ.)].

140. Kim JM, Wu H, Green G et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003; 300 (5623): 1298–1300. Doi: 10.1126/science.1081068

141. Lowik MM, Groenen PJ, Pronk I et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int* 2007; 72 (10): 1198–1203. Doi: 10.1038/sj.ki.5002469

142. Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E et al. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (6): 1858–1864. Doi: 10.1093/ndt/gfn712

143. Shih NY, Li J, Karpitskii V et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999; 286: (5438): 312–315

144. Weins A, Kenlan P, Herbert S et al. Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (12): 3694–3701. Doi: 10.1681/ASN.2005070706

145. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24 (3): 251–256. Doi: 10.1038/73456

146. Frishberg Y, Rinat Ch, Feinstein S et al. Mutated podocin manifesting as CMV-associated congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (3): 273–275. Doi: 10.1007/s00467-003-1079-3

147. Smoyer WE, Mundel P, Gupta A, Welsh MJ. Podocyte alpha-actinin induction precedes foot process effacement in experimental nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1997; 273 (1 Pt2): F150–F157. Doi: 10.1152/ajprenal.1997.273.1.F150

148. Michaud JL, Lemieux LI, Dube M et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (5): 1200–1211.

149. Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Glomerular epithelial cell injury associated with mutant alpha-actinin-4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297 (4): F987–F995. Doi: 10.1152/ajprenal.00055.2009

150. Bi J, Chase SE, Pellenz CD et al. Myosin 1e is a component of the glomerular slit diaphragm complex that regulates actin reorganization during cell-cell contact formation in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305 (4): F532–F544. Doi: 10.1152/ajprenal.00223.2013

151. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365 (4): 295–306. Doi: 10.1056/NEJMoa1101273

152. Mao J, Wang D, Matalena P et al. Myo1e impairment results in actin reorganization, podocyte dysfunction, and proteinuria in zebrafish and cultured podocytes. *PLoS One* 2013; 8 (8): e72750. Doi: 10.1371/journal.pone.0072750

153. Graham S, Ding M, Sours-Brothers S et al. Down-regulation of TRPC6 protein expression by high glucose, a possible mechanism for the impaired Ca<sup>2+</sup> signaling in glomerular mesangial cells in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (4): F1381–F1390. Doi: 10.1152/ajprenal.00185.2007

154. Reiser J, Polu KR, Moller CC et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005; 37 (7): 739–744. Doi: 10.1038/ng1592

155. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308 (5729): 1801–1804. Doi: 10.1126/science.1106215

156. Jiang L, Ding J, Tsai H et al. Over-expressing transient receptor potential cation channel 6 in podocytes induces cytoskeleton rearrangement through increases of intracellular Ca<sup>2+</sup> and RhoA activation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011; 236 (2): 184–193. Doi: 10.1258/ebm.2010.010237

157. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome

variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38 (12): 1397–1405. Doi: 10.1038/ng1918

158. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1291–1297. Doi: 10.1093/ndt/gfm759

159. Zhu L, Jiang R, Aoudjit L et al. Activation of RhoA in podocytes induces focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (9): 1621–1630. Doi: 10.1681/ASN.2010111146

160. Blattner SM, Hodgins JB, Nishio M et al. Divergent functions of the Rho GTPases Rac1 and Cdc42 in podocyte injury. *Kidney Int* 2013; 84 (5): 920–930. Doi: 10.1038/ki.2013.175

161. Sun H, Schlondorff J, Higgs HN, Pollak MR. Inverted formin 2 regulates actin dynamics by antagonizing Rho/diaphanous-related formin signaling. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (6): 917–929. Doi: 10.1681/ASN.2012080834

162. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010; 42 (1): 72–76. Doi: 10.1038/ng.505

163. Boyer O, Benoit G, Gribouval O et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (2): 239–245. Doi: 10.1681/ASN.2010050518

164. Barua M, Brown EJ, Charoonratana VT et al. Mutations in the INF2 gene account for a significant proportion of familial but not sporadic focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013; 83 (2): 316–322. Doi: 10.1038/ki.2012.349

165. Gbadegesin RA, Lavin PJ, Hall G et al. Inverted formin 2 mutations with variable expression in patients with sporadic and hereditary focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2012; 81 (1): 94–99. Doi: 10.1038/ki.2011.297

166. Gee HY, Saisawat P, Ashraf S et al. ARHGDI2 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest* 2013; 123 (8): 3243–3253. Doi: 10.1172/JCI69134

167. Patek CE, Little MH, Fleming S et al. A zinc finger truncation of murine WT1 results in the characteristic urogenital abnormalities of Denys-Drash syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (6): 2931–2936

168. Pollak MR. Familial FSGS. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21 (5): 422–425. Doi: 10.1053/j.ackd.2014.06.001

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук  
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Prof. Yakov F. Zverev MD, DMedSci  
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук  
656038, Россия, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 49. Барнаульский юридический институт, кафедра криминалистики, Тел.: 8 (3852) 379-163, E-mail: zveranna@mail.ru ORCID: 0000-0002-5889-7071  
Anna Ya. Rykunova MD, PhD  
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Chkalov st., 49. Barnaul Law Institute, Department of Criminology. Phone: 8(3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru ORCID: 0000-0002-5889-7071

Поступила в редакцию: 22.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 22.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019

© Н.Н. Смирнова, О.В. Галкина, В.П. Новикова, Н.Э. Прокопьева, 2019  
УДК 616.61-001-02-053.2

*Н.Н. Смирнова<sup>1</sup>, О.В. Галкина<sup>2,\*</sup>, В.П. Новикова<sup>3,4</sup>, Н.Э. Прокопьева<sup>4</sup>*

## СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИИ

<sup>1</sup>Кафедра педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup> лаборатория биохимического гомеостаза, научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <sup>3</sup> кафедра детских болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова; Санкт-Петербург, Россия, <sup>4</sup> лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

Острое повреждение почек (ОПП) в отличие от острой почечной недостаточности является более широким понятием. Даже незначительные изменения экскреторной функции почек оказывают существенное влияние на работу всего организма. Возникновение ОПП увеличивает риск летального исхода, сроки госпитализации и стоимость лечения любой патологии. Цель данного обзора литературы – проанализировать возможности использования ряда маркеров в ранней диагностике различных вариантов ОПП в педиатрии. В обзор включены наиболее изученные и применимые в педиатрической практике маркеры: интерлейкин-18, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек-1 (kim-1), цистатин С.

**Ключевые слова:** интерлейкин-18, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек (kim-1), острое повреждение почек, цистатин С

*N.N. Smirnowa<sup>1</sup>, O.V. Galkina<sup>2,\*</sup>, V.P. Novikova<sup>3,4</sup>, N.E. Prokopyeva<sup>3</sup>*

## MODERN BIOMARKERS OF RENAL DAMAGE IN PEDIATRICS

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, <sup>2</sup> Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, <sup>3</sup> Department of Children's Diseases, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University; Saint-Petersburg, Russia, <sup>4</sup> Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI), in contrast to acute renal failure, is a broader concept. Even minor changes in the excretory function of the kidneys have a significant impact on the work of the whole organism. The occurrence of AKI increases the risk of death, the length of hospitalization and the cost of treating any pathology. The purpose of this literature review is to analyze the possibilities of using a number of markers in the early diagnosis of various types of AKI in pediatrics. The review includes the most studied and applicable markers in pediatric practice – interleukin-18, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), kidney damage molecule-1 (KIM-1), cystatin C.

**Keywords:** acute renal injury, biomarker, interleukin-18, kidney injury molecule-1 (KIM-1), cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Для цитирования: Смирнова Н.Н., Галкина О.В.\*, Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. Нефрология 2019; 23(4): 112-118. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118

For citation: Smirnowa N.N., Galkina O.V.\*, Novikova V.P., Prokopyeva N.E. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 112-118 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118

### ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) – это комплексное, быстро прогрессирующее (менее 7 суток) и потенциально обратимое состояние, сопровождающееся снижением экскреторной функции почек, изменением биохимического состава крови, а также снижением объема диуреза и/или тем и другим. ОПП в настоящее время рассматривается как клинический синдром. Чаще всего он осложняет течение заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), а наиболее тяжелые его формы

сопровождает сепсис, повышая вероятность летального исхода [1–5]. Причины ОПП включают в себе 3 основные группы, которые считаются основой патогенетической классификации: преренальные, ренальные и постренальные. Механизмы развития ОПП при повреждении разных сегментов нефрона могут в значительной степени сочетаться, в связи с чем может быть трудно провести четкую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП [2].

### Современные подходы к диагностике острого почечного повреждения

Независимо от этиологии и патогенеза ОПП, определяются общие звенья формирования повреждения почечной ткани, ведущим из которых

\* Галкина О.В. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, Тел.: +7(812)338-69-31, E-mail: ovgalkina@mail.ru

считается развитие воспаления. Повреждающий фактор (ишемия, нефротоксичные агенты и прочие) стимулирует выработку эндотелиоцитами и клетками тубулярного эпителия медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов), в связи с чем лейкоциты перемещаются в очаг поражения и, выделяя медиаторы воспаления, усугубляют поражение почечной ткани, нарушая структуру цитоскелета клеток эпителия канальцев, которые подвергаются сдвиганию с последующим некрозом или апоптозом. Основной причиной снижения СКФ служит обструкция канальцев клетками, белковыми и клеточными цилиндрами, а также вазоконстрикция капилляров [4–6]. По своему определению биомаркер является не обязательно участником, но свидетелем патологического процесса [7], который должен отражать течение патогенетических этапов развития ОПП [4, 8, 9].

Биомаркеры острого повреждения почек должны удовлетворять следующим требованиям [8, 10, 11]:

1. обладать способностью к топической диагностике поврежденного сегмента нефрона (клубочек, проксимальный или дистальный каналец, интерстиций, сосуды);
2. нести информацию о причинах, характере и длительности повреждения почек (ОПП, ХБП), трансформации ОПП в ХБП;
3. обладать высокой специфичностью и чувствительностью в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов ОПП;
4. иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов ОПП: развития терминальной почечной недостаточности, потребности в заместительной почечной терапии и т.д.;
5. предоставлять возможность динамического контроля эффективности проводимой терапии.

В настоящее время «идеальный» для всех клинических ситуаций маркер ОПП подобрать невозможно, но аналитические свойства ряда веществ, уже используемых в этом качестве, позволяют судить о большинстве патологических процессов в почках [9, 11, 12].

Почки – один из главных органов, участвующих в развитии нейрогуморальной и иммунной патологии. Они играют главную роль в процессах очищения, в гомеостазе жидкости, электролитов и кислотно-основном балансе. ОПП – одна из основных причин летальности в группе больных с критически тяжелой патологией. Однако, несмотря на первичное поражение почек, на первый план в клинической картине выступают симптомы со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Концепция субклинического ОПП под-

черкивает, что при отсутствии клинических проявлений тубулярные повреждения имеют место и повышают риск прогрессирования дисфункции почек [13]. Последнее практическое руководство KDIGO предлагает новую концепцию, названную «Острая болезнь почек», чтобы подчеркнуть необходимость наблюдения за пациентами, пережившими эпизод ОПП [14].

Эпителий почечных канальцев – основная локализация воспалительного процесса [15]. При ОПП повреждение и гибель клеток сопровождаются выбросом циркулирующих медиаторов локального и системного воспалительно-оксидативного стресса различными механизмами, включая эпигенетические процессы. На моделях животных почка отвечает экспрессией IL-1 $\beta$ , vascular cell adhesion molecule-1, and TGF- $\beta$  в сочетании с клеточной инфильтрацией в почках и на заключительной стадии периваскулярным, перигломерулярным и перитубулярным фиброзом с увеличением содержания маркеров коллагенообразования [16]. Активация РААС может вносить свой вклад в ренальный фиброз путем подавления цитопротекторной функции белка Клото. Белок Клото экспрессируется главным образом в почечных дистальных извитых канальцах [17, 18]. Многофункциональный белок Клото регулирует фосфорно-кальциевый метаболизм и идентифицирован как значимая молекула в процессе старения. Его цитопротекторная роль изучена при ХБП и ремоделировании сердца. Белок Клото признан одним из нескольких объединяющих механизмов при кардио-пульмоно-ренальном синдроме. В экспериментальных моделях он оказывает антиоксидативное [19, 20] и антифиброзное [21] действие путем подавления сосудистого эндотелиального фактора роста и повышения экспрессии профиброзного TGF- $\beta$ 1Smad/3 в клетках эпителия легких. Таким образом, почечные тубулярные клетки и ренальные фибробласты могут быть первичными клетками при прогрессировании ХБП, усугубляющими кардиоваскулярную и легочную патологию. В соответствии с концепцией субклинического ОПП ранние патологические изменения могут иметь место без очевидных клинических признаков благодаря высокой способности почек к адаптации, но они соответствуют медленно прогрессирующему дегенеративному процессу. Как только пройден порог адаптации, прогрессирование ХБП идет быстро. Общепринято, что все первичные причины ХБП реализуются по общему патогенезу и сводятся к фиброзу. *Альбуминурия* – суррогатный маркер прогрессирования ХБП и отражает эндотелиальную дисфунк-

цию. Даже небольшое увеличение альбуминурии связано с хронической патологией легких [22], ремоделированием правого и левого желудочков и патологической реакцией сердечно-сосудистой системы [23].

Важным признаком ОПП является снижение гломерулярной фильтрации (ГФ). Содержание сывороточного креатинина (СК), элиминирующегося из крови в основном ГФ, увеличивается при ОПП и до сих пор служит основным диагностическим тестом данного клинического синдрома. Однако уровень сывороточного креатинина является «не идеальным» маркером ввиду своей низкой специфичности (зависит не только от состояния почек, но и от возраста, пола, расы, диеты, мышечной массы, состояния обмена в мышечной ткани, физической нагрузки и степени гидратации, действия определенных лекарственных средств) и медленного ответа. Фактически уровень сыворо-

точного креатинина может не меняться в крови, пока функционируют более 50 % нефронов. В эксперименте на животных показано, что для полной регрессии ОПП лечебные мероприятия необходимо начинать до повышения креатинина в сыворотке крови выше нормальных значений [24–26].

Концентрация креатинина в сыворотке крови у старших детей и взрослых широко используется как маркер ОПП. Однако у новорожденных этот показатель отражает уровень креатинина в крови матери. Постоянная концентрация креатинина зависит от мышечной массы новорожденного и СКФ, которые обратно пропорционально связаны с гестационным возрастом. У новорожденных с низкой массой при рождении, но с нормальной для их гестационного возраста функцией почек СК увеличивается в первые 3–5 дней жизни, а затем медленно снижается в течение следующих нескольких недель. Эти сложности в интерпретации

Таблица / Table

### Классификация биомаркеров острого повреждения почек [29] Classification of biomarkers of acute kidney damage [29]

I. Топическая классификация	
1. Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин и др.
2. Проксимальный каналец	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин-С мочи, IL-18
3. Дистальный каналец	GST, NGAL
4. Собирательная трубка	Калибиндин D28
5. Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
II. Патофизиологическая классификация	
1. Биомаркеры почечной функции	Креатинин, цистатин С сыворотки
2. Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопропан, 4-ОН-2-ноненал
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - Подоцитов - Тубулоинтерстиция - Факторы экзосомальной транскрипции	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФ3
4. Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF-β1, CTGF, Big-Н3, Коллаген IV типа
6. Маркеры апоптоза	Аннексин-5
III. Клиническая классификация	
1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП	
2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП	
3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП	
4. Биомаркер, стратифицирующий тяжесть процесса	
5. Маркер с высокой предиктивной значимостью	
6. Маркер, характеризующий ответ на терапию	
IV. Рабочая классификация	
1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки
3. Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин
4. Внутриклеточные энзимы	NAG, α-GST, ρ-GST, ГТПП, ЩФ

Примечание. NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, KIM-1 – молекула почечного повреждения-1, IL-18 – интерлейкин-18, L-FABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты, GST – глутатион-S-трансфераза, NHE-3 – натрий-водородный обменник 3, TGF-β1 – фактор роста опухолей β1, CTGF – фактор роста соединительной ткани, NAG – N-ацетил-D-глюкозамидаза, ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ОПП – острое повреждение почек.

СК привели к поиску быстрого и чувствительного индикатора для выявления ренальной патологии у детей, в том числе у новорожденных с низкой массой тела при рождении [27].

Наиболее перспективные для ранней диагностики ОПП биомаркеры отражают не ГФ, а острое повреждение почечной паренхимы, клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, нарушения иммунного ответа и продукции цитокинов и хемокинов (таблица) [26–28].

Новые перспективные биомаркеры ОПП с потенциально высокой чувствительностью и специфичностью включают в себя плазменную панель (NGAL и цистатин С) и панель мочи (NGAL, ИЛ-18, KIM-1, L-FABP).

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов/липокалин-2) – наиболее изученный биомаркер ОПП. Изначально предполагалось, что почка является единственным источником повышения концентрации NGAL в биологических жидкостях, но впоследствии экспериментальные и клинические исследования кинетики NGAL показали наличие двух пулов [30–32]. Первый пул – системный, он определяет концентрацию NGAL в сыворотке крови, которая обусловлена как накоплением вследствие снижения ГФ, так и возросшей реабсорбцией этого белка в проксимальных канальцах. В ответ на повреждение почечных канальцев уровень NGAL возрастает в плазме крови в 7–16 раз. Второй пул – мочевой, он обеспечивается увеличением синтеза NGAL непосредственно в клетках тубулярного эпителия дистальных канальцев под действием повреждающего фактора. Экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [33–35]. В настоящее время имеются данные о способности NGAL подавлять апоптоз, стимулировать процессы пролиферации и эпителизации, что можно отнести к его цитопротекторным свойствам [32, 37–41].

Липокалины, в том числе и NGAL, обладают бактериостатическим эффектом, так как служат переносчиком сидерофоров, индуцируемых бактериями с целью транспортировки слаборастворимых гидроксильных комплексов, которые содержат необходимые для нормального функционирования бактериальной клетки ионы железа [42, 43]. Учитывая данные свойства, педиатры Университетского госпиталя Хорватии определили NGAL мочи у 134 детей с фебрильной лихорадкой разной этиологии. Максимальный уровень был у 80 пациентов с острым пиелонефритом, в связи с чем авторы считают, что NGAL мочи может быть полезен при

дифференцировке острого пиелонефрита от цистита (порог – cut-off 38,5 нг/мл), а также для отличия цистита от фебрильных состояний, не связанных с ИМС (порог – cut-off 20,4 нг/мл) [44]. Данное исследование особенно перспективно для обследования детей младшего возраста, у которых достаточно трудно определить уровень воспаления при инфекции мочевой системы.

В настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, определяющие зависимость экскреции NGAL с мочой в зависимости от уровня протеинурии, это объясняется наличием общих молекулярных механизмов реабсорбции в проксимальных канальцах NGAL и альбумина [38, 45].

По результатам мета-анализа, проведенного в 2009 году, куда были включены 2538 пациентов из 19 исследований, выполненных в 8 странах, были сделаны выводы о возможности использования уровня NGAL в крови и моче в качестве ранней диагностики ОПП [46].

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек-1) – трансмембранный гликопротеин, молекулы которого экспрессируются в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения. Определение мочевой экскреции KIM-1 в качестве биомаркера ОПП впервые предложено в 2002 году, когда в нефробиоптатах при остром тубулярном некрозе была обнаружена его повышенная концентрация [7]. Повышение сывороточной концентрации KIM-1 при повреждении клеток проксимальных канальцев опережает повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, его концентрация в моче увеличивается даже при небольшом повреждении почек, что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. В клинических исследованиях KIM-1 оказалась наиболее значимой в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП. Она выступает в роли чувствительного предиктора относительного риска летальности, а также предиктора необходимости проведения диализной терапии [40, 47]. В настоящее время не удается установить пороговые значения мочевой экскреции KIM-1, необходимые для ранней диагностики ОПП, так как большинство клинических исследований являются одноцентровыми и не столь многочисленными.

Интерлейкин-18 (IL-18) является провоспалительным цитокином продуцируемым в проксимальных канальцах. Повышенная его концентрация определяется в моче у больных с ишемическим

ОПП. В ряде исследований было определено, что увеличение концентрации ИЛ-18 мочи в раннем послеоперационном периоде позволяет предсказать развитие ОПП в течение ближайших 24 часов с вероятностью 73 %. Кроме того, повышение его концентрации опережает повышение концентрации креатинина сыворотки крови на 48–72 часа [12, 25, 36, 38, 41, 42, 48–51]. В экспериментальных исследованиях с использованием данного цитокина была доказана его роль в патогенезе ишемического острого канальцевого некроза, ишемии кишечника, миокарда, головного мозга, артритов [48, 49]. В литературе имеются данные о повышении мочевого экскреции ИЛ-18 у пациентов с сепсисом [36].

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein) является цитоплазматическим белком, который выделяется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. В случае ОПП повышение L-FABP определяется в первые 24 часа, в то время как повышение креатинина отмечается только через 72 часа. L-FABP относится к семейству белков – переносчиков жирных кислот, участвующих в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, регулирующий оксидативный стресс, связывая липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны [47]. В организме человека это вещество синтезируется в основном в печени, но в небольших количествах обнаруживается в почках и тонкой кишке. В нормальных условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [45]. Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением аппарата искусственного кровообращения [51]. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности [24, 38].

NGAL, IL-18, KIM-1 и L-FABP – наиболее перспективные мочевые маркеры ОПП не только при обследовании взрослых пациентов, но и в детской нефрологии. Широкому применению данных биомаркеров мешает отсутствие надежных референсных значений показателей у здоровых детей разного возраста и пола, так как известно небольшое число работ, определяющих нормальные значения этих маркеров у детей. Результаты обследования наибольшего числа здоровых детей (368) опубликованы в журнале *Pediatric Nephrology* в 2015

[52]. Анализировались биомаркеры путем линейной регрессии и по возрастным группам (3 – до 5 лет; 5 – до 10 лет; 10 – до 15 лет; 15 – до 18), чтобы определить, зависит ли уровень маркера от возраста и пола. Средние значения таковы: NGAL (6,6 ng/ml; интерквартильный размах – (ИКР) 2,8–17), IL-18 (21,6 пг/мл; ИКР 13,6–32,9), KIM-1 (410 пг/мл; ИКР 226–703), LFABP (3,4 пг/мл; ИКР 1,6–6,0). Средние значения NGAL значительно выше у девочек, чем у мальчиков, во всех возрастных группах (13,1 нг/мл, ИКР 5,3–26,6 vs. 3,5 нг/мл, ИКР 1,9–7,9;  $p < ,001$ ). ИЛ-18 выше у девочек, чем у мальчиков, в возрасте от 10 – до 15 и от 15 – до 18 лет (31 нг/мл, ИКР 22,6–47,1 vs. 19 нг/мл, ИКР 12,5–27,9 и 27 нг/мл, 13,6–57,7 vs. 18 нг/мл, ИКР 14,4–24,9, соответственно  $p < ,001$ ). LFABP немного выше у девочек между 10 и 15 годами (3,5 нг/мл, ИКР 2,0–5,2 vs. 1,8 нг/мл, 0,5–5,7;  $p = 0,03$ ), но затем повышается у мальчиков между 15 и 18 годами (4,5 нг/мл, ИКР 2,9–6,3 vs. 2,5 нг/мл, ИКР 0,9–3,3;  $p < ,001$ ). По KIM-1 гендерных различий авторы не обнаружили.

#### Функциональные маркеры

Цистатин С – белок из семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезируемый многими клетками организма, постоянно циркулирующий в крови, свободно фильтруемый в клубочках почек, а затем полностью метаболизируемый в проксимальных канальцах и не секретируемый в них [2]. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения почек составляет 86 %, специфичность – 82 %. При обследовании 85 пациентов в соответствии с критериями RIFLE с высоким риском развития ОПП увеличение сывороточной концентрации цистатина С предшествовало повышению уровня креатинина на 24–48 часов [47]. Похожие данные были получены при обследовании пациентов после кардиохирургических вмешательств; цистатин С в сыворотке был чувствительным маркером ОПП и позволял оценивать относительный риск летального исхода и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии [48]. Определение плазменной/сывороточной концентрации цистатина С при остром некрозе канальцев позволяет лучше прогнозировать потребность в почечной заместительной терапии, чем СК [12]. Концентрация цистатина С в плазме крови наряду с креатинином служит основой для расчетного определения СКФ, в частности, по считающейся наиболее точной и современной формуле СКД-EPI 2009 [50]. В то же время экскреция цистатина С с мочой, как и NGAL, зависит от выраженности

протеинурии в связи с конкуренцией с альбумином за мегалин-кубулин-опосредованный эндцитоз в проксимальных канальцах [35].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль биомаркеров как ранних маркеров острого повреждения почек является двойкой. С одной стороны, они способны стать весьма чувствительными для обнаружения острого повреждения почек на ранней, доклинической стадии, в связи с чем могут благоприятно повлиять на исход ввиду своевременной начатой заместительной терапии. А с другой стороны, необходимо глубокое понимание физиологической и патофизиологической роли, определение чувствительности и специфичности при поражении различных частей нефрона в момент острого процесса и в период восстановления, определение референсных значений, и, самое главное, целесообразность их использования при различных видах патологии почек [32].

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек Сообщение 1. *Нефрология* 2014;18(4):25–32 [Proletov IYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniia pochek Soobshchenie 1. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014; 18(4): 25-32 (In Rus.)]
2. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2016;17(6):1503–1520
3. Гурина ОП, Дементьева ЕА, Блинов АЕ и др. Иммунофенотип лимфоцитов при вирус-ассоциированном гломерулонефрите у детей. В сборнике «Современная педиатрия», Санкт-Петербург – Белые ночи – 2018. Материалы форума. 2018. С. 38–39 [Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE et al. Immunofenotip limfocitov pri virus-assotciirovannom glomerulonefrite u detei'. V sbornike «Sovremennaiia pediatriia», Sankt-Peterburg – Bely'e nochi – 2018 Materialy' foruma. 2018. S. 38–39]
4. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dialysis Transplant* 2009;24(11):3349–3354
5. Herget Rosenthal S, Marggraf G, Husing J. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2014;66(3): 1115–1122
6. Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes, Jan Bakker. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012;5(2):102–108
7. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):547–558
8. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(2):89–94
9. Hollmen ME, Kyllonen LE, Inkinen KA et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int* 2011;79(4):89–98
10. Harpur E, Ennulat D, Hoffman D. Biological Qualification of Biomarkers of Chemical-Induced Renal Toxicity in Two Strains of Male Rat. *Toxicol Sci* 2011;122(2):235–252
11. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;77:708–714
12. Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver type fatty acid binding protein in septic shock: effect of polymyxin B immobilized fiber hemoperfusion. *Shock* 2009; 31(5):454–459
13. Driver TH, Katz R, Ix JH et al. Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(1):49–56. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.432
14. KDIGO. Clinical Practice Guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012;2,2. doi:10.1038/kisup.2012.2
15. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703–711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507
16. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:117–136. doi: 10.1159/000349968.
17. Hu MC. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1290–1302. doi: 10.1681/ASN.2014050465
18. Добронравов ВА. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология* 2016; 20(4):10–24 [Dobronravov VA. Fosfat, pochki, kosti i serdechnososudistaia sistema. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016; 20(4):10–24 (In Rus.)]
19. Shin IS, Shin HK, Kim JC, Lee MY. Role of Klotho, an antiaging protein, in pulmonary fibrosis. *Arch Toxicol* 2015;89(5):785–795. doi: 10.1007/s00204-014-1282-y
20. Romundstad S, Naustdal T, Romundstad PR et al. COPD and microalbuminuria: a 12-year follow-up study. *Eur Respir J* 2014;43(4):1042–1050. doi: 10.1183/09031936.00160213
21. Katz DH, Burns JA, Aguilar FGet al. Albuminuria is independently associated with cardiac remodeling, abnormal right and left ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2(6):586–596. doi:10.1016/j.jchf.2014.05.016
22. Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(1):91–98
23. Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(1):91–98
24. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(6): 545–549
25. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199–203
26. Trang K. Huynh, David A Bateman, Elvira Parravicini et al. Reference Values of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 2009 November; 66(5): 528–532. doi:10.1203/PDR.0b013e3181baa3dd
27. Ek-Von Mentzer BA, Zhang F, Hamilton JA. Binding of 13-HODE and 15-HETE to phospholipid bilayers, albumin, and intracellular fatty acid binding proteins. implications for transmembrane and intracellular transport and for protection from lipid peroxidation. *J Biol Chem* 2014; 276(19): 15575–15580
28. Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012; 5(2): 102–108
29. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(4):1012–1024
30. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2): 2577–2584

31. Parikh CR, Jani A, Mishra J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive bio-markers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 1639–1645
32. Mori K, Lee HT, Rapoport D. Endocytic delivery of lipocalin–siderophore–iron complex rescues the kidney from ischemia–reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115 (3): 610–621
33. Nejat M, Hill JV, Pickering J. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplan* 2011; 26 (5): 1553–1558
34. Portilla D, Dent C, Sugaya T et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2007; 73:465–472
35. Schmidt Ott KM, Mori K, Li JY. Dual action of neutrophil gelatinase associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (2): 407–413
36. Liang XL, Liu SX, Chen YH. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective. *Biomarkers* 2010; 15 (4): 332–339
37. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (2): 220–225
38. Negishi K, Noiri E, Doi K. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009; 174 (4): 1154–1159
39. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148 (11): 810–819
40. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011; 79 (10): 1119–1130
41. Wang Z, Ji Y, Wang S, Wang R. Protective effect of intestinal ischemic preconditioning on ischemia reperfusion-caused lung injury in rats. *Inflammation* 2015; 38(3): 424–432
42. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231–1238
43. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2012; 10 (5):1033–1043
44. Arambašić J, Mandić S, Debeljak Ž et al. Differentiation of acute pyelonephritis from other febrile states in children using urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL). *Clin Chem Lab Med* 2016 Jan; 54(1):55–61. doi: 10.1515/cclm-2015-0377
45. Ichimura T, Hung CC, Yang SA. Kidney injury molecule 1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant induced renal injury. *Am J Physiol* 2004; 286 (3): 552–563
46. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther* 2007; 5 (B): 463–470
47. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2015; 89 (3): 457–473
48. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1714–1724
49. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1497–1500
50. Uchino S, Doig GS, Bellomo R. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32 (5):1669–1677
51. Bennett MR, Nehus E, Haffner Ch et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(4): 677–685

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Проф. Смирнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(921)429-49-31, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru. ORCID.ORG/0000-0002-0581-7285  
Prof. Natalia Smirnowa, PhD, DMedSci,  
197022, Russia, St-Petersburg , L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of the head of pediatric department of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L.Tolstoy street, 6-8, Saint Petersburg, Russia, +7(921)429-49-31, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru. ORCID.ORG/0000-0002-0581-7285

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, заведующая лабораторией. Тел.: +7 (812) 338-69-31, E-mail: ovgalkina@mail.ru  
Olga Galkina PhD,  
197022, Russia, St-Petersburg , L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis, head. +7(812)338-69-31, E-mail: ovgalkina@mail.ru

Проф. Новикова Валерия Павловна, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедры детских болезней педиатрического факультета; Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, заведующая лабораторией. Тел. +7(911)738-63-50, e-mail: novikova-vp@mail.ru. ORCID4 0000-0002-0992-1709  
Prof. Valeria Novikova, MD, PhD, DMedSci  
197022, Russia, St-Petersburg , L.Tolstoy st., 6-8 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, children diseases department; Saint Petersburg, Litovskaja str.,2, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; laboratory of medical and social problems in pediatrics the head Phone +7(911)738-63-50, e-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID4 0000-0002-0992-1709

Прокопьева Наталья Эдуардовна  
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, врач-исследователь. ORSID ID 0000-0001-5412-1412  
Natalja Prokopjeva, MD  
194100, Saint Petersburg Litovskaja str., 2, Saint Petersburg State Pediatric Medical University laboratory of medical and social problems in pediatrics, physician-researcher of. ORSID ID 0000-0001-5412-1412

Поступила в редакцию: 14.03.2019  
Принята в печать: 21.05.2019  
Article received: 14.03.2019  
Accepted for publication: 21.05.2019

© А.И. Неворотин, А.И. Авсиевич, И.М. Суханов, 2019  
УДК 61.001.8-20

*А.И. Неворотин<sup>1</sup>, А.И. Авсиевич<sup>1\*</sup>, И.М. Суханов<sup>2</sup>*

## ПУБЛИКАЦИЯ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ДЛЯ АНГЛОЯЗЫЧНОГО ЖУРНАЛА. ЧАСТЬ 1

<sup>1</sup>Лаборатория электронной микроскопии Отдела патологии Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup>Лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

В 2000 г. издательство «СпецЛит», опубликовало монографию А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке». Несмотря на относительно крупный тираж (2000 экземпляров), к настоящему времени эта работа исчезла из продажи и более не переиздавалась. Поэтому возникла необходимость опубликовать основные положения рукописи заново. При этом будет внесен ряд авторских комментариев, примечаний и обновлений. Матричный фразеологический сборник – это своеобразный каталог текстовых образцов из статей, отобранных из передовых англоязычных научных журналов и систематизированных таким образом, что при написании статьи на английском языке российские исследователи могут без особых усилий найти примеры, пригодные для трансформации в текст их собственной работы. Кроме того, основой каждого примера из сборника служит матрица, которая может быть преобразована соответствующим образом, сохраняя семантические и синтаксические отношения между элементами, и, наконец, вставлена в текст.

**Ключевые слова:** англоязычный журнал, научная статья

*A.I. Nevorotin<sup>1</sup>, I.V. Awsiewitsch<sup>1\*</sup>, I.M. Sukhanov<sup>2</sup>*

## PUBLICATION OF A SCIENTIFIC ARTICLE IN FOR AN ENGLISH-LANGUAGE JOURNAL. PART 1

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy, Saint Petersburg, Russia, <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

In 2000, the publishing house "Spetslit" published the monograph by of A.I. Nevorotin "Matrix phraseological collection: a manual for writing a scientific article in English". Despite the relatively large circulation (2000 copies), to present time date, this work has disappeared from sale and has not been reprinted. Thereby fore, it became necessary to publish the main provisions of the manuscript again. Moreover, in cut his case, a number of author's comments, notes and updates will be added in the present edition made. The Matrix phraseological collection is a kind of catalog of text samples. The samples were from articles selected from the leading English-language scientific journals and were systematized in such a way that when writing an article in English, Russian researchers are able easy to find examples suitable for his/her own work. Furthermore, the selected samples can be transformed accordingly saving the semantic and syntactic relations between the elements and, finally, be inserted into the text.

**Keywords:** English-language journal, scientific article

Для цитирования: Неворотин А.И., Авсиевич А.И.\*, Суханов И.М. Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 1. Нефрология 2019; 23 (4): 119-122. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-119-122

For citation: Nevorotin A.I., Awsiewitsch I.V.\*, Sukhanov I.M. Publication of a scientific article in for an English-language journal. Part 1. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 119-122 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-119-122

В 2000 г. издательство «СпецЛит», опубликовало монографию А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке».

Несмотря на относительно крупный тираж

\*Авсиевич И.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Лаборатория электронной микроскопии Отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: 8(911)2501369; e-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

(2000 экземпляров), к настоящему времени эта работа исчезла из продажи и более не переиздавалась. Поэтому возникла необходимость опубликовать основные положения рукописи заново. При этом будет внесен ряд авторских комментариев, примечаний и обновлений.

Как и прежде, работа подразделяется на три основные части, каждая из которых соответствует материалу типичной (regular) научной как отече-

ственной, так и англоязычной статьи, а именно: ВВЕДЕНИЕ, РЕЗУЛЬТАТЫ и ОБСУЖДЕНИЕ. Каждая часть представлена рядом разделов, соответствующих их тематике. Как и в монографии, любой из разделов содержит в качестве примеров несколько фраз из наиболее уважаемых англоязычных журналов, таких, как Nature, Science, Lancet и PNAS и другие. Ключевая часть каждой фразы выделена жирным шрифтом, причем «опорное» слово, обычно глагол, подчеркнут. Остальное принадлежит автору цитируемой работы, без ссылки на источник. Именно эту часть автору отечественной работы следует заменить на собственные данные, воспользовавшись в качестве основы выделенным фрагментом.

Начнем с первой части (ВВЕДЕНИЕ), в которой представлены следующие разделы:

#### **НАСКОЛЬКО ИССЛЕДОВАН ПРЕДМЕТ**

##### **Нечто известно (из литературы)**

1. **It has been known for some time that this drug acts on blood pressure (BP).**

*Перевод:* В течение некоторого времени было известно, что...

2. **Recently, the action of this drug on BP has been studied** in several trials.

*Перевод:* Действие этого препарата на... было изучено недавно в ходе нескольких испытаний.

3. The action of this drug on BP **has been described previously** in a series of studies [2, 4, 6-11].

*Перевод:* Действие этого препарата на... было описано ранее в серии работ...

4. **In a more recent report**, the action of this drug on BP **was documented** by the IHC.

*Перевод:* В более недавнем сообщении действие этого препарата на ... было документировано с помощью...

5. **The action of this drug on BP was reported earlier** [2, 4].

*Перевод:* О действии этого препарата на... сообщали ранее...

6. **There are some data on** the action of this drug on BP.

*Перевод:* Имеются некоторые данные о действии этого препарата на...

7. **Some data are available on** the action of this drug on BP.

*Перевод:* В нашем распоряжении имеются некоторые данные о действии этого препарата на...

8. **At present, there is some (published) evidence that** this drug is effective in BP control.

*Перевод:* В настоящее время имеются некоторые (опубликованные) свидетельства того, что...

9. **The data on the action of this drug on BP are also in evidence.**

*Перевод:* Данные о действии... также представлены (подразумевается – в качестве свидетельства).

10. **Evidence is beginning to accumulate that** this drug acts on BP.

*Перевод:* Начинают накапливаться свидетельства того, что...

11. **Considerable efforts have been directed at** examining the action of this drug on BP

*Перевод:* Значительные усилия были направлены на исследование действия...

12. **Considerable effort has been devoted to** studying the action of this drug on BP.

*Перевод:* Значительные усилия были посвящены изучению действия... (в этом контексте слово **effort** возможно и в единственном числе; в переводе на русский – только во множественном – А. Н.)

*Комментарий.* 1. Перед началом работы с данным и всеми последующими разделами рекомендуется воспользоваться сайтом MeSH-Medical science headings (доменом PubMed), где наиболее точно представлены термины, необходимые для работы автора в данном конкретном аспекте (патологии, органы, ткани, клетки, молекулы, гены или иное).

2. Каждый из указанных выше примеров может оказаться полезным при написании не только англоязычной, но и русскоязычной научной работы.

#### **Факт установлен достоверно**

1. **It is now well (generally; widely) known that** mitochondria generate most of the cellular ATP.

*Перевод:* В настоящее время хорошо (в целом; широко) известно, что...

2. **It is now established (documented) that** mitochondria generate most of the cellular ATP.

*Перевод:* В настоящее время установлено, что...

3. **It is generally (widely) accepted (held) that** mitochondria generate ATP.

*Перевод:* В целом (широко) признано (поддерживается мнение) о том, что...

4. **It has been long recognized that** mitochondria generate ATP.

*Перевод:* Было давно признано, что...

5. **There is little (no) question (doubt) that** mitochondria generate ATP.16

*Перевод:* Мало (нет никаких) вопросов (сомнений) о том, что...

6. **The reports of the study have been exam-**

**ined exhaustively** by the International Hypertension Committee.

*Перевод:* Данные об этой работе были исчерпывающе исследованы...

7. **In the past five years considerable information has been accumulated on the** action of this drug on BP.

*Перевод:* В течение прошедших пяти лет накопилась значительная информация о действии...

8. **A wealth of information about** the generation of TP by mitochondria **is available now**.

*Перевод:* Имеется (доступна) обширная информация о...

9. **There is the enormous body of literature on** the generation of ATP by mitochondria.

*Перевод:* Имеется огромный массив литературных источников о...

#### **Предмет исследован недостаточно:**

1. **(very) Little is known about** the transmembrane domain of NMDA receptor.

*Перевод:* (очень) мало известно о...

2. **Much less is known (learned) about** the transmembrane domain of NMDA receptor.

*Перевод:* Намного меньше известно о...

3. **Much less information is available about (on)** the transmembrane domain of NMDA receptor.

*Перевод:* Намного меньше информации (данных) имеется о...

4. **Because of scarcity of relevant information about (on)** the transmembrane domain of NMDA receptor, its specific function still **remains unknown**.

*Перевод:* Из-за малочисленности относящейся (к предмету) информации о..., его специфическая функция все еще остается неизвестной.

*Примечание:* Интересно, что основная часть этой фразы, в отличие от придаточной, не содержит глагола.

5. **Literature (data, information) on this topic has been scanty**.

*Перевод:* Литература (данные, информация) по этому вопросу малочисленна и разрозненна.

6. Despite some experimental evidence, **little emphasis has been placed on the** involvement of this receptor in memory formation.

*Перевод:* ...недостаточное внимание уделялось...

7. Although some evidence **indicates that** the NDMA receptor **is actually involved in** memory formation, **this evidence is largely circumstantial**.

*Перевод:* ...некоторые свидетельства указывают на то, что хотя NDMA рецептор вовлечен в формирование памяти, такие свидетельства по большей части являются косвенными.

*Примечание:* Три отдельных, но семантически связанных предложения, объединены в одну общую фразу! Редкий пример как в отечественной, так и в зарубежной научной прозе. Советуем излагать англоязычный текст более лаконично.

8. **There is some, but not yet rigorous evidence, that the** NDMA receptor is actually involved in memory formation.

*Перевод:* Имеются некоторые, но все еще не строгие свидетельства того, что...

9. **Insufficient evidence is available on the involvement** of this receptor in memory formation.

*Перевод:* Недостаточно свидетельств о вовлечении...

#### **Предмет не изучен**

(что-то изучить не удалось)

1. **No information (at all) is available on the** hypothetical memory units in terms of molecular biology.

*Перевод:* (Совершенно) нет никакой информации о...

2. **Data (evidence; information) are (is) not yet available on the** hypothetical memory units in terms of molecular biology.

*Перевод:* Данных (свидетельств; информации) все еще нет о...

3. **We have nothing to report on the** hypothetical memory units in terms of molecular biology.

*Перевод:* Нам нечего сообщить о...

4. **The molecular nature of** the hypothetical memory units **has not been reported (shown; demonstrated; documented) before**.

*Перевод:* О молекулярной природе...все еще не сообщалось (не было показано; не демонстрировалось; не было документировано) ранее

5. **To our knowledge,** the hypothetical memory units **have not been shown (found; visualized) previously (before)**.

*Перевод:* Насколько нам известно, ... не были показаны (обнаружены; визуально представлены) ранее (прежде).

6. **The (very) existence of** the hypothetical memory units **is (remains; still remains) obscure (an open question)**.

*Перевод:* (Само) существование... является (остается; все еще остается) неясным (открытым вопросом).

7. **Virtually nothing is known about how this might function**

*Перевод:* Буквально ничего не известно о том, каким образом нечто могло бы функционировать.

8. **The hypothetical** memory units, **if any, are of unknown molecular nature**.

*Перевод:* Гипотетические... если и вообще существуют, имеют неизвестную молекулярную природу.

9. **It is also not known whether** the hypothetical memory units **are** really **exist**.

*Перевод:* Неизвестно также, действительно ли существуют...

10. **Whether** the hypothetical memory units **exist is currently unknown**.

*Перевод:* Существуют ли... в настоящее время не известно.

11. **At present, there is no coherent scheme (interpretation; explanation)** of the molecular nature of the hypothetical memory units.

*Перевод:* В настоящее время нет никакой понятной схемы (интерпретации; объяснения)...

12. **There is not any evidence, however, that** the hypothetical memory units are really exist.

*Перевод:* Нет, однако, ни одного свидетельства того, что...

13. **There is no evidence as to the existence** of the hypothetical memory units.

*Перевод:* Нет никаких свидетельств относительно существования...

14. **There is not any evidence, however, that the** hypothetical memory units are really exist.

*Перевод:* Нет ни одного свидетельства о том, что...

15. **Evidence of the hypothetical memory units is lacking**.

*Перевод:* Свидетельств... недостает (по контексту: нет никаких свидетельств того, что... их нет – А.Н.).

16. **Evidence is lacking that** the hypothetical memory units are really exist.

*Перевод:* Свидетельства о том, что... отсутствуют.

17. **The hypothetical memory units, if any, lay far behind the understanding of** mental activity in terms of molecular biology.

*Перевод:* Гипотетические... единицы памяти, если и вообще существуют, находятся далеко за пределами понимания...

18. **We failed (were unable) to demonstrate** the hypothetical memory units experimentally.

*Пример:* Мы не смогли (оказались не в состоянии) продемонстрировать...

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Неворотин АИ. Матричный фразеологический сборник. Пособие для написания научной статьи на английском языке.

СпецЛит, СПб, 2001;208 [Nevorotin AI. Matrix phraseological collection. Manual for writing a scientific article in English. Spetslit, St. Petersburg, 2001;208]. Мягкая обложка, 208 стр.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах:

##### Author information:

Проф. Неворотин Алексей Иосифович  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Лаборатория электронной микроскопии Отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: (812)338-70-44; e-mail: nevorotina@1spbgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Prof. Alexej I. Nevorotin, MD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy. Phone: (812)3387044; e-mail: nevorotina@1spbgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Авсиевич Ирина Владимировна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Лаборатория электронной микроскопии Отдела патологии Научно-исследовательского центра, старший лаборант. Тел.: 8(911)250-13-69; e-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Irina V. Awsiewitsch

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy, senior assistant. Phone: 8(911)2501369; e-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Суханов Илья Михайлович, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Лаборатория фармакологии поведения Отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана. Тел.: 8(903)098-42-45; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

Ilia M. Sukhanov, MD, PhD

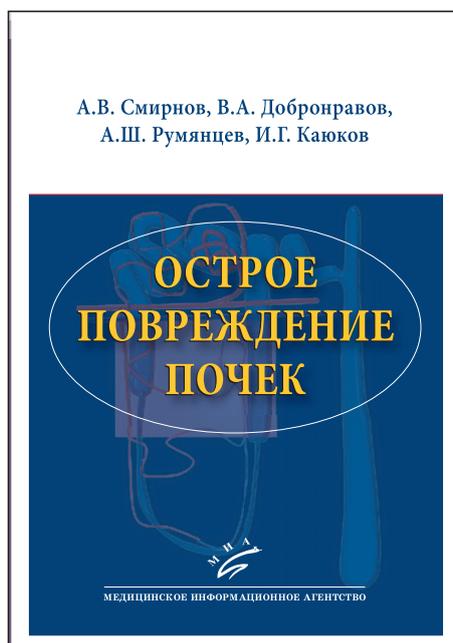
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology. Phone: 8(903)098-42-45; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

Поступила в редакцию: 22.02.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 22.02.2019

Accepted for publication: 21.05.2019



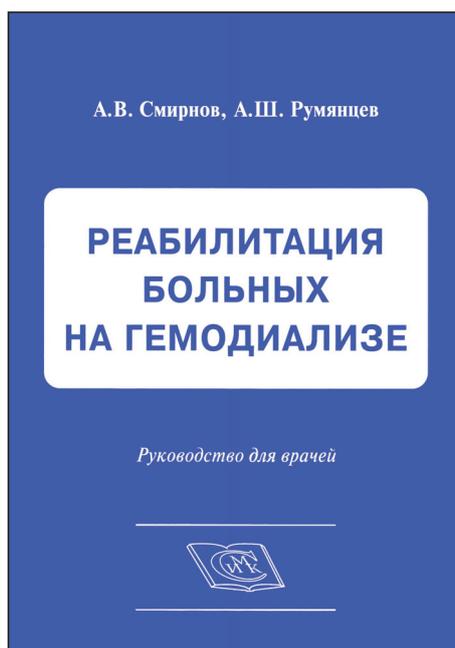
<b>Глава 1.</b>	<b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b> (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
<b>Глава 2.</b>	<b>Обзор патофизиологии острого повреждения почек</b> (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

<b>Глава 3.</b>	<b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>	
	(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 неолитурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
<b>Глава 4.</b>	<b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>	
	(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

<b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)</b> .....	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
<b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек</b> .....	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



<b>Авторский коллектив</b> .....	8
<b>Предисловие</b> .....	9
<b>Глава 1.</b> 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
<b>Глава 2.</b> 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
<b>Глава 3.</b> 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
<b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>	<b>125</b>
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

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесен 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 «Прием статей» размещен ряд шаблонов, использование которых существенно упростило 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 и на последней странице Правил). 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/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

**Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx.** Печать шрифтом Times New Roman не менее 12 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) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

**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, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID\* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Кротов Михаил Петрович  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, дом 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: (812) 3463926; E-mail: [krotov@mail.ru](mailto:krotov@mail.ru). ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov  
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](mailto:krotov@mail.ru). ORCID: 0000-0000-0000-0000

**На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.**

**Реферат** оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и др. 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.**

**Сведения об авторах статьи на русском и английском языках:** 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, дом 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

**Текст** оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материалы 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.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. 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.**

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 ме-

тодическом 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 их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

**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, как правило, 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.

**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 спи-

сок 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). 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. Пробелы и точки между инициалами не 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.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

**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 через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую – и последнюю, через дефис, без пробелов). В описаниях статей из

журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках [ ]. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать перед англоязычной частью ссылки.

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). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

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. doi: 10.17116/terarkh20178964-20 [Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4-20. (In Russ.)]

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9-21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21 [Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9-21. (In Russ.)]

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

**Ссылка на книгу.** В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). 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 выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5-17. (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечнососудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89 [Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *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

**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, выпла-

той гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

**Порядок публикации статей.** Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

**Плата за публикацию.** При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

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 <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал		индекс издания <b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал карточка		индекс издания <b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
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 <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал		индекс издания <b>47959</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									

Доставочная на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал карточка		индекс издания <b>47959</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
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:									

