

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ РЕНАЛЬНОГО
ЗНАЧЕНИЯ: КОНСЕНСУС
Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus

УРОМОДУЛИН И ПОЧКИ
Uromodulin and kidneys

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ
ANCA-associated vasculitis

Ig-НЕФРОПАТИЯ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ
IgA-nephropathy in Russian population

БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
Biomarkers in diagnostics of Acute kidney injury

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT И ОБМЕН ФОСФАТОВ
WNT signaling pathway and phosphate exchange

ВИТАМИН D И ФИБРОЗ ПОЧКИ
Vitamin D and renal fibrosis

ЮБИЛЕИ
Anniversaries

6

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. Журнал индексируется в международной базе данных EBSCO.

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. The Journal is indexed by EBSCO database.

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

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

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE
LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF
SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED
(01.12.2018 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

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

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

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

Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Executive Issue Editor Prof. V.A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)

Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)

Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)

Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)

Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)

Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)

Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)

Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)

Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)

Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)

Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)

Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V. Karunnaya (St-Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg), Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. Yu.V. Natochin, PhD, DBioSci, member of the RAS (St. Petersburg, Russia); Associate prof. D.N. Pascalev, MD, PhD (Varna, Bulgaria); Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. D. Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece); Prof. VN.Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia); Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT
ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

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

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

«PUBLISHER

«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2019

Volume 23 • № 6 • 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)

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук, профессор В.А. Добронравов

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-Мюнхен, 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. Шутков (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-Мюнхен, 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. Тзакис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томлина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (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.

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 – ПЗ973.

3. «Пресса России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

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 06.11.2019. Подписан в печать 23.12.2019.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 20,75. Тираж 500 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 2020 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П.Павлова Минздрава РФ

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало-окончание)	Кол-во слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	терапия	13.01.20.–08.02.20.	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	нефрология	13.01.20.–07.03.20.	10	216 часов
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология-реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	13.01.20.–18.04.20.	5	504 часа
4	«Острые состояния в нефрологии»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия.	03.02.20.–07.02.20	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15.	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	терапия	09.03.20.–04.04.20.	14	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	нефрология	09.03.20.–02.05.20.	10	216 часов
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология-реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	09.03.20.–13.06.20.	5	504 часа
8	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	11.05.20.–06.06.20.	10	144 часа
9	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	терапия	07.09.20.–03.10.20.	14	144 часа
10	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	нефрология	07.09.20.–31.10.20.	10	216 часов
11	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология-реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	07.09.20.–12.12.20.	5	504 часа
12	«Особенности ведения нефрологических больных с различной соматической патологией»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия.	28.09.20.–03.10.20.	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15.	36 часов
13	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	30.11.20.–26.12.20.	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. 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. 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. 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., АФАНАСЬЕВ Б.В., ПОДДУБНАЯ И.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., ХРАБРОВА М.С., ЗАХАРОВА Е.В., НИКИТИН Е.А., КОЗЛОВСКАЯ Л.В., БОБКОВА И.Н., РАМЕЕВ В.В., БАТЮШИН М.М., МОИСЕЕВ И.С., ДАРСКАЯ Е.И., ПИРГОВА О.В., МЕНДЕЛЕЕВА Л.П., БИРЮКОВА Л.С. – от имени специалистов-нефрологов, специалистов-гематологов РФ и профессиональных сообществ – участников консенсуса. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ДОБРОНРАВОВ В.А., КАРУННАЯ А.В., КАЗИМИРЧИК А.В., СМОРНОВ А.В.
АНКА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы

ДОБРОНРАВОВ В.А., МУЖЕЦКАЯ Т.О., ЛИН Д.И., КОЧОЯН З.Ш.
Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз

ВОРОБЬЕВ Е.А., ГАЛКИНА О.В., ЗУБИНА И.М., АНПИЛОВА А.О., БОГДАНОВА Е.О., ЛЕВЫКИНА Е.Н., КУЧЕР А.Г.
Оценка эффективности использования биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме (пилотное исследование)

ЦЕД А.Н., СМОРНОВ А.В., ДУЛАЕВ А.К., РУМЯНЦЕВ А.Ш., АНАНЬЕВ А.Н.
Патологические повреждения костей и суставов у больных на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

БОГДАНОВА Е.О., БЕРЕСНЕВА О.Н., ЗУБИНА И.М., ИВАНОВА Г.Т., ПАРАСТАЕВА М.М., ГАЛКИНА О.В., КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А.
Ингибиторы канонического сигнального пути WNT и нарушение обмена неорганического фосфата при экспериментальной дисфункции почек

LEADING ARTICLE

9 SMIRNOV A.V., AFANASYEV B.V., PODDUBNAYA I.V., DOBRONRAVOV V.A., KHRABROVA M.S., ZAKHAROVA E.V., NIKITIN E.A., KOZLOVSKAYA L.V., BOBKOVA I.N., RAMEEV V.V., BATYUSHIN M.M., MOISEEV I.S., DARSKAYA E.I., PIROGOVA O.V., MENDELEEEVA L.P., BIRYUKOVA L.S. – on behalf of Consensus Participants-nephrologists and hematologists of Russian Federation and professional societies. Monoclonal gammopathy of renal significance: consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

29 DOBRONRAVOV V.A., KARUNNAYA A.V., KAZIMIRCHIK A.V., SMIRNOV A.V.
ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes

45 DOBRONRAVOV V.A., MUZHETSKAYA T.O., LIN D.I., KOCHOYAN Z.Sh.
Immunoglobulin A-nephropathy in russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis

61 VOROBYEV E.A., GALKINA O.V., ZUBINA I.M., ANPILOVA A.O., BOGDANOVA E.O., LEVYKINA E.N., KUCHER A.G.
Evaluation of biomarkers efficiency in predictive and early diagnostics of acute kidney damage in acute coronary syndrome (pilot study)

73 TSED A.N., SMIRNOV A.V., DULAEV A.K., RUMYANTSEV A.Sh., ANANYEV A.N.
Pathological damage of bones and joints in patients on hemodialysis in Saint Petersburg

ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations

83 BOGDANOVA E.O., BERESNEVA O.N., ZUBINA I.M., IVANOVA G.T., PARASTAEVA M.M., GALKINA O.V., KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A.
Inhibitors of canonical WNT signaling pathway and inorganic phosphate imbalance in experimental chronic kidney disease

КАЮКОВ И.Г., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., ИВАНОВА Г.Т., КУЛИКОВ А.Н., КУЧЕР А.Г., КАРАЛ-ОГЛЫ Д.Д., ОРЛОВ С.В. Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия	92	KAYUKOV I.G., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., IVANOVA G.T., KULIKOV A.N., KUCHER A.G., KARAL-OGGLY D.D., ORLOV S.V. Soybean proteins counteract heart remodeling in Wistar rats fed a high sodium chloride diet
БОГДАНОВА Е.О., ИВАНОВА Г.Т., ГАЛКИНА О.В., ЗУБИНА И.М., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А. Уровень 25-гидроксивитамина D в циркуляции ассоциирован с выраженностью фиброза почки (экспериментальное исследование)	100	BOGDANOVA E.O., IVANOVA G.T., GALKINA O.V., ZUBINA I.M., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with renal fibrosis (experimental study)
НЕКРОЛОГ		OBITUARY
Майя Сергеевна Игнатова	108	Maya Sergeevna Ignatova
УКАЗАТЕЛИ		INDEXES
Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 23 журнала «Нефрология» в 2019 г.	110	The systematic sequence index of articles published in Vol. 23 of the "Nephrology" journal in 2019
Именной указатель	113	Author index
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	119	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Рабочая группа, 2019
УДК 616.61-02 : 616.153.962.4-07-08 (471)

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28

Авторы
Рабочая группа

*А.В. Смирнов¹, Б.В. Афанасьев^{2,3}, И.В. Поддубная⁴, В.А. Добронравов¹,
М.С. Храброва^{5*}, Е.В. Захарова^{6,7,8}, Е.А. Никитин^{9,10}, Л.В. Козловская¹¹,
И.Н. Бобкова^{11,12}, В.В. Рамеев¹¹, М.М. Батюшин¹³, И.С. Моисеев^{2,3},
Е.И. Дарская², О.В. Пирогова², Л.П. Менделеева¹⁴, Л.С. Бирюкова^{7,14} –
от имени специалистов-нефрологов, специалистов-гематологов РФ и
профессиональных сообществ – участников консенсуса¹⁵*

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: КОНСЕНСУС ГЕМАТОЛОГОВ И НЕФРОЛОГОВ РОССИИ ПО ВВЕДЕНИЮ НОЗОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ОБОСНОВАННОСТИ КЛОН- ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³кафедра гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета постдипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴кафедра онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ⁵кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁶кафедра нефрологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; ⁷кафедра нефрологии и диализа, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ⁸отделение нефрологии, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия; ⁹кафедра гематологии и трансфузиологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ¹⁰Дневной стационар гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия; ¹¹кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ¹²научно-исследовательской отдел Здоровье сберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ¹³Кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁴Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; ¹⁵полный список участников консенсуса представлен в конце статьи

РЕФЕРАТ

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой новую нозологическую группу в современной нефрологии и онкогематологии. Под МГРЗ понимают поражение почек, обусловленное действием нефротоксичного моноклонального иммуноглобулина, продуцируемого клоном В-клеточной линии, который не достигает критериев, необходимых для начала противоопухолевой терапии по онкогематологическим показаниям. Результатом воздействия моноклонального белка на почечную паренхиму является неуклонное прогрессирование дисфункции почек вплоть до утраты функции органа, что в соответствии с единой позицией международного консенсуса гематологов и нефрологов определенно указывает на необходимость клон-ориентированного лечения МГРЗ, несмотря на отсутствие критериальных онкогематологических показаний. Основной проблемой МГРЗ в Российской Федерации является недоступность для большинства пациентов своевременной диагностики и лечения данной патологии, что обусловлено, во-первых, недостаточной осведомленностью гематологов и нефрологов страны в отношении МГРЗ, во-вторых, отсутствием в большинстве медицинских учреждений необходимых диагностических ресурсов, в-третьих, отсутствием утвержденных рекомендаций и медико-экономических стандартов лечения этой болезни. Текст настоящего Консенсуса заключает в себе мнение специалистов Российской Федерации в отношении нозологической классификации, диагностики и подходов к терапии МГРЗ и основан на итогах проведенного совместного совещания ведущих гематологов и нефрологов страны. Совещание состоялось 15–16 марта 2019 года в рамках симпозиума «Плазмоклеточные дискразии и лимфопролиферативные заболевания: новые подходы к терапии», проведенного в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Настоящий Консенсус гематологов и нефрологов призван наметить основные практические пути решения проблемы МГРЗ в Российской Федерации, которые кратко сформулированы в виде заключительных положений.

*Храброва М.С. 197022, Санкт-Петербург ул. Льва Толстого, д. 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

*M.S. Khrabrova. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone/fax: +7(812)3386901, E-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия ренального значения, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, онконефрология, поражение почек, клон-ориентированное лечение, парапротеин, нефробиопсия, плазмоклеточные дискразии, легкие цепи

Authors

Working group

A.V. Smirnov¹, B.V. Afanasyev^{2,3}, I.V. Poddubnaya⁴, V.A. Dobronravov¹, M.S. Khrabrova^{5}, E.V. Zakharova^{6,7,8}, E.A. Nikitin^{9,10}, L.V. Kozlovskaya¹¹, I.N. Bobkova^{11,12}, V.V. Rameev¹¹, M.M. Batyushin¹³, I.S. Moiseev^{2,3}, E.I. Darskaya², O.V. Pirogova², L.P. Mendeleeva¹⁴, L.S. Biryukova^{7,14} – on behalf of Consensus Participants-nephrologists and hematologists of Russian Federation and professional societies¹⁵*

MONOCLONAL GAMMOPATHY OF RENAL SIGNIFICANCE: CONSENSUS OF HEMATOLOGISTS AND NEPHROLOGISTS OF RUSSIA ON THE ESTABLISHMENT OF NOSOLOGY, DIAGNOSTIC APPROACH AND RATIONALE FOR CLONE SPECIFIC TREATMENT

¹Scientific Research Institute of Nephrology, Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia; ²Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia; ³Department of Hematology, Transfusiology, Transplantation of Postgraduate Education Faculty, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia; ⁴Oncology Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; ⁵Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia; ⁶Nephrology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; ⁷Nephrology and dialysis Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; ⁸Nephrology Department, City Botkin Memorial Hospital, Moscow, Russia; ⁹Department of Hematology and Transfusiology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; ¹⁰Outpatient department for hematology, oncology and chemotherapy, City Botkin Memorial Hospital, Moscow, Russia; ¹¹Department of Internal and occupational diseases and rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ¹²Biomedical Science and Technology Park, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ¹³Department of Internal diseases №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁴National Research Center of Hematology, Moscow, Russia; ¹⁵Consensus Participants' list is present below the article text

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) is a new nosology in modern nephrology and oncohematology. MGRS is defined as kidney injury due to nephrotoxic monoclonal immunoglobulin produced by the B-cell line clone which does not reach the hematological criteria for specific treatment initiation. Monoclonal protein's pathological effects on kidney parenchyma result in irreversible decline of kidney function till the end stage renal disease that in line with the position of International Consensus of hematologists and nephrologists determinates critical necessity for clone specific treatment in patients with MGRS despite the absence of hematological indications for treatment initiation. Main challenge of MGRS in Russian Federation is an inaccessibility of an in-time diagnostic and appropriate treatment for the great majority of patients due to the following reasons: i) limited knowledge about the MGRS among hematologists and nephrologists; ii) lack of necessary diagnostic resources in most health-care facilities; iii) lack of approved clinical recommendations and medical economic standards for treatment of this pathological entity. Consensus document comprises the opinion of experts – leading nephrologists and hematologists of Russian Federation – on the problem of MGRS including the incoherence in nosology classification, diagnostics approach and rationale for clone specific treatment. Consensus document is based on conclusions and agreements reached during the conference of leading nephrologists and hematologists of Russia which was held in the framework of symposia «Plasma cell dyscrasias and lymphoproliferative diseases: modern approaches to therapy», 15-16 of March 2019, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia. The present Consensus is intended to define the principal practical steps to resolve the problem of MGRS in Russian Federation that are summarized as final clauses.

Keywords: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of undetermined significance, onconeurology, kidney injury, clone specific treatment, paraprotein, kidney biopsy, plasma cell dyscrasias, light chains

Для цитирования: Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Захарова Е.В., Никитин Е.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Рамеев В.В., Батюшин М.М., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Пирогова О.В., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология* 2019;23(6):9-28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28

For citation: Smirnov A.V., Afanasyev B.V., Poddubnaya I.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S., Zakharova E.V., Nikitin E.A., Kozlovskaya L.V., Bobkova I.N., Rameev V.V., Batyushin M.M., Moiseev I.S., Darskaya E.I., Pirogova O.V., Mendeleeva L.P., Biryukova L.S. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):9-28. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28

ВВЕДЕНИЕ

Концепция моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ), предложенная Международной группой по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research group) [1, 2], подразумевает **патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин (ИГ), что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной дисфункции и ухудшением прогноза болезни.** Прогрессирование дисфункции почек, вплоть до утраты функции органа, согласно принятому международными экспертами мнению, является **определяющим при решении вопроса в пользу назначения лечения, направленного на элиминацию патологического клона, несмотря на отсутствие критериальных онкогематологических показаний.** В России в последние годы появились ряд публикаций, посвященных МГРЗ, авторами которых являлись нефрологи [3–6]. Вместе с тем, такие клинические случаи очевидной связи аберрантного клона (порой минорного) и поражения почек остаются недостаточно распознаваемыми и врачами, и органами управления здравоохранением. В связи с недостаточной осведомленностью гематологов и нефрологов в отношении МГРЗ, отсутствием утвержденных рекомендаций и медико-экономических стандартов лечения возникает ряд организационных проблем, включая недоступность для большинства пациентов эффективной, своевременной диагностики и лечения. Применение эффективной терапии ограничено устаревшими подходами и стандартами оказания медицинской помощи, **основанными, главным образом, на гематологических критериях начала лечения.** Современные рекомендации по лечению лимфатических опухолей, сопровождающихся секрецией моноклонального парапротеина, предполагают проведение специфической терапии при наличии клинических показаний. Эта практика в настоящее время подвергается пересмотру, в особенности у пациентов с множественной миеломой (ММ). Моноклональный лимфоцитоз и моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) в современных определениях расцениваются не как болезни, а как состояния предрасположенности к

лимфатическим опухолям с разным риском трансформации и поэтому не подлежат терапии. Такой подход не является верным в отношении МГРЗ, при которой «небольшой» клон опасен и угрожает жизни [7–11], а своевременная терапия приводит к значимому улучшению прогноза [12–15]. Настоящий консенсус ведущих гематологов и нефрологов страны призван наметить пути практического решения проблем диагностики и лечения МГРЗ в РФ, критичных для этой категории больных.

ПОНЯТИЕ О МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ

Под моноклональной гаммапатией (МГ) понимают наличие аберрантного клона В-клеточной линии дифференцировки, продуцирующего молекулу ИГ или ее части. Современный взгляд в отношении группы нозологий, обусловленных МГ, и место МГРЗ в классификации представлены на рис. 1. Клон – популяция клеток, возникшая из одной клетки-предшественницы и наследующая все ее свойства, в том числе способность продуцировать моноклональный парапротеин. Вырабатываемый моноклональный белок, называемый парапротеином или М-протеином, может обладать патологическими свойствами, которые реализуются различными путями, включая депозицию в органах и тканях, приводя к их повреждению. Клональные клетки могут продуцировать полноразмерную молекулу ИГ или его часть (только легкую цепь (ЛЦ) или только тяжелую цепь). Возможны случаи с продукцией двух изотипов ЛЦ, двух и более полноразмерных иммуноглобулинов. В зависимости от этапа дифференцировки В-клеток клональную пролиферацию можно разделить на: 1) лимфоцитарную; 2) лимфоплазмочитарную; 3) плазмочелочную. Классификация МГ на основании типа клональной линии, а также критерии каждого из состояний приведены в табл. 1 [16–20]. Клинические проявления МГ связаны с: а) увеличением опухолевой массы; б) патологическими эффектами ИГ. Основная часть случаев МГ протекает субклинически, что отражает более ранние стадии болезни и входит в понятие МГНЗ (или моноклонального В-клеточного лимфоцитоза в случае лимфоцитарной пролиферации). В большинстве случаев МГНЗ продуцируемый парапротеин не обладает нефротоксичностью (т.е. способностью оказывать то или иное повреждающее воздействие на орган). Это состояние имеет благоприятное течение с частотой прогрессирования в злокачественную форму около 1% в год [21–23]. Для оценки



Рисунок 1. Клинические варианты моноклональных гаммапатий.
Figure 1. Clinical variants of monoclonal gammopathies.

CRAB – критерии поражения органов, обусловленные плазмоклеточной пролиферацией при множественной миеломе (hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions); MDE – события, определяющие миелому (myeloma defined events); ВЛ – В-лимфоцит; ЛП – лимфоплазмоцит; МВ – макроглобулинемия Вальденстрема; МВЛ – моноклональный В-клеточный лимфоцитоз; МГ – моноклональная гаммапатия; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ – множественная миелома, ПК – плазматическая клетка, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

низкого, промежуточного и высокого риска трансформации МГНЗ используют шкалы, основанные на оценке соотношения свободных ЛЦ и количества М-протеина, а лечение начинают только при появлении клинических симптомов опухоли (см. табл. 1). В качестве примера можно привести шкалу оценки риска прогрессирования МГНЗ в ММ, разработанную в клинике Мэйо [24]. Увеличение массы опухоли приводит к поражению органов в виде симптомов «CRAB» (C – hypercalcemia; R – renal insufficiency; A – anemia; B – bone lesions) при ММ; лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, признаков неопластического подавления кроветворения и пр. – при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) и макроглобулинемии Вальденстрема. Появление таких симптомов является показанием к лечению. Другая часть клиническо-

го спектра обусловлена эффектами парапротеина и его повреждающим действием на ткани и органы, включая почки. Симптомы, обусловленные парапротеином, могут возникать даже при низкой опухолевой массе и небольшой концентрации парапротеина в циркуляции. Концепция «небольшого, но опасного клона» при МГ, впервые предложенная G. Merlini и M.J. Stone в 2006 г. [25], предполагает клинически доминирующие орган-ные поражения и ухудшение прогноза, вызванные патологическими эффектами парапротеина, но не прогрессией опухоли как таковой. Для описания подобных случаев недавно предложен термин МГ клинического значения [26].

МГРЗ – термин, который дифференцирует известное понятие МГНЗ, выводя ряд клинических случаев из рамок «неопределенности». МГРЗ

Таблица 1 / Table 1

**Классификация и критерии моноклональных гаммапатий
(по Leung N. et al. [2] с изменениями)
Classification and criteria of monoclonal gammopathies
(by Leung N. et al. [2] with modifications)**

Тип клона	Болезнь	Объем клона в КМ/ периферической крови	М-градиент в периферической крови	Конечное органное повреждение внутренних органов, (критерии для начала лечения)
Клон плазматической клетки	МГНЗ	<10%	<30 г/л	Нет
	Тлеющая (индолентная) миелома	10–60%	≥30 г/л	Нет
	Множественная миелома (симптоматическая)	≥10% или плазмацитомы	≥30 г/л	Есть*
Клон лимфо-плазмочитарной линии	IgM-МГНЗ	<10%	<30 г/л	Нет
	Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема	>10%	≥30 г/л	Нет
	Макроглобулинемия Вальденстрема (симптоматическая)	>10%	≥30 г/л	Есть**
Клон В-лимфоцита	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	Моноклональные В-клетки в периферической крови <5×10 ⁹ /л	любой	Нет лимфоаденопатии
	Хронический лимфолейкоз	Моноклональные В-клетки в периферической крови >5×10 ⁹ /л	любой	Есть***
	Другие формы В-клеточного ЛПЗ	+/-	любой	

Примечание: МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения; КМ – костный мозг; ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание.

*CRAB [15]

С – **hypercalcemia** – гиперкальциемия. R – **renal insufficiency** – «почечная недостаточность» в нефрологической литературе является устаревшим термином. В данном случае речь идет о цилиндровой нефропатии, которая проявляет себя острым повреждением почек (ОПП). Ранее критерий подразумевал креатинин сыворотки >0,177 ммоль/л, в настоящее время добавлен и клиренс креатинина <40 мл/мин [18]. Факт ОПП не указан как неотъемлемое условие. Прежде чем руководствоваться данным критерием, необходимо убедиться, что у пациента отсутствует поражение почек какой-либо другой этиологии (диабетическая нефропатия, нефроангиосклероз вследствие артериальной гипертензии и др.). В противном случае назначение токсичного лечения таким пациентам может сопровождаться тяжелыми побочными реакциями. А – **anemia** – анемия. В – **bone lesions** – повреждение костей

*События, определяющие миелому (MDE – myeloma defined events) [16]

- > 60 % плазматических клеток в костном мозге
- соотношение вовлеченной/невовлеченной свободной ЛЦ сыворотки > 100
- > 1 фокального очага вовлечения костного мозга по магнитно-резонансной томографии диаметром более 5 мм

** Показания для начала лечения макроглобулинемии Вальденстрема [17, 27]

- Симптомы, ассоциированные с ростом опухолевой массы: лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, органо-мегалия, анемия, тромбоцитопения, В-симптомы
- Симптомы, ассоциированные с гиперпродукцией IgM: криоглобулинемия, иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения, нефропатия, нейропатия, амилоидоз, синдром гипервязкости (повышение вязкости крови вследствие крайне высокого содержания белка в плазме за счет парапротеина с развитием следующих симптомов: кровоточивость слизистых, неврологический дефицит, нарушение зрения), уровень IgM >50 г/л

*** Симптоматическая лимфоаденопатия/цитопения/спленомегалия/органо-мегалия/В-симптомы

также характеризуется клоном, который ниже уровня, соответствующего критериальному диагнозу ММ или лимфопролиферативного заболевания, требующего начала лечения. По данным НИИ нефрологии, среднее значение плазматизации костного мозга при МГРЗ составило 2,2%, а уровень парапротеина в сыворотке – 1,1 г/л [4]. Вместе с тем, в отличие от случаев МГНЗ продуцируемый М-протеин при МГРЗ обладает нефротоксичностью и приводит к клинически значимому повреждению почек, а также других органов. Нефротоксичный моноклональный ИГ может вырабатываться как при низкой, так и большой опу-

холевой массе. Если имеют место основания для критериального диагноза злокачественной пролиферации клона В-клеточной линии дифференцировки и поражения почек, это говорит о том, что продуцируемый парапротеин нефротоксичен. Такие случаи не относят к МГРЗ, при формулировке диагноза на первое место ставят гематологическую опухоль, а поражение почек считают осложнением. В случае нефротоксичности моноклонального парапротеина и «небольшого» клона диагноз должен быть определен как «МГРЗ» с расшифровкой характера поражения почек, ключевым в определении которого является морфоло-

гическое исследование почечной ткани. Согласно консенсусу Международной группы по изучению поражения почек и моноклональной гаммапатии 2019 г. [2], понятие МГРЗ было расширено по сравнению с консенсусом 2012 г. [1]. В группу МГРЗ были дополнительно включены такие В-клеточные/плазмноклеточные пролиферации, как «тлеющая ММ, тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, а также ХЛЛ и лимфомы низкой степени злокачественности (лимфома маргинальной зоны, мантийноклеточная лимфома, MALT-лимфома)» – состояния, при которых клон продуцирует нефротоксичный ИГ, но при этом не требует терапии по онкогематологическим показаниям.

Эпидемиология

Поражение почек, обусловленное парапротеином, – нечастая патология в структуре болезней почек. По данным НИИ нефрологии, распространенность патологии почек, связанной с каким-либо вариантом МГ, составляет 7,5% среди всех пациентов, которым была выполнена диагностическая нефробиопсия. При этом МГРЗ была выявлена у 4% пациентов [4]. Эти цифры соотносятся с данными, представленными в мировой литературе [11,28]. По данным Министерства здравоохранения РФ, заболеваемость «Гломерулярными, тубулоинтерстициальными болезнями почек, другими болезнями почек и мочеточника» в 2017 году составила 255 случаев на 100 000 взрослого населения. Принимая во внимание, что существенная часть этих случаев представлены заболеваниями, для диагностики которых не требуется выполнение морфологического исследования нефробиоптата (инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит, рефлюкс-нефропатия и проч.), и частоте МГРЗ 4%, основанную на морфологической верификации диагноза, можно заключить, что заболеваемость МГРЗ, в целом, близка к критериям орфанного заболевания (10,2 случая на 100 000 взрослого населения/год).

Прогноз

МГРЗ нельзя считать доброкачественным состоянием, поскольку клон за счет эффектов парапротеина неуклонно ведет к прогрессии дисфункции почек и, в итоге, к гибели органа (терминальной стадии хронической болезни почек, ХБП). Медико-экономическое значение ХБП определяется резким увеличением рисков нефатальных и фатальных событий, инвалидизацией больных, а также значительными расходами на проведение диализа [29–33]. Почечный прогноз при МГРЗ сопоставим с таковым при ММ с поражением почек и значительно хуже, чем при других вариантах нефропатий (рис. 2). Кроме того, при наличии МГРЗ риск прогрессии клона в злокачественный выше, а значит, хуже прогноз в отношении продолжительности жизни. Так, риск трансформации клона в злокачественную форму при МГРЗ в 3,3 раза выше и в течение первого года составляет 10% [11], что сопоставимо с частотой прогрессирования тлеющей ММ в симптоматическую [34].

Обоснование необходимости введения нозологической группы моноклональной гаммапатии ренального значения

Неблагоприятное прогностическое значение МГРЗ делает очевидным необходимость лечения такого «неопасного», с формальной точки зрения классической онкогематологии, клонального процесса [2]. Подобный «прецедент» хорошо известен в онкогематологии – это системный AL-амилоидоз, тяжелое заболевание с минимальным клоном плазмочитов в костном мозге, но крайне неблагоприятным в отсутствие лечения прогнозом, которое длительное время являлось предметом неразрешимых противоречий между гематологами и нефрологами. Достаточно давно разработаны и применяются, в том числе и в



Рисунок 2. Почечный прогноз при множественной миеломе с поражением почек, моноклональной гаммапатии ренального значения и других нефропатиях (по данным НИИ нефрологии). Figure 2. Renal prognosis in multiple myeloma with renal impairment, monoclonal gammopathy of renal significance and other nephropathies (based on the data of Research Institute of Nephrology).

АНЦА-асс. ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов; ММ – множественная миелома; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; МПГН – мембранопротеративный гломерулонефрит; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз.

России, эффективные схемы химиотерапии AL-амилоидоза, направленные на элиминацию опухолевого клона [35–38]. Такая же лечебная стратегия должна быть применена и при неамилоидных формах поражения почек, ассоциированных с МГ [12, 39–43]. Преодоление стереотипа лечения только злокачественного клона в международной практике происходило поэтапно по мере накопления данных в отношении патофизиологии МГ, что отражено в ряде работ первого десятилетия XXI века [7, 25, 44–46]. Наиболее значимой вехой стала известная работа N.Leung и соавт., опубликованная в 2012 году в журнале «Blood» от имени Международной группы по изучению почек и моноклональной гаммапатии (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) [1]. Название этой статьи «Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant» («Моноклональная гаммапатия ренального значения: когда моноклональная гаммапатия неопределенного значения становится определенной и значимой») раскрывает существенные перемены в понимании ведущими гематологами и нефрологами мира проблемы поражения почек при МГ и осознании необходимости лечения подобного состояния. Впоследствии опубликованы многочисленные статьи по этой проблематике [47–50], интерес к которой со стороны, в первую очередь, нефрологов обусловлен возможностью эффективного этиотропного лечения, минимизации/устранения эффектов нефротоксического М-протеина, а в результате улучшения общего и почечного прогноза. Признание зарубежными медицинскими сообществами, в том числе Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group) [18], взаимосвязи клона и поражения почек – моноклональной гаммапатии ренального значения – открыло возможность назначения таким пациентам высокоэффективной химиотерапии. Терапевтическое воздействие, направленное на подавление клона, оказалось эффективным как в отношении почечных исходов, так и общей выживаемости [7, 9, 12–14].

Механизмы и структура поражения почек при МГ

Механизмы воздействия парапротеина на почечную ткань и структуры организма крайне разнообразны и пока окончательно не выяснены [26, 51]. В силу особенностей строения и соответствующим образом измененных физико-химических свойств самой молекулы парапротеина, а также действия местных факторов аномальные ИГ и/или

ЛЦ способны: 1) оказывать токсическое влияние на клетки; 2) действовать наподобие антител по отношению к различным молекулам; 3) активировать иммунную систему, в частности систему комплемента; 4) взаимодействовать с мезангиоцитами и другими клетками нефрона и аккумулироваться в виде депозитов различной структуры, например в виде амилоидных фибрилл. При МГРЗ патологическое действие моноклонального ИГ может быть реализовано на уровне любого компартмента нефрона: клубочка, канальцев, интерстиция, сосудов [52]. Отсюда происходит и разнообразие клинических проявлений МГРЗ, которое может заключаться в любом синдроме поражения почечной паренхимы или их комбинации (рис. 3). В связи с тем, что клон ПК или В-лимфоцита «небольшой» и, как правило, не вызывает явных симптомов, ассоциированных с опухолью, **пациенты с МГРЗ, имеющие преимущественно почечные проявления, первично оказываются пациентами нефролога**, обращаясь по поводу развития «почечных» симптомов (артериальной гипертензии, отеков, гематурии, протеинурии, дисфункции почек и др.). На рис. 4 представлены варианты нефропатий, ассоциированных с МГ, по данным отделения нефрологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ и клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

В зависимости от профиля научно-практической направленности стационара структура ассоциированных с моноклональной гаммапатией поражений почек может различаться при сохранении тенденции к доминированию AL-амилоидоза. Так, по данным многопрофильного терапевтического стационара Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, клиники им. Е.М. Тареева, диагностированы 276 больных с моноклональной гаммапатией, в том числе у 51 % выявлен AL-амилоидоз [3]. Среди неамилоидных нефропатий (n=63, 23 %) при эквивалентной частоте в сравнении с выборкой ГКБ им. С.П. Боткина морфологически подтвержденного хронического гломерулонефрита (мембранопрлиферативный – 4 %, фокально-сегментарный гломерулосклероз – 1 %, мембранозный – 1 %, минимальные мезангиальные изменения – 1 %) более значительную часть (6 %) занимает криглобулинемический гломерулонефрит, в основном при НСВ-ассоциированной криоглобулинемии II типа, меньшая часть приходится на болезни депозиции моноклональных иммуноглобулинов (1 %) и цилиндровую нефропатию (1 %).

МГРЗ и структура МКБ

Признание международным сообществом МГРЗ, как отдельной нозологии, находит отра-

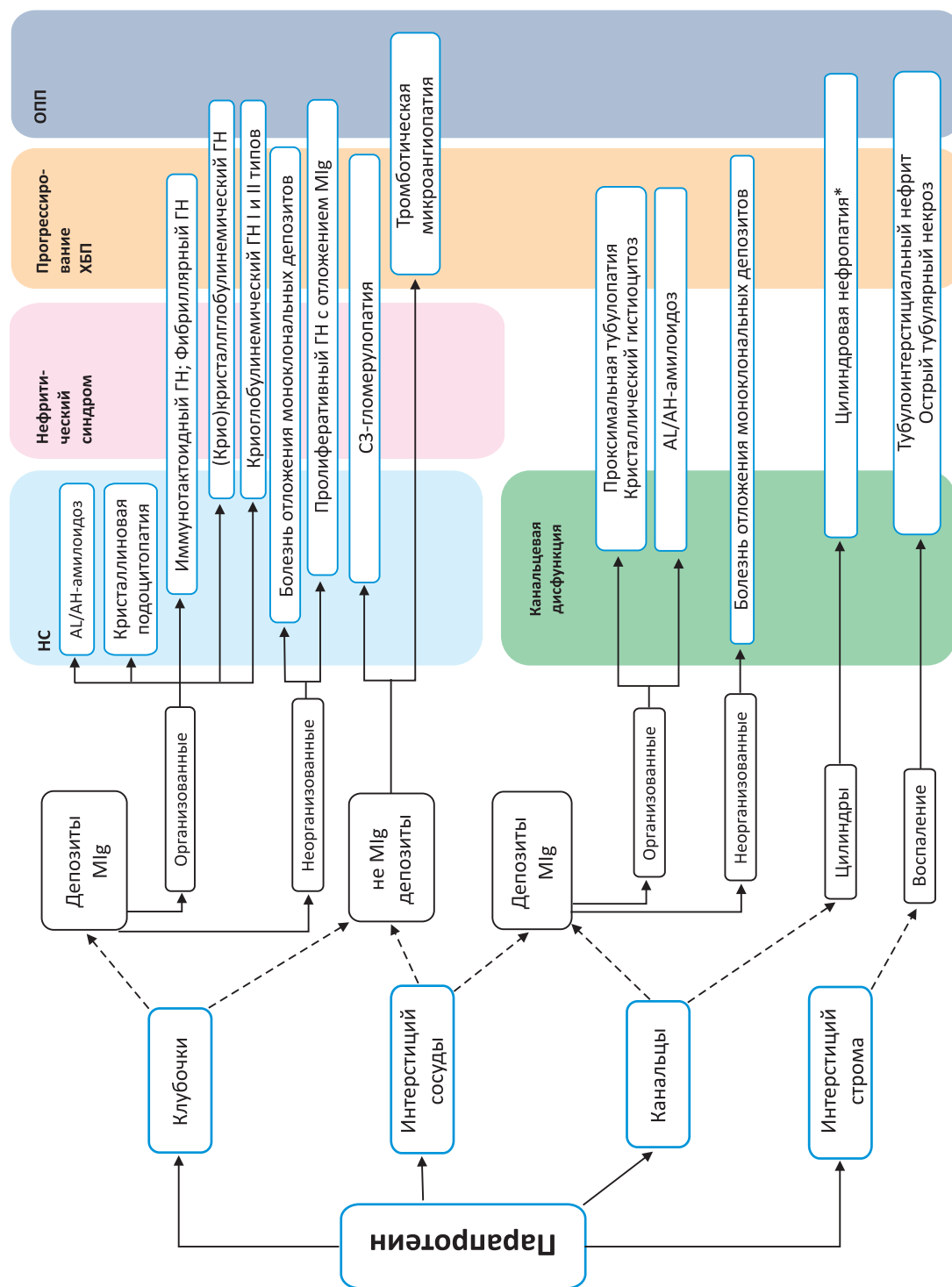


Рисунок 3. Патоморфологические варианты поражения почек, обусловленные парапротеином, и их клиническая манифестация.

Figure 3. Morphological types of kidney injury associated with paraprotein and its clinical manifestation.

К вариантам повреждения почек, связь которых с моноклональной гамматопией пока не имеет достаточной доказательной базой, относят: гломерулонефрит, ассоциированный с антигентами к гломерулярной базальной мембране; мембранозную нефропатию, в том числе ассоциированную с антителами к рецептору фосфолипазы A2; IgA-нефропатию при болезни Шенляйна-Геноха, ассоциированную с моноклональным IgA [2].

*Цилиндровая нефропатия в основном возникает при избыточной продукции легких цепей при множественной миеломе, не относится к МГРЗ. Болезни шенляйна-генюха, ассоциированную с моноклональными IgA [2].

Мгд – моноклональный иммуноглобулин; ГН – гломерулонефрит; НС – нефротический синдром; ОПП – острое повреждение почек; ХБП – хроническая болезнь почек.

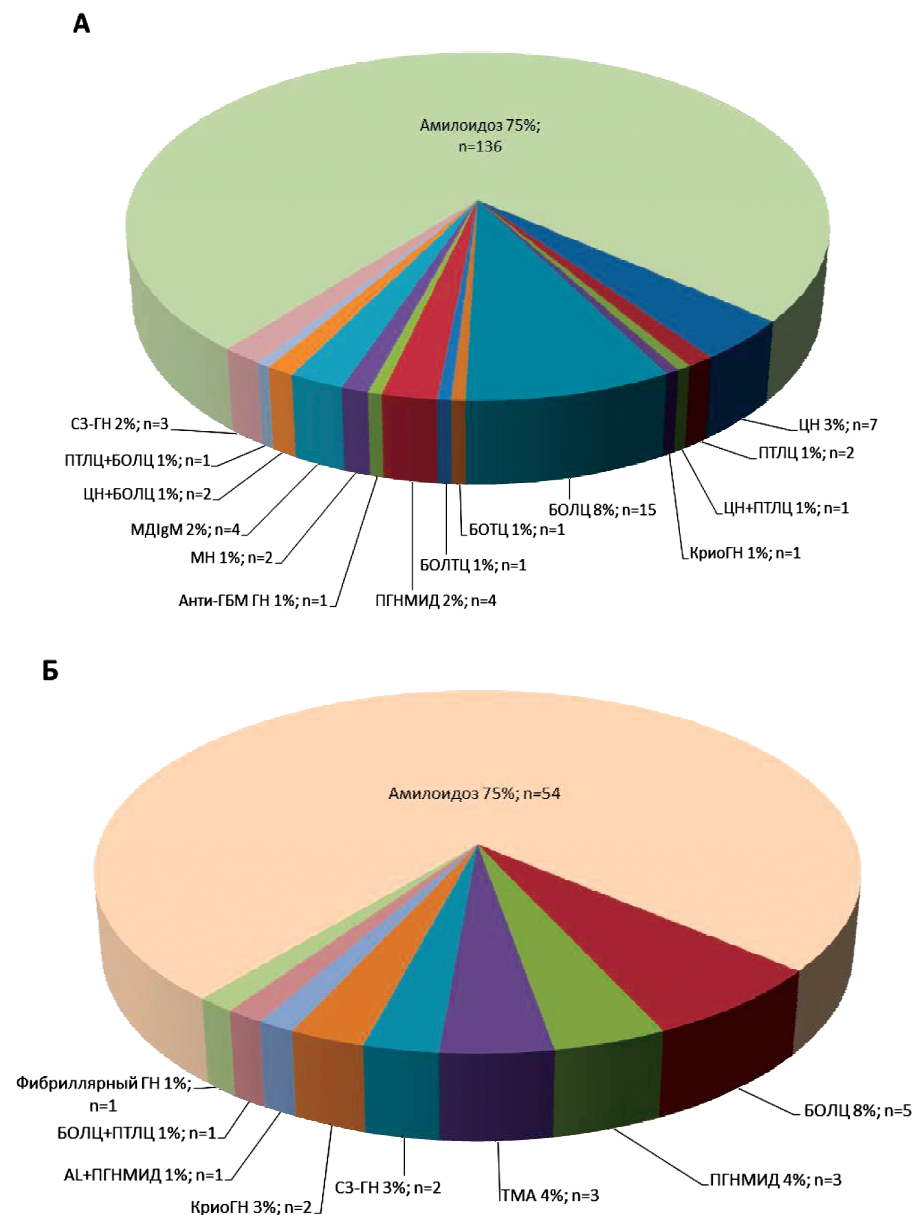


Рисунок 4. Спектр нефропатий, ассоциированных с моноклональными иммуноглобулинами

Figure 4. Spectrum of nephropathies associated with monoclonal immunoglobulin

А – по данным отделения нефрологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, 181 пациент; Б – по данным клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 72 пациента. АЛ – AL-амилоидоз; СЗ-ГН – СЗ-гломерулонефрит; Анти-ГБМ ГН – гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране; БОЛЦ – болезнь отложения легких и тяжелых цепей; БОТЦ – болезнь отложения тяжелых цепей; БОТЦ – болезнь отложения тяжелых цепей; КРИОГН – криоглобулинемический гломерулонефрит; МДlgM – гломерулонефрит, вызванный моноклональными депозитами IgM; МН – мембранозная нефропатия; ПГНМИД – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; ПТЛЦ – проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями; ТМА – тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией; ЦН – цилиндровая нефропатия.

жение и в Международной классификации болезней (МКБ). Проект МКБ-11, представленный на официальном сайте [53] и планируемый к утверждению в 2019 году, включает два наиболее распространенных варианта поражения почек при МГ – AL-амилоидоз и болезнь отложения моноклонального иммуноглобулина (Randall type monoclonal immunoglobulin deposition disease, MIDD). В новой версии МКБ MIDD является подразделом главы «Плазмоклеточные новообразования» (2A83.0).

Вышеизложенное является основанием для признания МГРЗ как отдельной нозологической группы в структуре моноклональных гаммапатий, в том числе на уровне управления органами здравоохранения РФ. Нозологии, которые входят в группу МГРЗ, представлены в табл. 2.

Гематологи и нефрологи – авторы настоящего консенсуса – на период до появления в РФ перевода на русский язык текста МКБ-11 пришли к заключению о необходимости применения кодов МКБ-10 для характеристики разных вариантов МГРЗ (табл. 3). В случае поражения почек, ассоциированного с МГ, следует комбинировать код гематологической нозологии с кодом нефрологической нозологии.

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению МГРЗ

МГРЗ – проблема, находящаяся на стыке двух специальностей – гематологии и нефрологии, для решения которой **требуется мультидисциплинарный подход**.

В рамках реализации последнего задачей гематолога является верификация клональности,

Таблица 2 / Table 2

Перечень нозологий для включения в группу МГРЗ
Nosologies for inclusion in MGRS group

AL-амилоидоз
АН-амилоидоз
Болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов
Болезнь отложения тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов
Пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов
Иммунотактоидный гломерулонефрит
Моноклональный фибриллярный гломерулонефрит
Кристаллическая подоцитопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
С3-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией
Криоглобулинемический гломерулонефрит в рамках криоглобулинемии I или II типов
Проксимальная тубулопатия, ассоциированная с легкими цепями
Кристаллический гистиоцитоз
Тубулоинтерстициальный нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией
(Крио)кристаллглобулинемический гломерулонефрит
Иные формы гломерулопатий, связь которых с моноклональной гаммапатией доказана, в том числе анти-ГБМ нефрит, ассоциированный с моноклональной гаммапатией, и мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией

Примечание. МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; анти-ГБМ нефрит – гломерулонефрит, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране.

Таблица 3 / Table 3

Кодирование поражений почек, ассоциированных с моноклональной гаммапатией, по МКБ-10

ICD-10 coding for kidney injury associated with monoclonal gammopathy

Тип клона	Номенклатура в зависимости от степени пролиферации клона и код гематологической нозологии	Тип МГРЗ и код нефрологической нозологии
Клон плазматической клетки	МГНЗ D47.2 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения D89.1 Криоглобулинемия	Неамилоидное поражение почек N00-08 Гломерулярные болезни, в том числе
	Тлеющая (индолентная) миелома C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	N08.1 Гломерулярные болезни при новообразованиях (ММ, МВ)
	AL/АН-амилоидоз E85.8 Другие формы амилоидоза	N08* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках
Клон лимфо-плазматической линии	IgM-МГНЗ D47.2 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения D89.1 Криоглобулинемия	N10-16 Тубулоинтерстициальные болезни почек, в том числе N16* Тубулоинтерстициальные поражения почек при болезнях, классифицированных в других рубриках
	D89.8 Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках	N16.1 Тубулоинтерстициальное поражение почек при новообразованиях (лейкозе, лимфоме, ММ)
	Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема	
Клон В-лимфоцита	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз D 72.8 Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток	N17-19 Почечная недостаточность
	Хронический лимфолейкоз В-клеточная неходжкинская лимфома C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз C82 Фолликулярная неходжкинская лимфома C83 Диффузная неходжкинская лимфома D89.1 Криоглобулинемия	Амилоидоз могут быть применимы вышеуказанные коды, а также N08.4 Гломерулярные болезни при амилоидозе

Примечание. МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; МВ – макроглобулинемия Вальденстрема; МКБ – Международная классификация болезней; ММ – множественная миелома.

а на заключительном этапе принятие решения о характере клон-ориентированной терапии, т. е. терапии, направленной на контроль пролиферации клона, включающей методы высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Необходимость участия нефролога обусловлена тем, что при МГРЗ продуцируется нефротоксичный М-протеин, который приводит к самым различным типам поражения почек и ренальной дисфункции. Клинико-морфологический паттерн МГРЗ трудно дифференцировать от других многочисленных патологий, не связанных с МГ, без применения и интерпретации сложных методов поэтапных исследований.

Диагностика МГРЗ

Для установления диагноза МГРЗ необходимо:

1) определить наличие клона В-клеточной линии дифференцировки и 2) установить специфичность поражения почек, обусловленного воздействием продуцируемого клоном моноклонального белка. В этой связи диагностика включает гематологические и нефрологические методы исследования [2, 52]. Принимая во внимание существенное разнообразие вариантов поражения почек МГРЗ, очевидно, что ключевым этапом диагностики этого состояния является морфологическое исследование почечной ткани [54]. Результат гистологического исследования и клинико-морфологический анализ раскрывают особенности МГРЗ в каждом конкретном случае, а также несут крайне важную для нефролога информацию в отношении почечного прогноза.

Морфологическая диагностика МГРЗ

С целью полноценной диагностики МГРЗ морфологическое исследование почечной ткани должно включать:

1) **светооптическое исследование** с применением окрасок: гематоксилин/эозин, ШИК-реакция, серебрение по Джонсу, Конго-рот, трихромальная окраска по Массону, окраска на эластические волокна;

2) **иммуноморфологическое исследование:** иммунофлюоресценция (ИФ) или иммуногистохимия (ИГХ) для выявления в почечной паренхиме депозитов молекул моноклонального ИГ [панель антител к IgA, IgM, IgG (типирование IgG), IgD, kappa, lambda, C3, C1q]. В ряде случаев иммуноморфологические методы должны быть дополнены энзимным демаскированием эпитопов антигенов моноклонального ИГ, что позволяет более эффективно диагностировать МГРЗ, когда результаты не дают рутинные ИГХ/ИФ-исследования [55–57]. С целью дифференциальной диагности-

ки фибриллярного гломерулонефрита, депозиты при котором могут обладать конгофильностью, применяют ИГХ-исследование на DNAJB9 – белок семейства шаперонов, крайне специфичный для этого типа гломерулонефрита [58, 59].

3) **ультраструктурное исследование** позволяет оценить степень повреждения структур почки на субмикроскопическом уровне и характер депозитов, образованных моноклональным белком (организованные, неорганизованные). Последнее является ключевым в дифференциальной диагностике таких форм МГРЗ, как иммунотактоидный, фибриллярный, криоглобулинемический гломерулонефриты и др. Иногда с целью детекции моноклонального белка исследование может быть дополнено ультраструктурной ИГХ с мечеными наночастицами золота [60, 61].

На завершающих этапах морфологической дифференциальной диагностики МГРЗ в рамках omics-технологий и, в частности, протеомики в некоторых зарубежных центрах применяют лазерную микродиссекцию с последующими разделением белковых компонентов почечной ткани методом капиллярного электрофореза и идентификацией молекулярного состава с помощью MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время-пролетным анализом и визуализирующей масс-спектрометрией) [54, 62, 63].

Вышеописанные подходы к морфологической диагностике должны быть осуществлены исключительно в высокоспециализированной и хорошо оснащенной морфологической лаборатории, где все необходимые методики будут применены и оценены опытным нефропатологом.

Гематологическая диагностика МГРЗ

Целью гематологического обследования является выявление парапротеина и клона В-клеточной линии дифференцировки. Объем обследования соответствует таковому при ММ, В-лимфоме или макроглобулинемии Вальденстрема и подробно описан в соответствующих рекомендациях [17–21, 27].

Для успешной верификации «небольшого» клона важным является применение высокочувствительных методик, позволяющих обнаруживать даже небольшой клон и малое количество парапротеина: иммунофенотипирование костного мозга, генетические исследования, иммунофиксация сыворотки крови и мочи, определение в сыворотке свободных ЛЦ методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики являются основой не

только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессии заболевания.

Лечение МГРЗ

На **мультидисциплинарном** подходе должно быть основано и лечение МГРЗ, которое должно быть клон-ориентированным и включать известные препараты и схемы химиотерапии, применяемые при ММ, В-лимфоме, ХЛЛ и макроглобулинемии Вальденстрема [16–20, 27, 39, 42, 64, 65]. Кратко современные подходы к этиотропной терапии МГРЗ отражены в табл. 4. Цель лечения – снижение продукции патогенных ЛЦ/ИГ, уменьшение отложения парапротеина в органах и тканях, предупреждение дальнейшего прогрессирования их дисфункции, а также предотвращение трансформации клона в злокачественную форму [11]. Помимо химиотерапии, в качестве опции лечения МГРЗ должна рассматриваться высокодозная полихимиотерапия с поддержкой ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

В задачи комплексного нефрологического сопровождения терапии входят разнообразные мероприятия, заключающиеся в коррекции доз препаратов с учетом их потенциальной нефротоксичности, профилактике и лечении ОПП, воздействию на специфические патогенетические механизмы повреждения почек (лечение тромботической микроангиопатии, иммунокомплексного повреждения органа, увеличение клиренса депозитов ИГ), оценке функций почек в динамике и коррекции их нарушений, оценке почечного ответа, а также применение методов экстракорпоральной элиминации ЛЦ. К последним относятся методы заместительной почечной терапии, например, гемодиализ/гемодиализация с применением мембран «высокой отсечки» (high cut-off membrane), а также SUPRA-HFR (haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration by adsorption on resin). Эти методики позволяют удалить свободные ЛЦ из

организма и снизить их токсическое действие на ткани и органы, способствуя повышению эффективности лечения [66–68]. Важным также является подготовка потенциальных реципиентов аллотрансплантата почки и включение таких больных в лист ожидания. С учетом высокой частоты возврата МГРЗ в трансплантат почки первым этапом необходимо проводить клон-ориентированную терапию и консолидацию гематологического ответа с помощью аутоТГСК [69].

Консенсус не преследует цели подробно осветить методы лечения МГРЗ. Вопросы терапии обсуждаемой нозологии будут подробно описаны в виде клинических рекомендаций в дальнейшем.

Проблемы лечения МГРЗ в РФ

В настоящее время в практической медицине в РФ МГРЗ не рассматривается как нозология, а таких пациентов формально относят к группе МГНЗ или случаям В-клеточной пролиферации без критериев для начала терапии. В результате традиционных, но сейчас устаревших представлений о том, что в случаях МГ лечению должен подвергаться исключительно злокачественный опухолевый клон, эффективной клон-ориентированной химиотерапией (бортезомиб, леналидомид, ритуксимаб и др.) обеспечены только пациенты со злокачественными формами МГ – ММ, лимфомами, ХЛЛ. В то же время, пациенты с МГРЗ, включая AL-амилоидоз, не соответствующей формальным критериям злокачественности, не входят в программы обеспечения необходимыми лекарствами (Федеральный закон №299 от 03.08.2018 г. «О внесении изменений в Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”») и остаются без возможности получить адекватную характеру и прогнозу болезни терапию. Безусловно, в отношении МГРЗ подобный подход неприемлем. Недоступность лечения, обусловленная, в первую очередь, тем, что диагноз «в списках не значится», а также непониманием истинной природы болезни и недооценкой ее

Таблица 4 / Table 4

Препараты и методы, применяемые для лечения клональной пролиферации В-клеточной линии [17] **Medications and approaches for treatment in B-cell line clonal proliferation [17]**

Цитостатики (циклофосфамид, бендамустин, хлорамбуцил, флударабин, доксорубицин, винкристин, мелфалан и др.)
Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон)
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, др.)
Моноклональные антитела (анти-CD20 – ритуксимаб, обинутумаб, офатумумаб; анти-CD 38 – даратумумаб; др.)
Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб)
Иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид, др.)
Высокодозная полихимиотерапия с последующей ауто-трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток крови

клинико-прогностического значения, губительна для больных [70]. Пациенты с данной патологией должны быть обеспечены необходимыми препаратами и возможностью проведения лечения в рамках финансирования по каналу высоких технологий, включая аутоТГСК.

Предпосылки для создания онконейрологического центра

Патология почек, ассоциированная с МГ, стоит на стыке двух специальностей – гематологии и нефрологии. Понимание крайней актуальности этой проблемы в мире привело к возникновению новой узкоспециализированной области – онконейрологии [71, 72]. Очевидно, что диагностика МГРЗ, наблюдение и лечение таких пациентов должно осуществляться в специализированном онконейрологическом центре. Опыт создания и работы таких центров реализован за рубежом [73]. Создание онконейрологического центра в РФ возможно на базе многопрофильного стационара, имеющего в своем составе отделения гематологии, нефрологии, заместительной почечной терапии, трансплантации стволовых клеток и почки. Другим определяющим моментом является наличие соответствующих диагностических ресурсов, включая иммуноморфологическую лабораторию, обладающую необходимыми для полноценной диагностики МГРЗ методиками. Следует отметить, что интересы онконейрологии не ограничиваются только заболеваниями почек, ассоциированными с МГ, но включают острое повреждение почек в результате лечения опухолевых процессов, поражения почек, ассоциированные с солидными опухолями и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, вторичные опухоли у больных с почечным аллографтом и т.д. [74].

Заключение консенсуса гематологов и нефрологов по МГРЗ

МГРЗ – это не самостоятельное заболевание почек, не «хронический гломерулонефрит», а состояние, при котором поражение почек вторично по отношению к клональной В-клеточной пролиферации. Иными словами, МГРЗ – это предопухолевое заболевание в сочетании с ХБП, которое требует незамедлительного начала лечения. Последнее, однако, невозможно для пациентов в РФ в связи с отсутствием диагноза МГРЗ в перечне нозологий, а значит, отсутствием помощи при данной патологии.

В рамках данного консенсуса нефрологи и гематологи ведущих клиник страны пришли к общему мнению в отношении МГРЗ и выносят на рассмотрение профессионального сообщества и

органов управления здравоохранением РФ ряд предложений, реализация которых позволит существенно улучшить ситуацию в диагностике и лечении этой категории больных.

Заключительные положения консенсуса сформулированы ниже:

1. МГРЗ представляет собой группу заболеваний, при которых повреждение почек происходит в результате патологического действия моноклонального белка (иммуноглобулина или его части), продуцируемого опухолевым клоном В-клеточной линии дифференцировки. При этом критериев, позволяющих начать специфическую терапию лимфатической опухоли, нет.

2. МГРЗ – гетерогенная группа заболеваний, при которой результат воздействия моноклонального белка на почечную ткань может быть различным, однако неизбежно приводит к прогрессирующей дисфункции почек, вплоть до полной утраты функции органа и к уменьшению продолжительности жизни.

3. Принимая во внимание крайне неблагоприятный прогноз в отношении функции почек и жизни, МГРЗ должна быть включена в реестр «жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни пациентов или их инвалидности», в виде общего названия, объединяющего ряд отдельных нозологий, включая AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных депозитов и др. (табл. 2).

4. При МГРЗ диагностика клональной пролиферации требует выполнения иммунофенотипических и молекулярных исследований, направленных на выявление «небольшого» клона, включая выявление парапротеина в крови и моче с использованием иммунофиксации и определения свободных легких цепей методом Freelite или иными методами, сопоставимость которых с Freelite доказана. Данные методики должны быть доступны, в первую очередь, в специализированных онкогематологических центрах, а также в других крупных стационарах РФ, так как являются основой не только для первичной гематологической диагностики, но и для оценки эффективности лечения и прогрессии заболевания.

5. Наряду с выявлением опухолевого клона, диагностика МГРЗ требует обязательного проведения биопсии почки с морфологическими исследованиями, позволяющими подтвердить специфическое поражение органа. Морфологическое исследование нефробиоптата должно включать светооптический, иммуноморфологический, ультраструктурный методы. Основным признаком МГРЗ яв-

ляются организованные и/или неорганизованные депозиты парапротеина моноклональной природы в компартментах почки. Тип моноклонального парапротеина, выявленного в сыворотке крови или в моче, должен совпадать с типом моноклонального белка, определенного морфологически и вызвавшего поражение почек.

6. Диагноз МГРЗ должен быть обсужден консилиумом в составе гематолога, нефролога и почечного патолога и быть основан на констатации патогенетической связи поражения почек и имеющейся моноклональной пролиферации – клона В-лимфоцита/ плазматической клетки и/или выявленного в сыворотке/крови парапротеина.

7. Любой вариант МГРЗ требует начала клонорегулирующего лечения, финальной целью которого является сохранение функции почек и предупреждение прогрессирования клона в сторону опухолевого процесса. Характер химиотерапии зависит от типа клональной пролиферации. Лечение должно быть назначено и проведено на мультидисциплинарной основе в соответствии с типом клона/ парапротеина и особенностями повреждения почек гематологом и нефрологом, имеющими подобный опыт.

8. Группу онкогематологических болезней, объединенных термином МГРЗ, необходимо включить в перечень патологий, требующих назначения дорогостоящих химиотерапевтических препаратов. Пациенты должны получать лечение в рамках канала финансирования «высокие технологии».

9. Консолидация гематологического ответа может быть достигнута с помощью проведения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутоТГСК, в связи с чем целесообразно расширить показания для аутоТГСК и включить в стандарты оказания данного вида помощи, помимо AL-амилоидоза, и другие типы МГРЗ.

10. С целью успешной диагностики, своевременного эффективного лечения МГРЗ и долгосрочного наблюдения за пациентами с данной патологией целесообразно открытие специализированных отделений/центров онконефрологии в учреждениях, имеющих соответствующие ресурсы для диагностики и лечения и квалифицированные врачебные кадры, имеющие соответствующий опыт в онкогематологии и нефрологии.

11. На основании положений консенсуса целесообразно создание национальных рекомендаций по этой клинической проблеме.

¹⁵ С данным документом ознакомились и выразили солидарность от имени профессиональных сообществ участники Консенсуса:

От имени Ассоциации нефрологов России и Научного общества нефрологов России

ФИО, город	Должность, место работы
Ватазин Андрей Владимирович (Москва)	президент Ассоциации нефрологов, руководитель хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный специалист нефролог МЗ РФ по Центральному Федеральному Округу, заместитель председателя профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Нефрология», доктор медицинских наук профессор
Каюков Иван Глебович (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией клинической физиологии почек НИИ нефрологии, профессор кафедры нефрологии и диализа ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук профессор
Кучер Анатолий Григорьевич (Санкт-Петербург)	профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заместитель директора по лечебной работе Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук профессор
Попова Светлана Ивановна (г. Самара)	заведующая нефрологическим отделением (амбулаторным) консультативной поликлиники главного корпуса Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середякина
Прокопенко Елена Ивановна (Москва)	председатель Ассоциации нефрологов Центрального Федерального Округа, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктор медицинских наук
Пуштов Алексей Александрович (г. Самара)	заведующий нефрологическим отделением ГУЗ «Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, главный внештатный специалист по нефрологии МЗ РФ Самарской области

Румянцев Александр Шаликович (Санкт-Петербург)	профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, доктор медицинских наук профессор
--	---

От имени Национального гематологического общества, Российского общества онкогематологов

ФИО, город	Должность, место работы
Давыдкин Игорь Леонидович (г. Самара)	заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной и инновационной работе, главный внештатный специалист по гематологии МЗ Самарской области, доктор медицинских наук профессор
Кулагин Александр Дмитриевич (Санкт-Петербург)	профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», доктор медицинских наук
Птушкин Вадим Вадимович (Москва)	заместитель главного врача Городской клинической больницы им. С.П. Боткина по гематологии, главный гематолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук профессор
Рехтина Ирина Германовна (Москва)	ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения полиорганной патологии и гемодиализа ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, доктор медицинских наук
Смирнова Анна Геннадьевна (Санкт-Петербург)	заведующая поликлиническим отделением НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, кандидат медицинских наук
Шатохин Юрий Васильевич (г. Ростов-на-Дону)	заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, заведующий гематологическим отделением ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, главный внештатный гематолог ЮФО, СКФО, доктор медицинских наук профессор

От имени Российского общества патологов

ФИО, город	Должность, место работы
Байков Вадим Валентинович (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», член профильной комиссии Министерства здравоохранения РФ по специальности «Молекулярная медицина», доктор медицинских наук
Сиповский Василий Георгиевич (Санкт-Петербург)	заведующий лабораторией клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», кандидат медицинских наук
Столяревич Екатерина Сергеевна (Москва)	профессор кафедры нефрологии ФПДО «Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова», врач-патологоанатом Городской клинической больницы №52 г. Москвы, доктор медицинских наук
Тодоров Сергей Сергеевич (г. Ростов-на-Дону)	руководитель морфологического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, доктор медицинских наук
Воробьева Ольга Алексеевна (Санкт-Петербург)	врач-патологоанатом отделения нефропатологии и сложных морфологических исследований Национального центра клинической мофрологической диагностики, руководитель направления патологии собственной и трансплантированной почки, кандидат медицинских наук
Лебедев Кирилл Игоревич (Санкт-Петербург)	младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
2. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
3. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Когарко ИН и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клин мед* 2016; 94(12):892–901. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
- Kozlovskaya LV, Rameev VV, Kogarko IN et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Klin med* 2016;94(12):892–901. (In Russ.) doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-12-892-901
4. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология* 2018;22(6):38–46. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
- Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(6):38–46. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
5. Захарова ЕВ, Столяревич ЕС. Особенности нефропатий при лимфопролиферативных и плазмоклеточных заболеваниях (опыт одного центра). *Альманах клинической медицины* 2014;(30):3–11. doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11
- Zakharova EV, Stolyarevich ES. Kidney damage in lymphoproliferative and plasma cell disorders (one center experience). *Almanac of Clinical Medicine* 2014;(30):3–11. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-3-11
6. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of Lymphoproliferative Disorders and Monoclonal Gammopathy. *Urol Nephrol Open Access* 2015;2(4):47–55. doi: 10.15406/unoaj.2015.02.00047
7. Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3357–3364. doi: 10.3109/10428194.2015
8. 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
9. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:231–239
10. 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;6:775–784
11. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9(2):2344–2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412
12. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91(11):1123–1128. doi: 10.1002/ajh.24528
13. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88:1135–1143
14. Ziogas DC, Kastiris E, Terpos E, Roussou M et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832–1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
15. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199–205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
16. Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Покровская ОС и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1,Прил.2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
- Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)* 2016;61(1,Suppl.2): 1–24. (In Russ.) doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. 2016 г. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
- Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders under the leadership of prof. I.V. Poddubnaya, prof. B.G. Savchenko. 2016. Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
18. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–1557. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044
19. Клинические рекомендации по обследованию и лечению больных хроническим лимфолейкозом (2014). Коллектив авторов под руководством акад. В.Г. Савченко, проф. И.В. Поддубной. Режим доступа: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xxl.pdf>
- Clinical recommendations on investigation and treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (2014). Group of authors under the leadership of prof. V.G. Savchenko, prof. I.V. Poddubnaya. Available at: <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/26.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-xxl.pdf>
20. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
21. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64(5):814–826
22. Vardi A, Dagklis A, Scarfò L et al. Immunogenetics shows that not all MBL are equal: the larger the clone, the more similar to CLL. *Blood* 2013;121(22):4521–4528. doi: 10.1182/blood-2012-12-471698
23. Kyle RA, Benson J, Larson D et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):17–18. doi: 10.3816/CLM.2009.n.002
24. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):945–948. doi: 10.4065/mcp.2010.0520
25. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108(8):2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164
26. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478–1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
27. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;1–11. doi: 10.1002/ajh.25292
28. Fish R, Pinney J, Jain P et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):1977–1980. doi: 10.2215/CJN.00650110

29. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–2081
30. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
- Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
31. Thomas B, Matsushita K, Abate KH et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(7):2167–2179. doi: 10.1681/ASN.2016050562
32. van der Velde M, Matsushita K, Sang Y et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79:1341–1352
33. Hui X, Matsushita K, Sang Y et al. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: Interactions with age, sex, and race. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 691–702
34. Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos MV, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(5):775–790. doi: 10.1016/j.hoc.2014.06.005
35. Buxbaum JN, Hurley ME, Chuba J, Spiro T. Amyloidosis of the AL type. Clinical, morphologic and biochemical aspects of the response to therapy with alkylating agents and prednisone. *Am J Med* 1979;67(5):867–878
36. Benson MD. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 1986;29(5):683–687
37. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141(2):93–106
38. Zakharaeva EV, Stolyarevich ES. Chemotherapy for renal AL amyloidosis: treatment results and outcomes in 49 patients from a single center. *Clinical Practice* 2016;13(1):11–18
39. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583–3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
40. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE et al. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):34–41
41. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1135–1143
42. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018; 32(9):1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
43. Ziogas DC, Kastritis E, Terpos E et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832–1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349
44. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004; 65(1):85–96
45. Nasr SH, Snyder RW, Bhagat G, Markowitz GS. Chronic lymphocytic leukemia and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2007;71(2):93
46. Herrera GA, Joseph L, Gu X et al. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(8):875–879
47. Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol* 2017;49(12):2171–2175. doi: 10.1007/s11255-017-1594-y
48. Kanzaki G, Okabayashi Y, Nagahama K et al. Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease and Related Diseases. *J Nippon Med Sch* 2019;86(1):2–9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-1
49. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Monoclonal gammopathies of renal significance. *Nefrologia* 2017;37(5):465–477. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.012
50. Mehtat Ünlü Ş, Özsan H, Sarıoğlu S et al. The Scope of Kidney Affection in Monoclonal Gammopathies at All Levels of Clinical Significance. *Türk J Haematol* 2017;34(4):282–288. doi: 10.4274/tjh.2017.0197
51. 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
52. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87(4):698–711. doi: 10.1038/ki.2014.408
53. Режим доступа: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentfity%2f1815409370> [Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentfity%2f1815409370>]
54. 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
55. 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
56. Nasr SH, Fidler ME, Said SM. Paraffin Immunofluorescence: A Valuable Ancillary Technique in Renal Pathology. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1260–1266. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.008
57. Messias NC, Walker PD, Larsen CP et al. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28(6):854–860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
58. Alexander MP, Dasari S, Vrana JA et al. Congophilic Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(3):325–336. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.017
59. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2017;3(1):56–64. doi: 10.1016/j.ekir.2017.07.017
60. Herrera GA, Sanders PW, Reddy BV. Ultrastructural immunolabeling: a unique diagnostic tool in monoclonal light chain-related renal diseases. *Ultrastruct Pathol* 1994;18:401–416
61. Gu X, Herrera GA. Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: a poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(2):165–169
62. 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(4):784–790. doi: 10.1681/ASN.2014050481
63. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA et al. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):929–937. doi: 10.1515/cclm-2015-0994
64. Rosner MH, Edeani A, Yanagita M et al. Paraprotein-related kidney disease: diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2280–2287. doi: 10.2215/CJN.02920316
65. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2016;91(9):947–956. doi: 10.1002/ajh.24433
66. Pasquali S, Iannuzzella F, Corrandini M et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: Suprahemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR). *J Nephrol* 2015;28(2):251–254
67. Pendón-Ruiz de Mier MV, Alvarez-Lara MA et al. Effectiveness of haemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration in the reduction of light chains in multiple myeloma with renal failure. *Nefrologia* 2013;33(6):788–796

68. Mene P, Giammarioli E, Fofi C et al. Serum free light chains removal by HFR hemodiafiltration in patients with multiple myeloma and acute kidney injury: a case series. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(4):1263–1272
69. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood* 2015;126(26):2805–2810. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872
70. Decourt A, Gondouin B, Delarozziere JC et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(3):431–441. doi: 10.2215/CJN.06290615
71. Abudayyeh AA, Lahoti A, Salahudeen AK et al. Onco-nephrology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. *Kidney Int* 2014;85(5):1002–1004. doi: 10.1038/ki.2014.29
72. Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onco-nephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):869–883. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.042
73. Cosmai L, Porta C, Perazella MA et al. Opening an onconeurology clinic: recommendations and basic requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(9):1503–1510. doi: 10.1093/ndt/gfy188
74. Capasso A, Benigni A, Capitanio U et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int* 2019; article in press. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.043

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

Сведения об авторах:

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор Научно-исследовательского института нефрологии, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Проф. Афанасьев Борис Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета постдипломного образования. Тел.: +7(812)338-62-62; E-mail: bvafan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1235-4530

Проф. Поддубная Ирина Владимировна, д-р мед. наук, академик РАН 115230, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, заведующая кафедрой онкологии. Тел.: +7(499)324-72-58; E-mail: poddubnaya_irina@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе. Тел.: +7(812)338-69-16; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Доц. Храброва Мария Сергеевна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: hlabrovamc@gmail.com ORCID: 0000-0002-8141-4488

Доц. Захарова Елена Викторовна, канд. мед. наук 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, заведующая отделением нефрологии; доцент кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; доцент кафедры нефрологии и диализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Тел.: +7(495)945-17-56; E-mail: helena.zakharova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0178-7549

Проф. Никитин Евгений Александрович, д-р мед. наук 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии; профессор кафедры гематологии и трансфузиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Тел.: +7(499)728-83-96; E-mail: eugene_nikitin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Проф. Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна, д-р мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолово, 11 стр. 5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. Тел.: +7(499)248-41-66; E-mail: consult@tareevclinic.ru. ORCID: 0000-0002-1166-7308

Проф. Бобкова Ирина Николаевна, д-р мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолово, 11 стр. 5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. Тел.: +7(499)248-41-66; E-mail: irbo.mma@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Доц. Рамеев Вилен Вилевич, канд. мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолово, 11 стр. 5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. Тел.: +7(499)248-41-66; E-mail: vvrameev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4260-0226

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, профессор кафедры внутренних болезней №2. Тел.: +7(918)501-88-01; E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Доц. Моисеев Иван Сергеевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зам. директора Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Гор-

бачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии факультета постдипломного образования. Тел.: +7(812)338-62-62; E-mail: moisiv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4332-0114

Дарская Елена Игоревна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующая отделением трансплантации костного мозга для взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой. Тел.: +7(812)338-62-62, E-mail: edarskaya@mail.ru

Пирогова Ольга Владиславовна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии костного мозга им. Р.М. Горбачевой. Тел.: +7(812)338-62-62, E-mail: dr.pirogova@gmail.com

Проф. Менделеева Лариса Павловна, д-р мед. наук
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям. Тел.: +7(495)613-26-25; E-mail: mendeleva.l@blood.ru. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Проф. Бирюкова Людмила Семеновна, д-р мед. наук
125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, зав. отд. полиорганной патологии и гемодиализа, доцент кафедры нефрологии и диализа Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Тел.: +7(495)613-24-68; e-mail: biryukova.l@blood.ru.

About the authors:

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy str., 17. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Director of the Scientific Research Institute of Nephrology, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone/fax: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Boris V. Afanasyev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Rentgen str., 12. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of Department of Hematology, Transfusiology, Transplantation of Postgraduate Education Faculty. Phone: +7(812)338-62-62; E-mail: bvafan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1235-4530

Prof. Irina V. Poddubnaya, MD, PhD, DMedSci, Corresponding Member of Russian Academy of Science
Affiliations: 115230, Russia, Moscow, Kashirskoye sh., 23. Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Head of Oncology Department. Phone: +7(499) 324-72-58; E-mail: poddubnaya_irina@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy str., 17.

Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, Vice Director of Research Institute of Nephrology. Phone: +7(812)338-69-16; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Associate prof. Maria S. Khrabrova, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, L. Tolstoy str., 17. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

Associate prof. Elena V. Zakharova, MD, PhD
Affiliations: 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 5. City Botkin Memorial Hospital, Chief of Nephrology Department; Nephrology and dialysis Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Nephrology Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Phone: +7(495)945-17-56; E-mail: helena.zakharova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0178-7549

Prof. Eugene A. Nikitin, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 5. City Botkin Memorial Hospital, Chief of Outpatient department for hematology, oncology and chemotherapy; professor of department of Hematology and Transfusiology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Phone: +7(499)728-83-96; E-mail: eugene_nikitin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Prof. Lidia V. Kozlovskaya (Lysenko), MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119435, Russia, Moscow, Rossolimo str., 11, build 5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, professor of Department of Internal and occupational diseases and rheumatology of Institute of clinical medicine. Phone: +7(499)248-41-66; E-mail: consult@tareevclinic.ru. ORCID: 0000-0002-1166-7308

Prof. Irina N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119435, Russia, Moscow, Rossolimo str., 11, build 5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, professor of Department of Internal and occupational diseases and rheumatology of Institute of clinical medicine. Phone: +7(499)248-41-66; E-mail: irbo.mma@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Associate prof. Vilen V. Rameev, MD, PhD
Affiliations: 119435, Russia, Moscow, Rossolimo str., 11, build 5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal and occupational diseases and rheumatology of Institute of clinical medicine. Phone: +7(499)248-41-66; E-mail: vvrameev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4260-0226

Prof. Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy ln, 29. Rostov State Medical University, professor of Department of Internal Medicine №2. Phone: +7(918)501-88-01; E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Associate prof. Ivan S. Moiseev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Rentgen str., 12. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, vice-director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, ass. prof. of Department of Hematology, Transfusiology, Transplantation of Postgraduate Education Faculty. Phone: +7(812)338-62-62; E-mail: moisiv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4332-0114

Elena I. Darskaya, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Rentgen str., 12. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, head of Department of Bone Marrow Transplantation for adults of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. Phone: +7(812)338-62-62; E-mail: edarskaya@mail.ru

Olga V. Pirogova, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Rentgen str., 12. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, senior scientist of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. Phone: +7(812)338-62-62; E-mail: dr.pirogova@gmail.com

Prof. Larisa P. Mendeleeva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125167, Russia, Moscow, Noviy Zыkovskiy proezd,

4. National Research Center of Hematology, Vice-director. Phone: +7(495)613-26-25; E-mail: mendeleeva.l@blood.ru. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Prof. Ludmila S. Biryukova, MD, PhD

Affiliations: 125167, Russia, Moscow, Noviy Zыkovskiy proezd, 4 National Research Center of Hematology, head of Polyorganic pathology and hemodialysis Department; associate prof. of Nephrology and dialysis Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Tel: +7(495)613-24-68; E-mail: biryukova.l@blood.ru

Поступила в редакцию: 30.09.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 30.09.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© В.А. Добронравов, А.В. Карунная, А.В. Казимирчик, А.В. Смирнов, 2019
УДК 616.16-031.14 : 611.018.1 : 616.61]-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44

В.А. Добронравов^{1}, А.В. Карунная¹, А.В. Казимирчик², А.В. Смирнов¹*

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ С ДОМИНИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ И ИСХОДЫ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ²лечебный факультет Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать клинико-морфологическую презентацию, течение и исходы первичных системных васкулитов, ассоциированных с наличием антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-В), с доминирующим поражением почек на фоне терапии; определить клинические и морфологические факторы, связанные с прогнозом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование включены 89 пациентов с АНЦА-В с морфологически подтвержденным поражением почек, получивших стандартную иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Анализировали клинические, иммунологические, гистологические показатели на момент биопсии почки, в ближайшем (3–6 мес) и отдаленном периодах. Оценивали следующие исходы: достижение клинической и иммунологической ремиссии болезни; ее прогрессирование (по композитной точке: начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) или расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <15 мл/мин/1,73 м² или снижение рСКФ >50 %); смерть от всех причин. В мультивариантных регрессионных моделях определяли клинические и морфологические факторы, ассоциированные с прогнозом болезни (риском прогрессирования и динамикой рСКФ). Провели первичную валидацию ANCA Renal Risk Score (ARRS). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** 78 % случаев было представлено быстро прогрессирующим или острым нефритическим синдромом. У 66 % пациентов отмечали выраженную дисфункцию почек с рСКФ ≤29 мл/мин/1,73 м². 15 % пациентов нуждались в остром диализе. Доминирующими морфологическими фенотипами поражения клубочков согласно International Pathology Classification (IPC) были склерозирующий (34 %) и смешанный (36 %). Медиана периода наблюдения составила 24 (8; 55) месяца. Кумулятивная общая выживаемость и почечная выживаемость (по ЗПТ) составили, соответственно: через 5 лет – 92 и 86 %; через 10 лет – 68 и 86 %. Кумулятивная доля случаев без прогрессирования поражения почек на 5 лет наблюдения составила 80 %, на 10 лет – 55 %. На фоне индукционной ИСТ через 3–6 месяцев у 81 % пациентов достигнута полная (59 %) или частичная (22 %) клиническая ремиссия заболевания, у 84 % – иммунологическая. Единственным фактором, ассоциированным с риском прогрессирования поражения почек, была концентрация креатинина сыворотки крови (Pcr) на момент диагностики (биопсии почки) [Expβ=1,73 (95 % ДИ 1,40–2,14) – на +0,1 ммоль/л]. Классы IPC, группы ARRS и все анализируемые морфологические показатели повреждения почек не имели независимой связи с анализируемыми почечными исходами в регрессионных моделях, скорректированных по Pcr. Независимыми факторами, связанными с рСКФ в отдаленном периоде, были: достижение клинической ремиссии в течение 3–6 месяцев начала индукционной терапии (β=0,36±0,08, p<0,001); возраст (β=-0,34±0,09, p<0,001), Pcr (β=-0,35±0,09, p<0,001) и выраженность глобального склероза клубочков (β=-0,28±0,08, p<0,001). С абсолютной динамикой рСКФ, помимо ремиссии (β=0,57±0,10, p<0,001), были также достоверно связаны морфологические индексы – доля клеточных полулуний (β=0,26±0,12, p=0,023) и выраженность воспаления интерстиция почки (β=0,27±0,11, p=0,026). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При адекватной диагностике и терапии неблагоприятный прогноз при АНЦА-В, определяемый выраженной дисфункцией почек на фоне воспалительных и фибропластических изменений органа, может быть существенно улучшен с достижением высоких показателей общей и почечной выживаемости. В дополнение к клиническим данным (исходной креатининемии и развития ранней ремиссии) раздельная оценка гломерулярных повреждений (глобального склероза и клеточных полулуний), а также воспаления интерстиция может быть более полезна для оценки индивидуального прогноза на фоне стандартной ИСТ, чем определение классов IPC и/или ARRS.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный системный васкулит, поражение почек, лечение, ремиссии, исходы, почечная выживаемость, прогноз, шкала почечного риска

V.A. Dobronravov^{1}, A.V. Karunnaya¹, A.V. Kazimirchik², A.V. Smirnov¹*

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS WITH DOMINANT RENAL INVOLVEMENT: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION AND OUTCOMES

¹Research Institute of Nephrology, Department of Propedeutics of Internal Diseases, ²Faculty of Medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

*V.A. Dobronravov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

ABSTRACT

THE AIM: The analysis of clinical and morphological presentations and outcomes of primary systemic vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-V) with dominant kidney involvement; the determination of clinical and morphological parameters associated with prognosis. **PATIENTS AND METHODS.** Eighty nine patients with morphologically confirmed ANCA-associated kidney vasculitis on standard immunosuppressive therapy (IST) were included in this retrospective study. Clinical, immunological, and histological indices were analyzed at the time of the kidney biopsy, and early in the short-term (3-6 months) and in the long-term follow-up. The following outcomes were evaluated: the achievement of clinical and immunological remission of the disease; eGFR at the end of follow-up, the progression of renal disease (by the composite point: initiation of renal replacement therapy (RRT) or the estimated glomerular filtration rate (eGFR) <15 ml/min/1.73m² or decrease in eGFR >50 %); all-cause mortality. The prognostic significance of clinical and morphological parameters was evaluated in multivariable regression models. **RESULTS.** Most of cases (78 %) were represented by rapidly progressive or acute nephritic syndrome. Mean eGFR was 23 ml/min/1.73 m². Fifteen percent of patients required acute dialysis. Dominant morphological phenotypes of glomerular lesions were sclerotic (34 %) and mixed (36 %) according to the International Pathology Classification (IPC). Median follow-up was 24 (8; 55) months. Cumulative 5-year and 10-year patient's survivals and were 92 % and 86 %, respectively. Cumulative 5-year and 10-year renal survivals were 86 % and 68 %, respectively. The cumulative 5-year and 10-year proportions of cases without progression of kidney disease were 80 % and 55 %, respectively. Within 3-6 months of the induction IST 81 % of patients achieved clinical remission (complete (59 %) or partial (22 %)) (CR3-6), while 84 % of patients had immunological remission. Serum creatinine (Pcr) at the time of kidney biopsy was only the factor associated with the risk of renal progression (Expβ=1.73 (95 %CI 1.40-2.14) per 0.1 mmol/l increase). IPC classes and ANCA Renal Risk Score (ARRS) groups as well as other morphological indices of kidney injury had no independent associations with the renal outcomes in Cox models adjusted for Pcr. The independent factors associated with eGFR at the end of follow-up were: CR3-6 (β=0.36±0.08, p<0.001); age (β=-0.34±0.09, p<0.001), Pcr (β=-0.35±0.09, p<0.001) and the global glomerulosclerosis (β=-0.28±0.08, p<0.001). CR3-6 (β=0.57±0.10, p<0.001), and the proportion of cellular crescents (β=0.26±0.12, p=0.023) and interstitial inflammation (β=0.27±0.11, p=0.026) were also independently associated with the change of eGFR by the end of follow-up. **CONCLUSION.** An unfavorable renal prognosis for ANCA-V determined by severe renal dysfunction due to inflammatory and fibrotic alterations of the organ can be significantly improved by adequate therapy with the achievement of higher patient's and kidney's survival. The baseline serum creatinine is only the factor associated with the long-term risks of dialysis and kidney disease progression. In addition to baseline serum creatinine and the development of early clinical remission, the separate assessment of global glomerular sclerosis, cellular crescents, and interstitial inflammation may be more useful for the individual prediction of long-term eGFR changes than IPC classes or ARRS.

Keywords: ANCA-associated systemic vasculitis, renal damage, treatment, remissions, outcomes, renal survival, prognosis, ANCA Renal Risk Score

Для цитирования: Добронравов В.А., Карунная А.В., Казимирчик А.В., Смирнов А.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы. *Нефрология* 2019;23(6):29-44. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44
For citation: Dobronravov V.A., Karunnaya A.V., Kazimirchik A.V., Smirnov A.V. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6): 29-44. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44

ВВЕДЕНИЕ

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), являются наиболее распространенными среди некротизирующих васкулитов. Протекая с поражением жизненноважных органов, болезнь является смертельной в отсутствие лечения, однако и на фоне адекватной ИСТ выживаемость пациентов к 5 годам составляет 70–75 % [1–4]. Вовлечение в патологический процесс почек типично для всех АНЦА-В. Наиболее частым клиническим проявлением является быстро прогрессирующий нефритический синдром (БПНС), как правило, отражая развитие олигоиммунного фокального некротизирующего гломерулонефрита с экстракапиллярными изменениями III типа. Почечный прогноз при АНЦА-В, в целом, неблагоприятный, что обусловлено быстрым развитием дисфункции органа. В результате быстрого прогрессирования значительная доля пациентов (от 15 до 40 %) достигает терминальной почечной недостаточности к 5 годам наблюдения [1–4]. Вариабельность по-

чечных исходов зависит от степени выраженности гистологических альтераций и активности васкулита [5, 6].

Оригинальные исследования, касающиеся клинико-морфологических презентаций, прогноза, лечения и исходов АНЦА-В с вовлечением в патологический процесс почек в российской популяции единичные [7–9]. Целью представляемого исследования был клинико-морфологический анализ течения и исходов АНЦА-В на фоне стандартной терапии с оценкой прогностического значения клинических и морфологических параметров.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов с установленным диагнозом первичного АНЦА-В, которые находились на стационарном лечении в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.07.2009 г. по 01.07.2019 г., всего 116 больных.

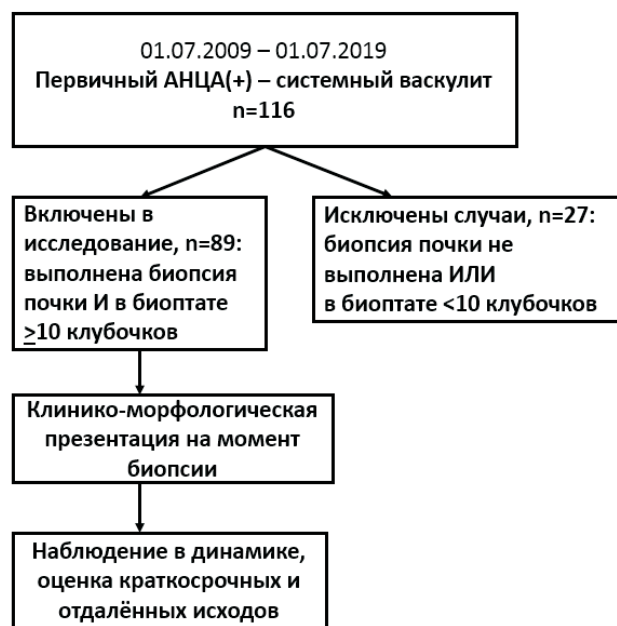


Рисунок 1. Дизайн исследования.
Figure 1. Study design.

Диагноз АНЦА-В во всех случаях был установлен в соответствии с общепринятыми подходами [10, 11]. В исследование включено 89 больных с данными прижизненного морфологического исследования почки, по результатам которого подтверждено наличие изменений, типичных для АНЦА-В. В исследуемой группе диагноз гранулематоза с полиангиитом установлен в 40 случаях (45%), микроскопического полиангиита – в 45 (51%), эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – в 4 (4%).

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Исследование одобрено этическим комитетом учреждения.

Основной причиной, по которой биопсия почки не выполнена у 27 пациентов, стал длительный (более 6 месяцев) предшествовавший период выраженной дисфункции почек, соответствовавший на момент госпитализации в клинику 4–5Д стадиям хронической болезни почек (ХБП), в сочетании с очевидными сонографическими данными крайне выраженного фиброза органа (n=16).

Демографические и клинические данные

Регистрировали пол, возраст пациента, сроки появления первых клинических проявлений заболевания, дату установки диагноза, тип васкулита. На момент выполнения биопсии почки и завершения наблюдения регистрировали следующие клинические параметры: титр АНЦА, уровень антител к миелопероксидазе (МПО), протеиназе 3 (ПР-3) в сыворотке крови, Pcr с определением рСКФ, необходимость проведения ЗПТ – острого

гемодиализа (ГД) (сроки проведения) и хронического ГД (дата начала), максимальные и рутинные значения систолического и диастолического артериального давления (АД), эритроцитурию (число клеток в поле зрения (кл в п/зр)), суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки, наличие нефротического синдрома (НС) – СПБ >3,5 г/сут/1,73 м² в сочетании со снижением альбумина в сыворотке крови <30 г/л, клинически явные экстраренальные проявления, патогенетическую терапию.

Оценка активности васкулита

У всех пациентов для суммарной оценки активности васкулита и ее мониторинга в динамике применен Бирмингемский индекс клинической активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS), версия 3 [12, 13]. Для его расчета регистрировали наличие проявлений заболевания в соответствии с предложенной шкалой, включающей в себя 9 разделов: общие симптомы, поражение кожи, слизистых оболочек и глаз, ЛОР-органов, легких, сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы. Учитывали только те симптомы, которые отражали активность васкулита. Максимальные значения баллов, полученные в каждом разделе, суммированы. Критерии, отражающие поражение почек: диастолическое АД >95 мм рт. ст., эритроцитурия ≥10 кл в п/зр, СПБ >0,2 г/сут, Pcr ≥0,125 ммоль/л (градации 125–249, 250–499, ≥500 ммоль/л), увеличение Pcr >30% от исходного или снижение его клиренса >25%. Для первичной оценки использована шкала «New/Worse». В зависимости от динамики каждого из симптомов для дальнейшего мониторинга использована шкала «Persistent» (в случае сохранения симптомов, без ухудшения их течения) или «New/Worse» (при появлении новых симптомов или ухудшения течения имеющихся).

Иммунологическая диагностика

Титр АНЦА с оценкой типа свечения (перинуклеарный или цитоплазматический) определен методом непрямой иммунофлюоресценции, концентрации антител к МПО, ПР-3 – иммуноферментного анализа. Иммунологические тесты выполнены в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (заведующий – канд. мед. наук С.В. Лапин). Референсные значения: титр АНЦА <1/40, антитела к МПО и ПР-3 <20 RU/ml.

Морфологические данные

Для диагностики поражения почек использовали данные светоптического и иммуноморфологи-

ческого исследований. Для световой микроскопии применяли стандартные методики окрашивания [14]. Количественно оценивали выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков и полулуний (в % от общего числа клубочков в биоптате); полуколичественной балльной оценке (0 баллов <5%; 1 балл – 6–25%; 2 балла 26–50%; 3 балла – >50%) подвергнуты: эндокапиллярная пролиферация, интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА), некроз канальцев, клеточная инфильтрация интерстиция и перитубулярных сосудов, пролиферация интимы, сосудистый тромбоз, фибриноидный некроз, эластофиброз, периваскулярный склероз. Исследования выполнены в лаборатории клинической иммунологии и морфологии Научно-исследовательского института нефрологии (заведующий – канд. мед. наук В.Г. Сиповский) ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В соответствии с доминирующим типом поражения клубочков определен класс нефрита [15]: очаговый ($\geq 50\%$ клубочков нормальные), экстракапиллярный ($\geq 50\%$ клубочков имеют клеточные полулуния), склерозирующий ($\geq 50\%$ клубочков глобально склерозированы), смешанный (нет доминирования какого-либо из указанных вариантов повреждения клубочков). Также выделяли группы риска прогрессирования в соответствии с оригинальным описанием ANCA Renal Risk Score (ARRS) [16].

Лечение

Лечение проводили в соответствии с текущими рекомендациями [6, 17]. В качестве индукционной терапии применяли высокие дозы кортикостероидов (КС) (пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3, прием преднизолона внутрь 1 мг/кг) в сочетании с циклофосфамидом (внутривенно 15 мг/кг, но не более 1 грамма, с интервалом 2 недели первые 3 инфузии, а затем каждые 3 недели или внутрь 2 мг/кг/сут) или ритуксимабом (внутривенно по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель или в/в по 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели) или микофенолатом мофетила (2,0 гр/сут внутрь) или азатиоприном (1–2 мг/кг/сут внутрь). Анализировали дату начала/окончания индукционной терапии, используемые препараты. Из исследуемой группы 70 пациентов (79%) получали КС и циклофосфамид, 7 (8%) – КС и ритуксимаб, в том числе 3 – в сочетании с циклофосфамидом, 7 (8%) – КС и микофенолата мофетил, 5 (5%) – КС и азатиоприн.

Наблюдение и оцениваемые исходы

Первичная оценка эффективности проводимого лечения выполнена через 3–6 месяцев от нача-

ла индукционной терапии. Регистрировали следующие параметры: титр АНЦА, уровень антител к МПО, PR-3, Pcr с определением pСКФ, необходимость ЗПТ, эритроцитурию, СПБ, наличие НС, АД. Проводили оценку динамики экстраренальных проявлений, определяли BVAS. Из исследуемой группы необходимый период наблюдения в клинике (≥ 3 месяца) зарегистрирован в 79 случаях. 10 пациентов наблюдались в клинике <2 месяцев. Из них 8 – иногородние пациенты, которым на момент окончания госпитализации индукционная терапия не была завершена; 2 – умерли.

Ремиссии

Почечную ремиссию определяли по следующим критериям:

- 1) полная – снижение Pcr $>20\%$ от исходного или абсолютные значения $<0,140$ ммоль/л в сочетании с эритроцитурией ≤ 5 кл в п/зр;
- 2) частичная – изменения Pcr в диапазоне $\pm 20\%$ от исходного в сочетании с эритроцитурией 6–15 кл в п/зр или ее снижением $\geq 70\%$;
- 3) отсутствие ремиссии – увеличение Pcr $>20\%$ или необходимость ЗПТ в сочетании с эритроцитурией ≥ 16 кл в п/зр или ее снижение $<70\%$.

Для определения клинической ремиссии почечную ремиссию дополняли динамикой внепочечных проявлений активности заболевания.

Таким образом:

- 1) полная ремиссия – полная почечная ремиссия в сочетании с полным регрессом внепочечных проявлений васкулита;
- 2) частичная ремиссия – частичная почечная ремиссия в сочетании с положительной динамикой со стороны внепочечных проявлений;
- 3) отсутствие ремиссии – отсутствие почечной ремиссии в сочетании с сохранением внепочечных проявлений без динамики или появлением новых.

Иммунологическую ремиссию определяли следующим образом: полная – нормализация титра АНЦА, уровней антител к МПО/PR-3; частичная – снижение обоих показателей до абсолютных значений $\leq$ двух норм; отсутствие ремиссии – один из показателей $>$ двух норм.

На протяжении всего периода наблюдения регистрировали случаи летальных исходов и их причины, а также следующие почечные исходы: начало хронического ГД, снижение pСКФ <15 мл/мин/1,73 м² и снижение pСКФ $>50\%$ от исходной. Композитная точка прогноза включала все три события. Кроме того, для оценки прогноза использовали абсолютные значения pСКФ и ее динамику в конце наблюдения в сравнении с исходной, а все

случаи в отдаленном периоде стратифицировали по относительной динамике рСКФ ($\geq 0\%$ и $< 0\%$) от исходной. Регистрировали время наступления событий.

Статистический анализ

Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом [$Me (25\%; 75\%)$] в зависимости от распределения признака, или среднее и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи парного t -критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона, U -теста Манна–Уитни и дисперсионного анализа. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ.

Кумулятивные доли доживших до того или иного исхода рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий по Logrank-критерию. Случаи, достигшие исхода, включали в анализ как полные наблюдения, а слу-

чай без исхода в период наблюдения – как цензурированные. Для анализа связей исследуемых показателей с риском наступления исхода применяли одно- и мультивариантное моделирование на основе модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Для анализа связей между непрерывной зависимой переменной и независимыми показателями применяли множественный линейный регрессионный анализ. Независимые переменные (клинические и морфологические показатели) для последующего использования в множественных регрессиях были предварительно отобраны в ходе одновариантного (корреляционного или регрессионного) анализа из всех изучаемых показателей. В последующий множественный регрессионный анализ включали только те показатели, которые имели значение p для коэффициента регрессии/корреляции $< 0,05$. Для построения моделей использовали принудительное включение независимых переменных. Различия, коэффициенты корреляции или регрессии считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Использовали пакеты прикладных статистических программ Statistica for Windows и SPSS, version 23.0 (IBM Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические, иммунологические и морфологические данные на момент биопсии

Анализируемая группа была представлена 89 пациентами, из них мужского пола – 35 (39%). Средний возраст составил 54 года (36; 61). Медиана длительности от появления первых клинических симптомов до установки диагноза составила 6 месяцев (3; 11). Клинически поражение почек было представлено БПНС или острым нефритическим синдромом (78%) и хроническим нефритическим синдромом (22%). В большинстве случаев отмечали выраженную дисфункцию почек с рСКФ ≤ 29 мл/мин/1,73 м². У 14 пациентов (16%) зарегистрировано наличие нефротического синдрома. Клинические данные на момент выполнения биопсии представлены в табл. 1.

Экстраренальные проявления васкулита выявляли реже, чем поражение почек. Их частота представлена на рис. 2.

Среди экстраренальных проявлений болезни чаще находили поражение легких – 51 пациент, представленное доминирующими интерстициальными ($n=32$) или очаговыми изменениями ($n=19$). У всех пациентов для суммарной оценки активности васкулита применен BVAS, версия 3, который составил 15 ± 5 баллов. Почечный компо-

Таблица 1 / Table 1

Клинические данные на момент выполнения биопсии (n=89)

Clinical data at the time of the biopsy (n=89)

Показатель, единицы измерения	Значение
Креатинин, ммоль/л	0,230 (0,162; 0,403)*
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	23 (12; 34)*
рСКФ в соответствии со стадиями ХБП, n (%):	
1 (≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)	4 (5)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²)	7 (8)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²)	19 (21)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²)	31 (35)
5 (< 15 мл/мин/1,73 м ²)	28 (31)
Потребность в ЗПТ (острый диализ), n (%)	13 (15)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения:	
измененные эритроциты	10 (3; 35)*
неизмененные эритроциты	12 (4; 40)*
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	1,9 (0,9; 3,6)*
Альбумин сыворотки, г/л	32,0 (27,6; 35,7)*
Систолическое АД, мм рт. ст.	145 (135; 160)*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (85; 95)*

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; * медиана (интерквартильный размах).

нент BVAS был основным – 12 ± 3 балла.

В большинстве случаев на момент биопсии выявлена высокая иммунологическая активность васкулита: медиана титра АНЦА составила 1/320 (1/160; 1/640), антител к МПО и РР-3 – 112 (57; 200) и 177 (166; 200) RU/ml соответственно.

Морфологические изменения и клиничко-морфологические корреляции

В анализируемой группе находили все типичные для АНЦА-ассоциированного поражения почек гистологические проявления активности процесса – фокально-некротизирующего поражения клубочков и воспаления интерстиция. Значительной была выраженность и распространенность фибропластических изменений органа. Доминирующими морфологическими фенотипами поражения клубочков были склерозирующий (S) и смешанный (M), реже выявляли случаи распространенных экстракапиллярных изменений (C) или их очаговый характер (F) (табл. 2).

Морфологические изменения имели разнообразные связи с основными клиническими показателями выраженности повреждения почек (табл. 3, рис. 3). Наиболее тесные связи были выявлены между уровнем Pcr и выраженностью воспаления интерстиция, а также с индексом, отражающим суммарную долю глобально склерозированных клубочков и клубочков с клеточными полулуниями (рис. 3 А, В). Вместе с тем, Pcr был достоверно связан и с рядом других активных и хронических (необратимых) изменений различных компартментов почки – клубочков и тубулоинтерстиция (табл. 3). Наиболее сильная ассоциация была выявлена между протеинурией и выраженностью сегментарного склероза (рис. 3 С). Также вы-

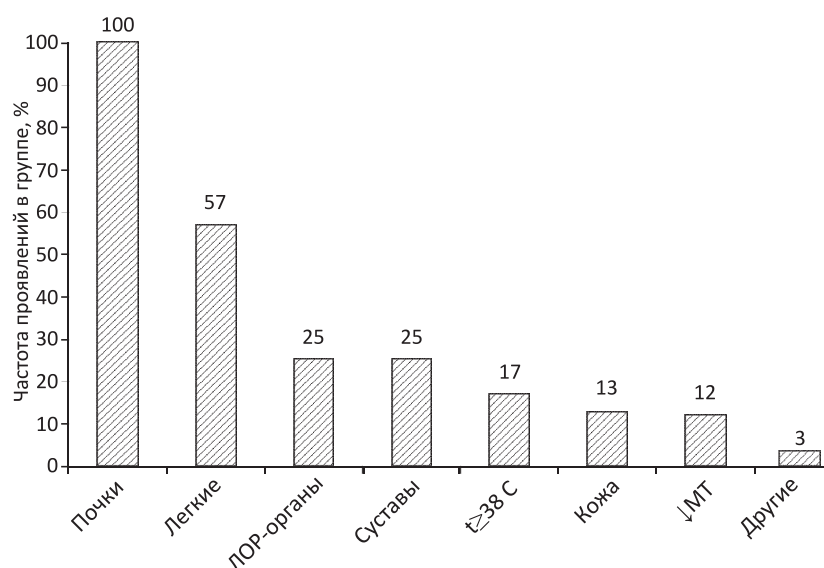


Рисунок 2. Частота органных проявлений системного АНЦА-ассоциированного васкулита в исследуемой группе (n=89).

Figure 2. The frequency of organ manifestations of systemic ANCA-associated vasculitis in the study group (n=89).

t 38 °C – температура тела ≥ 38 °C; ↓MT – снижение массы тела ≥ 2 кг; другие – поражение нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта.

Таблица 2 / Table 2

Основные морфологические изменения (общая группа, n=89) The main morphological changes (general group, n=89)

Показатель, единицы измерения	Значение
Клубочков, n	20 (13; 26)*
Активные повреждения	
Клеточные и фиброзно-клеточные полулуния, %	8 (0; 19)*
Клеточная инфильтрация интерстиция, баллы	2 (1; 2)*
Перитубулярный капиллярит, баллы	2 (1; 3)*
Перитубулярный капиллярит: нет/незначительный, %	37
умеренный, %	36
выраженный, %	27
Некроз канальцев, %	45
Хронические повреждения	
Фиброзные полулуния, %	0 (0; 10)*
Глобальный склероз клубочков, %	38 (15; 54)*
Сегментарный склероз клубочков, % от клубочков	16 (5; 25)*
Сегментарный склероз клубочков >0%, % от случаев ИФТА, баллы	79
Эластофиброз сосудов, баллы	2 (1; 3)*
Периваскулярный склероз, баллы	1 (0; 2)*
Периваскулярный склероз, баллы	1 (1; 2)*
Суммарные индексы	
Суммарная доля клубочков со всеми полулуниями и глобальным склерозом, %	62 (41; 80)*
Суммарная доля клубочков с клеточными, фиброзно-клеточными полулуниями и глобальным склерозом, %	58 (32; 73)*
Классы нефрита:	
Очаговый, n (%)	13 (15)
Экстракапиллярный, n (%)	13 (15)
Смешанный, n (%)	32 (36)
Склерозирующий, n (%)	31 (34)

Примечание. ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; * приведены значения медианы (интерквартильного размаха).

Таблица 3 / Table 3

Клинико-морфологические корреляции Clinical and morphological correlations

Параметр, единицы измерения	Креатинин		Суточная протеинурия		Эритроцитурия	
	R	Значение P	R	Значение P	R	Значение P
<i>Активные повреждения</i>						
Клеточные полулуния, %	0,32	0,002	0,22	0,045	0,39	<0,001
Фиброзно-клеточные полулуния, %	0,30	0,005	0,24	0,025	0,22	0,036
Клеточные и фиброзно-клеточные полулуния, %	0,45	<0,001	0,24	0,024	0,41	<0,001
Эндокапиллярная пролиферация, баллы	0,14	0,196	0,27	0,012	0,13	0,245
Некроз канальцев, баллы	0,42	<0,001	0,15	0,164	0,34	0,001
Клеточная инфильтрация интерстиция, баллы	0,51	<0,001	0,16	0,144	0,19	0,081
Пролиферация интимы, баллы	0,19	0,087	-0,18	0,104	-0,17	0,117
Сосудистый тромбоз, баллы	0,05	0,647	-0,23	0,037	-0,07	0,520
Тромбоз капилляров клубочка, баллы	0,15	0,270	0,08	0,534	0,07	0,583
Тромбоз капилляров тубулоинтерстиция, баллы	0,03	0,795	0,17	0,201	-0,03	0,795
Сосудистый фибриноидный некроз, баллы	0,16	0,141	-0,26	0,019	-0,07	0,503
Перитубулярный капиллярит, баллы	0,31	0,004	0,06	0,584	0,25	0,024
<i>Хронические повреждения</i>						
Фиброзные полулуния, %	0,23	0,034	0,17	0,122	0,07	0,507
Глобально склерозированные клубочки, %	0,17	0,120	0,08	0,476	-0,06	0,596
Клубочки с сегментарным склерозом, %	-0,02	0,880	0,44	<0,001	-0,03	0,812
ИФТА, баллы	0,42	<0,001	0,22	0,047	0,16	0,149
Эластофиброз сосудов, баллы	0,17	0,117	0,04	0,743	-0,15	0,177
Периваскулярный склероз, баллы	0,01	0,896	-0,01	0,954	-0,17	0,111
<i>Суммарные индексы</i>						
Суммарная доля клубочков со всеми полулуниями и глобальным склерозом, %	0,49	<0,001	0,25	0,018	0,29	0,006
Суммарная доля клубочков с клеточными, фиброзно-клеточными полулуниями и глобальным склерозом, %	0,47	<0,001	0,24	0,028	0,31	0,004

Примечание. ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; R – коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 4 / Table 4

Летальные исходы и причины (n=6) Deaths and causes (n = 6)

Пол	Возраст, лет	Тип васкулита	Причина	Потребность в ЗПТ
Ж	47	ГП	Инфекционные осложнения на фоне индукционной ИСТ	Нет
М	60	ГП	Инфекционные осложнения на фоне индукционной ИСТ	Острый гемодиализ
Ж	77	МПА	ОНМК. Полная клиническая и иммунологическая ремиссия заболевания на фоне поддерживающей ИСТ	Нет
Ж	70	МПА	Инфекционные осложнения на фоне усиления ИСТ в связи с обострением заболевания	Хронический гемодиализ
М	61	ГП	Инфекционные осложнения на фоне усиления ИСТ в связи с обострением заболевания	Острый гемодиализ*
Ж	71	МПА	Фатальные нарушения сердечного ритма. Полная клиническая и иммунологическая ремиссия заболевания без ИСТ	Нет

Примечание. ЗПТ – заместительная почечная терапия; Ж – женский пол; М – мужской пол; ГП – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; * острый гемодиализ начат в связи с указанным обострением, ранее пациент ЗПТ не получал.

явлены прямые связи протеинурии с воспалительными и некротическими изменениями гломерул, а обратные – с сосудистыми повреждениями. Гематурия закономерно коррелировала с клеточными полулуниями, тубулярным некрозом и воспалением перитубулярных капилляров (табл. 3).

Исходы

Медиана периода наблюдения составила 24 (8; 55) месяца (максимум 143 месяца).

Выживаемость больных и почек

В ходе наблюдения зарегистрировано 6 летальных исходов (6,7%): 3 – в течение первого года наблюдения; 3 – в отдаленном периоде (от 4 до 10 лет). Данные представлены в табл. 4.

Кумулятивная 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость составила 92% и 68%, соответственно (рис. 4 А).

Из 13 пациентов, получавших острый диализ

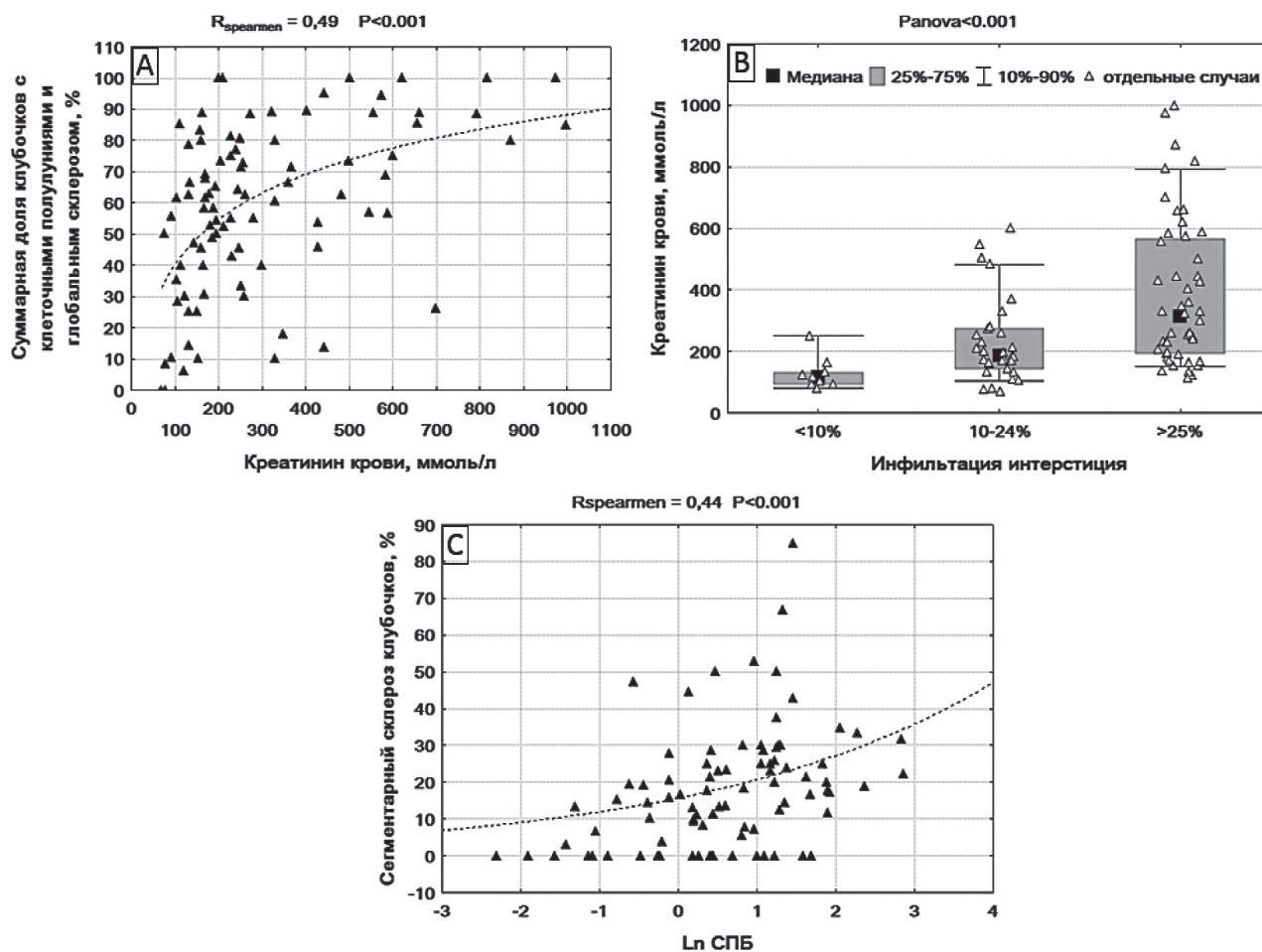


Рисунок 3. Взаимосвязи отдельных клинических и морфологических показателей: А – креатинина крови и суммарной доли клубочков с клеточными полулуниями и глобальным склерозом; В – креатинина крови и воспалительной инфильтрации интерстиция; С – суточной протеинурии и сегментарного склероза клубочков.

Figure 3. The relationship of clinical and morphological parameters: А – blood creatinine and the total proportion of glomeruli with cell crescents and global sclerosis; В – blood creatinine and inflammatory interstitial infiltration; С – daily proteinuria and glomerular segmental sclerosis.

на момент биопсии, в продолжении ЗПТ перестали нуждаться четверо, 8 – продолжили лечение хроническим диализом, 1 – умер. В течение первого года зарегистрированы 3 новых случая развития терминальной почечной недостаточности. Таким образом, в момент завершения периода наблюдения ЗПТ хроническим ГД получали 11 человек.

5- и 10-летняя кумулятивная почечная выживаемость (по ЗПТ) составила 86% (рис. 4 В). 5-летняя кумулятивная доля выживших и не потребовавших хронического ГД – 82%, десятилетняя – 63% (рис. 4 С). Прогрессирование поражения почек по композитной точке (рСКФ <15 мл/мин/1,73м² или снижение рСКФ >50% или ЗПТ) регистрировали в 20% всех случаев (n=18). Основная доля этих событий возникла в течение 12 месяцев после биопсии почки (рис. 4 D). Кумулятивная доля лиц без прогрессирования (по ком-

позитной точке) на 5 лет наблюдения составила 80%, на 10 лет – 55%.

Ремиссии

Первичная оценка эффективности проводимого лечения выполнена через 3–6 месяцев от начала индукционной терапии. Исследуемую группу составили 79 пациентов с медианой периода наблюдения 4,2 месяца (3,4; 5,0). Динамика основных клинических и лабораторных параметров представлена в табл. 5.

Ремиссии (почечная, клиническая, иммунологическая) в ранние сроки наблюдения представлены на рис. 5 А.

В более отдаленные сроки наблюдения у 22 пациентов зарегистрировано обострение васкулита после достижения полной клинической ремиссии заболевания, потребовавшее усиления ИСТ. Ремиссии (почечная, клиническая, иммунологи-

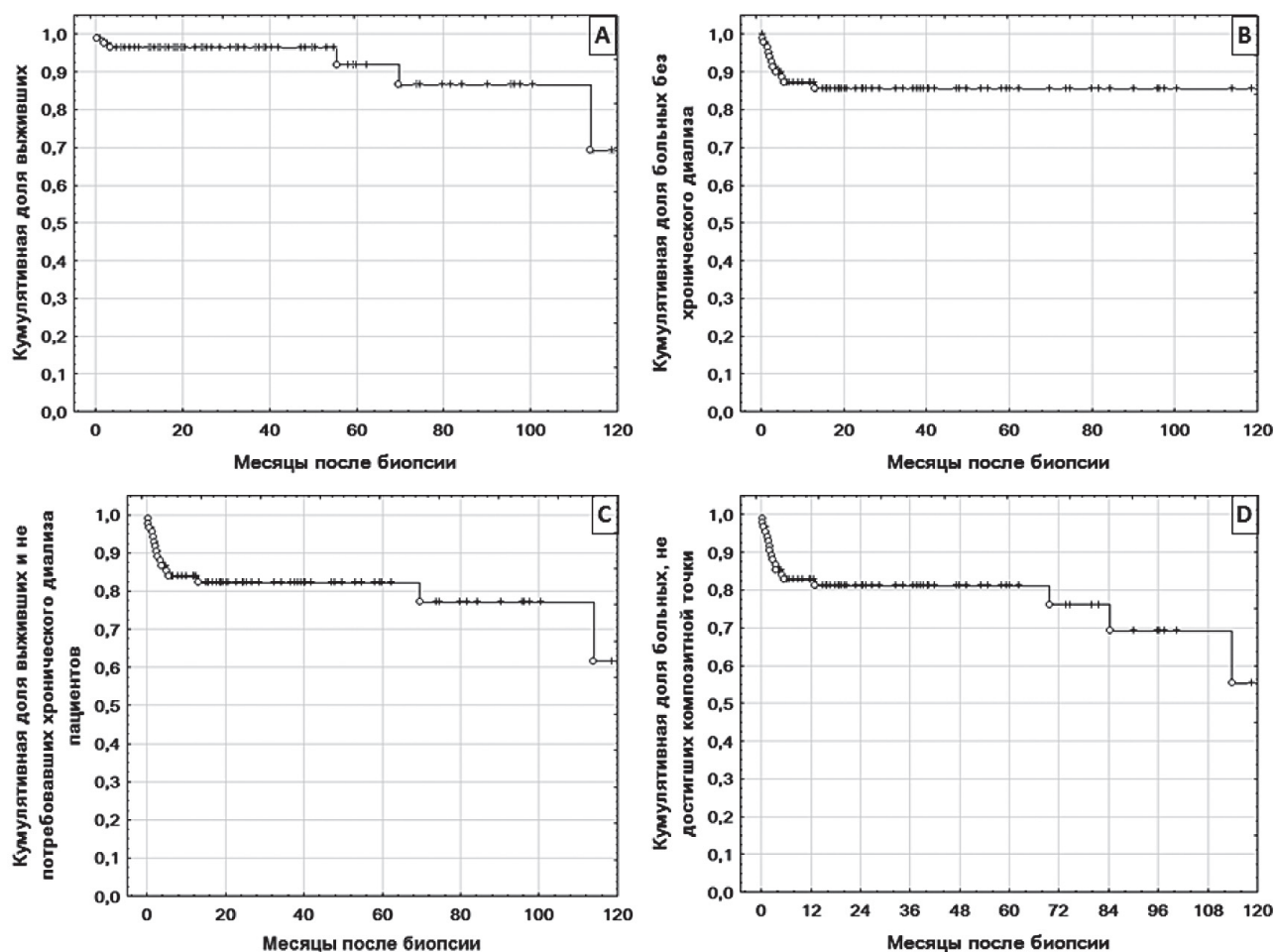


Рисунок 4. Выживаемость в периоде наблюдения: А – кумулятивная доля выживших; В – кумулятивная доля больных без хронического диализа; С – кумулятивная доля выживших и не потребовавших хронического диализа; D – кумулятивная доля больных, не достигших композитной точки. Для больных на остром/хроническом диализе указана дата начала острого диализа.
Figure 4. Survival in the observation period: A – cumulative proportion of survivors; B – cumulative proportion of patients without chronic dialysis; C – cumulative proportion of survivors and not requiring chronic dialysis; D – cumulative proportion of patients who have not reached the composite point. For patients on acute/chronic dialysis, the start date of acute dialysis is indicated.

Таблица 5 / Table 5

Динамика основных параметров под влиянием индукционной терапии (n=79)

Dynamics of the main parameters under the influence of induction therapy (n = 79)

Показатель, единица измерения	Значение, медиана (IQR)	
	до лечения	через 3–6 месяцев
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения	24 (9; 80)	1 (0; 2)
Креатинин, ммоль/л	0,224 (0,151; 0,360)	0,158 (0,125; 0,216)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	23 (12; 34)	35 (23; 52)
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	2,0 (0,9; 3,6)	1,16 (0,57; 2,70)
НС, n (%)	12 (15)*	6 (8)*
«Почечный» BVAS, балл	12 (8; 12)	2 (2; 2) ^a
		2 (0; 0) ^b
Суммарная активность BVAS, балл	15 (12; 17)	2 (2; 2) ^a
		0 (0; 0) ^b

Примечание. IQR – интерквартильный размах; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; НС – нефротический синдром; * значение представлено как абсолютное число (доля); BVAS – Бирмингемский индекс клинической активности васкулита, версия 3.0; ^a с учетом данных о суточной протеинурии >0,2 г/24 ч; ^b без учета значений суточной протеинурии. Все значения p для парных сравнений <0,001, кроме динамики СПБ (p=0,002).

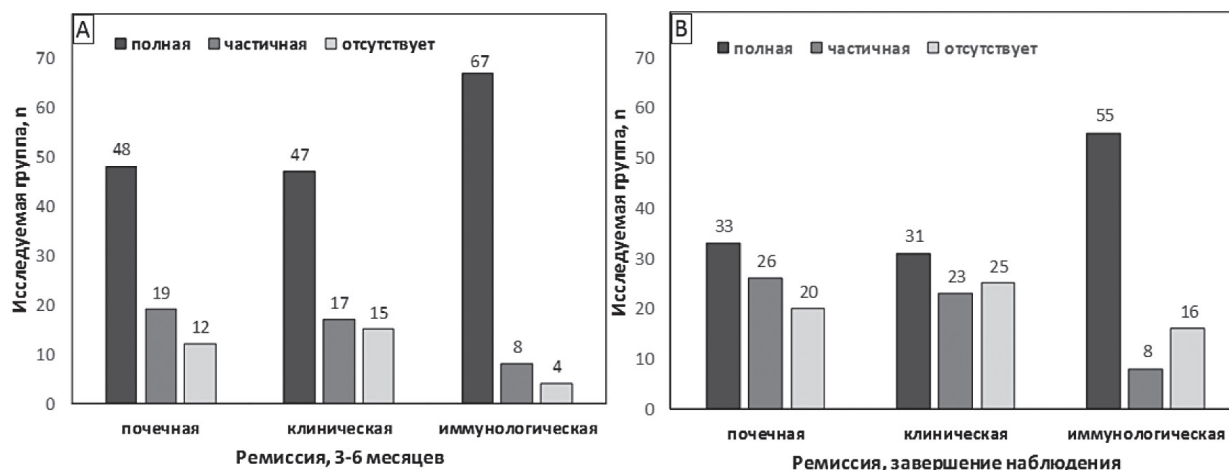


Рисунок 5. Ремиссии в периоде наблюдения (n=79): А – в раннем периоде наблюдения (3–6 месяцев); В – в отдаленном периоде наблюдения (завершение наблюдения).

Figure 5. Remissions of the observation period (n=79): А – in the early observation period (3–6 months); В – in the long-term observation period (completion of observation).

ческая) на момент завершения наблюдения представлены на рис. 5 В.

Клинические, морфологические показатели и отдаленный прогноз

Из клинических и морфологических показателей на момент биопсии основным фактором, ассоциированным с риском прогрессирования поражения почек при АНЦА-В, была концентрация Рсг. Кривые почечной выживаемости имели высоко достоверное различие по тертилям креатининемии (рис. 6 А).

Относительный риск прогрессирования на каждые 0,1 ммоль/л возрастал в 1,73 раза (95 % ДИ 1,40–2,14, $p<0,001$). При одновариантном анализе доли клубочков с глобальным склерозом, клеточными полулуниями, а также сумма клубочков с глобальным склерозом и любыми полулуниями имели достоверные связи с риском прогрессирования. Вместе с тем, эти связи не носили характер независимых, поскольку в регрессионных моделях Кокса при коррекции гистологических индексов по концентрации креатинина их ассоциация с риском прогрессирования не была достоверной. Все остальные клинические и морфологические индексы на момент биопсии достоверной связи с риском прогрессирования не имели.

Результаты регрессионного моделирования показали, что независимым фактором, связанным с более высокими значениями рСКФ и ее положительной динамикой в отдаленном периоде, является достижение клинической ремиссии в течение 3–6 месяцев от начала индукционной терапии. Другими независимыми (и негативными) предикторами рСКФ, имевшими отрицательную связь с этим показателем, были: возраст, Рсг и выражен-

ность фибропластических изменений клубочков. С абсолютной динамикой рСКФ были также достоверно связаны морфологические индексы – доля клеточных полулуний и выраженность воспаления интерстиция почки (табл. 6). Все другие клинические или морфологические показатели, которые при одновариантном анализе демонстрировали достоверные ассоциации с рСКФ к завершению наблюдения, теряли эти связи при мультивариантном моделировании.

Множественный регрессионный анализ Кокса также показал, что достижение частичной и полной клинической ремиссии в ранние сроки наблюдения связано с уменьшением относительного риска снижения рСКФ $\geq 10\%$ в отдаленном периоде, в среднем, на 70 % (95 % ДИ 5–91 %, $p=0,042$) и 95 % (95 % ДИ 81–99 %, $p<0,001$) соответственно.

Отдельно проанализировали возможное прогностическое значение классов ИРС. Кривые кумулятивной почечной выживаемости по достижению композитной точки прогноза (диализ или рСКФ < 15 или снижение рСКФ $> 50\%$) имели достоверные различия за счет более частого достижения исхода в группах S и C ($p=0,045$) (рис. 6 В).

Закономерные достоверные различия были выявлены при сравнении объединенных групп: S+C и F+M ($p=0,015$). Не было достоверных различий в почечной выживаемости при сравнении этих классов по отдельности против всех других. Принадлежность больного к S или C классу поражения почек (S+C) или только S классу не была достоверно ассоциирована с риском достижения композитной точки прогноза (при коррекции регрессионной модели Кокса по концентрации креатинина крови на момент биопсии). Также не было

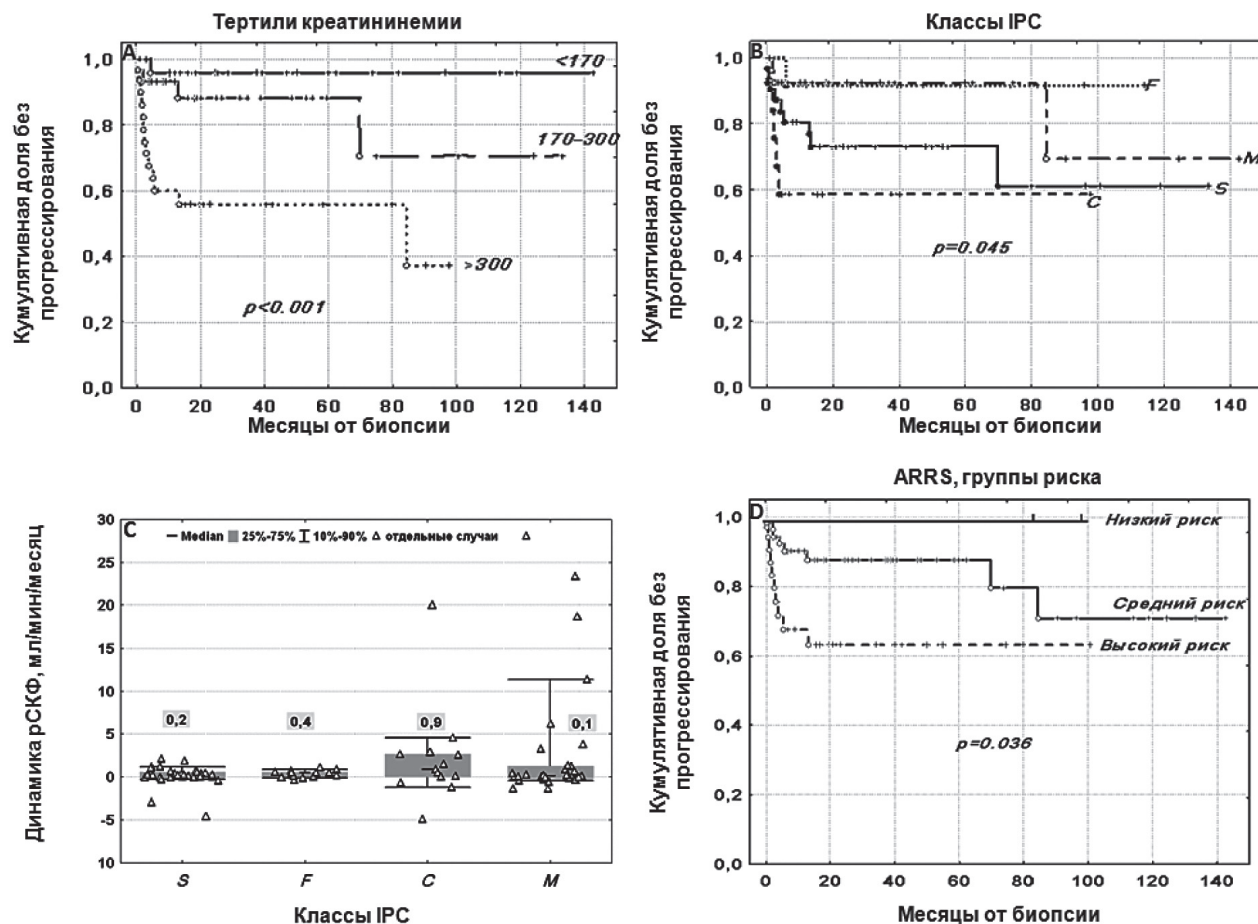


Рисунок 6. А – тертили креатининемии и прогрессирование поражения почек; В – классы нефрита согласно IPC и прогрессирование поражения почек; С – классы поражения почек и темпы изменения рСКФ в периоде наблюдения (приведены значения медиан; межгрупповые различия незначительны); D – группы риска согласно ARRIS и прогрессирование поражения почек. Figure 6. A – graded creatininemia and progression of kidney damage; B – the classes of ANCA-associated glomerulonephritis according to the IPC and progression of kidney damage; C – the IPC classes of ANCA-associated glomerulonephritis and the rate of change of the eGFR during the observation period (median values are given; intergroup differences by ANOVA are non-significant); D – risk groups according to ARRIS and progression of kidney damage.

Примечание. IPC – International Pathology Classification; F – очаговый класс; M – смешанный класс; C – экстракапиллярный класс; S – склерозирующий класс; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ARRIS – ANCA Renal Risk Score.

Таблица 6 / Table 6

Показатели, независимо связанные с абсолютными значениями рСКФ и ее динамикой в отдаленном периоде (мультивариантный линейный регрессионный анализ)

Indicators that are independently related to the absolute values of eGFR and its dynamics in the distant period (multivariate linear regression analysis)

Модель 1: зависимая переменная – абсолютные значения рСКФ (мл/мин/1,73 м²)
(скорректированный R² модели=0,61)^a

Независимые переменные (предикторы)	$\beta \pm SE$	$B \pm SE$	t	p
Ремиссия через 3–6 мес	0,36±0,08	13,78±3,11	4,43	p<0,001
Возраст	-0,34±0,09	-0,60±0,16	-3,90	p<0,001
Креатинин	-0,35±0,09	-0,05±0,01	-4,12	p<0,001
Глобальный склероз клубочков	-0,28±0,08	-0,30±0,09	-3,48	p<0,001

Модель 2: зависимая переменная – абсолютная динамика рСКФ (мл/мин/1,73 м²)
(скорректированный R² модели =0,43)^b

Независимые переменные (предикторы)	$\beta \pm SE$	$B \pm SE$	t	p
Ремиссия через 3–6 мес	0,57±0,10	14,91±2,57	5,83	p<0,001
Доля клеточных и фиброзно-клеточных полулуний	0,26±0,12	0,23±0,10	2,29	p=0,023
Клеточная инфильтрация интерстиция	0,27±0,11	7,00±3,07	2,28	p=0,026

Примечание. ^a коррективка модели по суточной протеинурии, систолическому АД, выраженности перитубулярного капиллярита; ^b коррективка модели по возрасту, систолическому АД, выраженности перитубулярного капиллярита; АД – артериальное давление.

выявлено: 1) достоверных связей S+C со значениями рСКФ (или ее динамикой) в отдаленном периоде (при коррекции множественной линейной регрессионной модели по клиническим параметрам, указанным в табл. 6); 2) достоверных связей S или S+C с вероятностью снижения рСКФ >50%; 3) достоверных различий в темпах изменения рСКФ в периоде наблюдения (рис. 6 С).

Проведена первичная валидация ARRS, которая показала ожидаемые различия в выживаемости по трем группам риска (рис. 6 D).

Вместе с тем, в регрессионной модели Кокса, в которую были включены рСКФ (или Pcr) на момент биопсии и морфологические параметры стратификации (доля нормальных клубочков и ИФТА), последние не были достоверно связаны с риском неблагоприятных прогностических событий. Группы риска, включенные как категориальный признак в модель Кокса с коррекцией на Pcr, также не имели независимой связи с прогнозом (данные не представлены).

ОБСУЖДЕНИЕ

АНЦА-В относится к болезням почек с наименее благоприятным прогнозом вследствие тяжелого быстро прогрессирующего некротизирующего гломерулярного повреждения. В анализируемой группе больных с АНЦА-В в большинстве случаев регистрировали выраженную дисфункцию почек, соответствующую ХБП С4 и выше, на фоне персистирующего нефротического синдрома. В генезе снижения рСКФ при АНЦА-В лежит фокально-некротизирующее воспаление капилляров клубочка, а также быстро прогрессирующие фибропластические изменения, что закономерно подтверждено нами при проведении клинкоморфологических сопоставлений (см. табл. 3). В свою очередь, необратимые гломерулярные изменения развиваются, главным образом, в результате постнекротического склерозирования капиллярных петель клубочков и их компрессии пролифератами капсулы Боумена (полулуниями). Эволюция гломерулосклероза весьма быстрая, а время от возникновения фокальных некрозов капиллярных петель и образования полулуния до развития глобального склероза клубочка составляет от 3 до 6 недель [5, 6]. Медиана длительности от появления первых клинических симптомов АНЦА-В с поражением почек до установления окончательного диагноза составила полгода. В результате среди анализируемых случаев мы часто выявляли выраженный гломерулосклероз, что, очевидно, объясняется поздней диагностикой

болезни и длительным ее течением в отсутствие терапии. В данном и других исследованиях [1–3] было очевидно, что наиболее резкое снижение почечной выживаемости происходит за счет случаев перехода на хронический диализ в первые месяцы после установления диагноза. Именно эти пациенты представляют случаи высокоактивной болезни в условиях несвоевременной диагностики.

Полученные результаты анализа морфологических изменений определенно подтверждают то, что АНЦА-ассоциированное поражение почек не ограничено клубочками. Изменения канальцев и интерстиция прогрессируют параллельно с гломерулярными, имеют существенную выраженность и, вероятно, в значительной степени определяют острую клиническую симптоматику (дисфункцию почек, гематурию). Они также могут оказывать влияние на ответ на терапию и прогноз болезни [18–22]. Речь идет как об активных воспалительных изменениях интерстиция почек и перитубулярных сосудов, так и о развитии тубулярной атрофии и фиброза интерстиция. Оба типа изменений тесно коррелировали с уровнем креатинина крови на момент биопсии (см. табл. 3). Почти в половине случаев мы выявляли отчетливый тубулярный некроз, который носил очаговый характер. Предположительными механизмами развития некроза, которые требуют уточнения, могут быть постгломерулярная ишемия и взаимодействия воспалительных клеток интерстиция с тубулярным эпителием [20]. По нашим данным, некроз канальцев был закономерно связан с выраженностью креатининемии и гематурии до лечения, однако не был определен как независимый предиктор изучаемых исходов.

Клинкоморфологический анализ показал, что протеинурия имеет наиболее тесные связи с необратимыми фибропластическими изменениями, а именно, с выраженностью постнекротического сегментарного склероза клубочков (см. рис. 3 С). Эти наблюдения ставят вопрос о целесообразности использования жесткого критерия протеинурии <0,2 г/сутки, как одного из основных показателей оценки активности АНЦА-В, входящего в шкалы BVAS [13], в клинической практике. При таком подходе вероятны случаи гипердиагностики активности болезни с вытекающими последствиями в отношении объема ИСТ и ассоциированных с ней рисков. Проведенный в этом исследовании анализ показал, что в большинстве случаев достижения полной клинической (по улучшению рСКФ и регрессу гематурии) и иммунологической ремиссии может сохраняться умеренная потеря

белка с мочой, очевидно, связанная с гломерулосклерозом, который выявлен у подавляющего большинства больных. Вероятно, при оценке наступления ремиссии следует учитывать динамику протеинурии (как составляющую нефритического синдрома и индекс, коррелирующий с активными гломерулярными и тубулоинтерстициальными повреждениями). Вместе с тем, мы определенно считаем маловероятным достижение протеинурии, соответствующей критерию ремиссии BVAS $<0,2$ г/сутки (при норме $<0,15$ г/сутки) в реальной практике. По крайней мере, это касается изучаемого контингента больных АНЦА-В с доминирующим поражением почек. Полученные данные о тесной связи гематурии с активными воспалительными изменениями и некрозом канальцев, позволяют считать этот симптом более важным для оценки клинической ремиссии. Учитывая полученные данные и понимая патофизиологические основы персистенции протеинурии при АНЦА-В, мы намеренно исключили жесткий критерий достижения протеинурии $<0,2$ г/сутки, как критерий ремиссии болезни. Индивидуальное сравнение результатов стратификации общей группы по выбранным критериям ремиссии с реальной клинико-иммунологической картиной АНЦА-В (выходящее за рамки описания результатов) показало правильность такого подхода для использования в реальной практике ведения больных при отсутствии общепринятых критериев.

В отличие от ряда других исследований мы не выявили влияния типа АНЦА-В на риск анализируемых исходов [21, 22], что, вероятно, было обусловлено гомогенностью группы по поражению почек и позволило анализировать группу в целом.

В этом исследовании продемонстрирована возможность достижения аналогичной или даже несколько более высокой общей и почечной выживаемости в сравнении с другими исследованиями [1–4, 25–27]. Частота достижения клинических и иммунологических ремиссий в этом исследовании также была достаточно высока, что отражает известную эффективность стандартной ИСТ в контроле активности болезни [1–3, 23–25, 27, 28]. Определенную роль могут играть центр-специфические факторы. К последним, среди прочих, следует отнести многолетний опыт ведения подобных больных и ресурсы высокоспециализированной клиники, включая возможность детального клинико-мофрологического анализа повреждения почек.

Существенная часть исследования была посвя-

щена определению прогностического значения многочисленных клинических и мофрологических параметров. Среди них единственным существенным для оценки прогноза был уровень креатининемии на момент биопсии почки. Предсказательная сила этого показателя в отношении риска прогрессирования по достижению композитной точки почечного прогноза, очевидно, объясняется его тесной связью с разнообразными морфологическими изменениями, отражающими патофизиологическую сущность поражения органа при АНЦА-В. Pcr и индукция ремиссии АНЦА-В в раннем периоде наблюдения были также отчетливо ассоциированы с абсолютными значениями pСКФ в конце наблюдения – суррогатным маркером почечного прогноза.

Данные о применимости данной IPC классификации в клинической практике для оценки прогноза противоречивы, а в целом ряде исследований независимых когорт ее прогностическое значение не было подтверждено [25, 29–31]. В связи с этим вопрос пригодности выделенных гистологических типов для индивидуального прогноза остается открытым. Учитывая данные обстоятельства, кроме IPC, мы проанализировали более широкий спектр активных и хронических гистологических изменений, которые могли бы сделать более точной оценку прогноза с применением IPC [26, 31]. Детальный анализ вероятного прогностического значения классов IPC не показал их независимой достоверной связи ни с вероятностью явного прогрессирования болезни, ни с абсолютными значениями pСКФ или ее динамикой в отдаленном периоде. Одно из объяснений заключается в том, что классификация касается только гломерулярных изменений, не учитывая конкурирующие, а иногда и более выраженные изменения тубулоинтерстиция. Вместе с тем, воспаление интерстиция было определено как один из независимых предикторов динамики pСКФ, наряду с суммарной долей клеточных и фиброзно-клеточных полулуний (см. табл. 6). Небезынтересно, что два последних показателя имели положительную связь с изменениями pСКФ. Этот кажущийся парадокс – «чем хуже – тем лучше», очевидно, может быть объяснен возможностью обратного развития и потенциальной обратимости воспалительных изменений почек на фоне адекватной терапии в отличие от фибропластических. В этом плане неудивительно, что глобальный склероз клубочков был независимо и обратно связан с pСКФ в конце наблюдения. Также мы не подтвердили независимое прогностическое значение другого подхода к стратифи-

кации рисков прогрессирования – ARRS, несмотря на достоверные межгрупповые различия в почечной выживаемости. Таким образом, полученные результаты, не претендуя на окончательное разрешение проблемы оценки прогноза при АНЦА-В, указывают на то, что: 1) отдельная оценка фибропластических и активных изменений клубочка и интерстиция может быть более полезной для оценки индивидуального прогноза, чем стратификация по классам IPC или ARRS; 2) необходимы дополнительные исследования прогностической значимости морфологических альтераций почек при АНЦА-В. По нашим представлениям (с учетом полученных данных), более точная стратификационная система оценки почечных рисков АНЦА-В должна быть основана на уровне исходной креатининемии, как интегрального индекса активных и фибропластических альтераций органа, и ответа на индукционную терапию, дополненная морфологическими параметрами, обладающими независимым прогностическим значением. Последние, очевидно, все еще нуждаются в уточнении.

Разработка таких подходов к оценке прогноза имеет существенное значение для клинической практики, поскольку позволит соотносить объем агрессивной терапии с шансами на достижение почечного ответа, снижая риски осложнений иммуносупрессии.

Из данных анализа исходов и прогноза болезни следуют очевидные выводы для рациональной стратегии ведения пациентов с АНЦА-В и поражением почек. Последняя должна базироваться на ранней диагностике с последующей аккумуляцией доказанных случаев АНЦА-В с поражением почек или подозрительных в отношении болезни случаев в специализированном нефрологическом центре. Наши многолетние клинические наблюдения указывают на то, что запоздалая диагностика типична для отечественной популяции больных с АНЦА-В и требует радикального изменения. Такие изменения могут быть достигнуты, в первую очередь, за счет повышения осведомленности врачей о болезни и подходах к ее диагностике, а также доступности иммунологического тестирования. При наличии эффективных фармакологических подходов к эффективному контролю АНЦА-В для улучшения общего и почечного прогноза в данной категории больных необходимо развитие стратегии ранней диагностики на уровне организации системы здравоохранения. Клинические предположения о поражении почек должны быть оперативно подтверждены иммунологиче-

скими и морфологическими данными. В этом плане критичной является возможность выполнения срочной биопсии почки, гистологического исследования и оценки уровня АНЦА.

Представленное исследование имеет ряд ограничений, к которым, в первую очередь, относится его ретроспективный характер, не позволяющий устанавливать причинно-следственные связи между изучаемыми событиями. В исследование были включены только случаи с доминирующим поражением почек, поэтому результаты не могут быть распространены на другие клинические варианты АНЦА-В. Анализ ассоциированных с прогнозом болезни факторов был ограничен небольшим числом случаев полных наблюдений (т.е. достигших той или иной точки прогноза), как следствия эффективного лечения и относительно небольших сроков наблюдения. В результате отсутствовала возможность включения в мультивариантные анализы всех потенциальных клинических или морфологических предикторов для оценки их вероятной независимой ассоциации с прогнозом. Предварительная селекция независимых переменных в одновариантных регрессиях позволила отчасти обойти эту проблему, которая относится ко многим исследованиям в этой области. Кардинальное ее решение может быть достигнуто при проведении объединенных мультицентровых исследований или метаанализов с большим числом наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятный почечный прогноз при АНЦА-В определяется выраженной ренальной дисфункцией на фоне тяжелых воспалительных и фибропластических изменений органа. Своевременная клиничко-морфологическая диагностика и последующая адекватная терапия являются основными факторами модификации прогноза, улучшения показателей общей и почечной выживаемости. В дополнение к клиническим данным (исходной креатининемии и развития ранней клинической ремиссии) отдельная оценка гломерулярных повреждений (глобального склероза и клеточных полулуний), а также воспаления интерстиция может быть более полезна для оценки индивидуального прогноза на фоне стандартной ИСТ, чем определение классов IPC или групп риска ARRS.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Westman K, Flossmann O, Gregorini G. The long-term outcomes of systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30

Suppl 1:60–66. doi: 10.1093/ndt/gfu392

2. Booth AD, Almond MK, Burns A et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):776–784. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00025-8

3. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67(7):1004–1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936

4. Diaz-Crespo F, Villacorta J, Acevedo M et al. The predictive value of kidney biopsy in renal vasculitis: a multicenter cohort study. *Hum Pathol* 2016;52:119–127. doi: 10.1016/j.humpath.2016.01.015

5. Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis. *Annu Rev Pathol* 2013;24(8):139–160. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132453

6. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2019;26;pii: S0272-6386(19)30826-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031. [Epub ahead of print]

7. Егорова ЕТ, Томилина НА, Бирюкова ЛС и др. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз. *Нефрология и диализ* 2007;3:226–239

Egorova ET, Tomilina NA, Birukova LS et al. Rapidly progressing glomerulonephritis in patients with ANCA-associated vasculitis: natural history, efficacy of treatment and prognostic. *Nephrology and dialysis* 2007;3:226–239. (In Russ.)

8. Захарова ЕВ, Яковлев ВН, Виноградова ОВ и др. АНЦА-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. *Клиническая медицина* 2013;7:38–43

Zakharova EV, Yakovlev VN, Vinogradova OV et al. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Clinical medicine* 2013;7:38–43. (In Russ.)

9. Томилина НА, Бирюкова ЛС, Фролова НФ и др. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. *Нефрология и диализ* 2017;4(19):466–477. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova ND et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology and dialysis* 2017;19(4):466–477. (In Russ.) doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37(2):187–192. doi: 10.1002/art.1780370206

11. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603–606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6

12. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87(11):671–678

13. Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1827–1832. doi: 10.1136/ard.2008.101279

14. Fogo AB, Jennette JC. WCN 2015 Renal Biopsy Histology Procedure Manual. <https://www.theisn.org/education/education-topics/pathology-topics/item/1720-wcn-2015-histology-procedure-manual>

15. 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

16. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;94(6):1177–1188. doi: 10.1016/j.kint.2018.07.020

17. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ. Нефрология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016, 816 с. Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL. *Nephrology. Clinical recommendations*. GEOTAR-Media, M., 2016, 816 p. (In Russ.)

18. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56(5):1751–1758. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00758.x

19. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2264–2274. doi: 10.1681/ASN.2005080870

20. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002;62(5):1732–1742. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00605.x

21. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(10):1989–1995. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027086

22. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(2):313–321. doi: 10.1681/ASN.2011040330

23. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1166–1169. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073

24. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol* 2014;41(7):1366–1373. doi: 10.3899/jrheum.131038

25. Bjørneklett R, Sriskandarajah S, Bostad L. Prognostic Value of Histologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12):2159–2167. doi: 10.2215/CJN.04800516

26. Ford SL, Polkinghorne KR, Longano A et al. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):227–235. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.025

27. Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488–494. doi: 10.1136/ard.2010.137778

28. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369(5):417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1213277

29. Chen YX, Xu J, Pan XX et al. Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2017;44(3):304–313. doi: 10.3899/jrheum.160866

30. Kristensen T, Gregersen JW, Krag SR et al. The relation between histopathological classification and renal outcome, ANCA subtype and treatment regimens in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):S105–S110

31. Moroni G, Binda V, Leoni A et al. Predictors of renal survival in ANCA-associated vasculitis. Validation of a histopathological classification schema and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):S56–S63

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

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, 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, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Карунная Анна Викторовна

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, врач-нефролог отделения хронического гемодиализа, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-14; E-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Казимирчик Артем Владимирович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студент VI курса. Тел.: +7(812)338-70-36; E-mail: temaerema@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, директор Научно-исследовательского института нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

About the authors:

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice-Director, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Anna V. Karunnaya, MD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, nephrologist of the Department of Chronic Hemodialysis, assistant of the Department of Propae-
deutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-14; E-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Artem V. Kazimirchik, student

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Faculty of Medicine, 6-year student. Phone: +7(812)338-70-36; E-mail: temaerema@gmail.com

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Director of the Research Institute of Nephrology, Head of The Department of Propae-
deutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Поступила в редакцию: 15.08.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 15.08.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© В.А. Добронравов, Т.О. Мужецкая, Д.И. Лин, З.Ш. Кочоян, 2019
УДК 616.61-02 : 612.017-036.8 (471)

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60

В.А. Добронравов^{1,2}, Т.О. Мужецкая¹, Д.И. Лин³, З.Ш. Кочоян³*

ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ³лечебный факультет Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение особенностей распространенности, клинических и морфологических проявлений, а также прогноза IgA-нефропатии в российской популяции. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование были включены случаи с диагнозом первичной IgA-нефропатии (IgAN) (возраст 34 ± 12 лет, мужчин – 55 %) в исследовании использовали демографические и клинические показатели, данные светомикроскопического и иммуноморфологического исследований, сведения о лечении. Регистрировали следующие исходы: наступление полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР), смерть от всех причин, необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ), снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², снижение рСКФ ≥ 50 % от исходной. Оценку прогрессирования болезни и ассоциированных факторов проводили по композитной конечной точке, которая включала все три почечных исхода. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средняя за период исследования частота новых случаев IgAN среди всех индикаторных биопсий и морфологически подтвержденных первичных иммунных гломерулопатий составила 20,5 и 31,7 % соответственно (с 2014 по 2019 г. – 23,2 и 41,5 %). На момент биопсии почки суточная протеинурия (СП) была 2,20 (1,10;4,40) г, рСКФ – 69 ± 32 мл/мин/1,73 м². Артериальную гипертензию и снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² отмечали в 75 и 36 % случаев соответственно. Распространенность гистологических изменений в соответствии с MEST-C классификацией была следующей: M1 – 40,5 %, E1 – 22,9 %, S1 – 70,2 %, T1 – 22 %, T2 – 9 %, C1 – 16,7 %, C2 – 4,4 %. Чаще находили сочетанные депозиты IgA и IgM (71,1 % случаев), реже – IgA и IgG (9,6 %). В периоде наблюдения зарегистрировано 6 смертей от всех причин (1,7 %). Кумулятивная доля не нуждавшихся в диализе случаев к 10 годам наблюдения составила 72 %, а случаев, не достигших композитной конечной точки прогноза, – 55 %. ПР зарегистрированы в 26 % случаев, ЧР – в 24 %. ПР/ЧР чаще наблюдали у пациентов, получивших иммуносупрессивную терапию в сравнении с больными на симптоматической терапии (60 % vs. 40 %, $p=0,001$), в том числе ЧР (31 и 16 %) и ПР (29 и 24 %). Независимыми факторами, связанными с негативным прогнозом, оказались: мужской пол, более молодой возраст, повышение среднего АД, снижение рСКФ, более выраженные гематурия, фиброз интерстиция/атрофия канальцев (≥ 50 %), перитубулярный капиллярит и наличие любых полулуний. В сравнении с когортами другой этнической или географической принадлежности анализируемую группу случаев IgAN отличали более выраженные клинико-морфологические проявления и более быстрое прогрессирование болезни. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В российской популяции IgAN является наиболее распространенной гломерулопатией с выраженными клинико-морфологическими проявлениями болезни на момент диагностики и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: иммуноглобулин А-нефропатия, клинические проявления, морфология, темпы прогрессирования, прогноз, почечная выживаемость, факторы риска прогрессирования

V.A. Dobronravov^{1,2}, T.O. Muzhetskaya^{1,2}, D.I. Lin³, Z.Sh. Kochoyan³*

IMMUNOGLOBULIN A-NEPHROPATHY IN RUSSIAN POPULATION: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION AND LONG-TERM PROGNOSIS

¹Research Institute of Nephrology, ²Department of Propedeutics of Internal Diseases, ³Faculty of Medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

AIM. The analysis of incidence, clinical and morphological manifestations, and the prognosis of IgA nephropathy in the Russian population. **PATIENTS AND METHODS.** Six hundred cases with primary IgA nephropathy (IgAN) from 1999 to 2019 were enrolled in the single-center retrospective study. Demographic and clinical parameters, morphology data, and the treatment were analyzed. Three hundred forty seven patients were included in follow-up study. The following outcomes were evaluated:

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

*V.A. Dobronravov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

the occurrence of complete (PR) or partial remission (CR), death from all causes, the need for renal replacement therapy (RRT). The composite endpoint (RRT or eGFR decrease $\geq 50\%$ from the time of biopsy) was used to evaluate the risk of IgAN progression and associated factors. **RESULTS.** The period-average incidence of IgAN cases was 20.5 % of all indication biopsies and 31.7 % of primary immune glomerulopathies (with gradual increase to 41,5 % in last 5 years). At the time of the kidney biopsy, the proteinuria was 2.20 (1.10; 4.40) g/24h, eGFR – 69 ± 32 ml / min / 1.73 m². Proportions of cases with arterial hypertension and with eGFR <60 ml / min / 1.73 m² were 75 % and 36 %, respectively. The prevalence of histological changes in accordance with the MEST-C classification was as follows: M1 – 40.5 %, E1 – 22.9 %, S1 – 70.2 %, T1 – 22 %, T2 – 9 %, C1 – 16.7 %, C2 – 4.4 %. Combined deposits of IgA and IgM (71.1 % of cases) were more frequent compared to IgA and IgG (9,6 %). In the followup period (27 (11; 61) month), 6 deaths from all causes were registered (1.7 %). The 10-year cumulative renal survival was 75 % (by dialysis) and 55 % (by composite endpoint). PR registered in 26 % of cases, CR – 24 %. PR / CR was more frequent in patients who received immunosuppression compared with patients on renin-angiotensin system blockers only (60 % vs. 40 %, $p = 0.001$). In multivariable Cox regression the independent factors associated with the risk of IgAN progression were: male gender, a younger age, higher blood pressure and hematuria, lower eGFR, interstitial fibrosis/ tubular atrophy ($\geq 50\%$), peritubular capillaritis and the presence of any crescents. Compared to the cohorts of other ethnic or geographical affiliation, analyzed IgAN cases were found to have more severe clinical and morphological presentations and faster progression rate. **CONCLUSION.** While being the most common glomerulopathy, IgAN in the Russian population has more pronounced clinical and morphological presentations and an unfavorable prognosis.

Keywords: immunoglobulin A-nephropathy, clinical manifestations, morphology, renal survival, progression, prognosis, risk factors for progression

Для цитирования: Добронравов В.А., Мужежская Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология* 2019;23(6):45-60. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60
For citation: Dobronravov V.A., Muzhetskaya T.O., Lin D.I., Kochoyan Z.Sh. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):45-60. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60

ВВЕДЕНИЕ

IgA-нефропатия (иммуноглобулин А-нефропатия) является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире [1], которая патогенетически представляет собой повреждение почки в результате изменений иммунного ответа слизистых оболочек. Ключевым моментом в развитии болезни является минорная молекулярная перестройка в шарнирном участке секреторного IgA1 (иммуноглобулин A1), проявляющаяся в виде нарушения галактозилирования в структуре О-гликана [2, 3], что приводит к изменению конформации молекулы и приобретению свойств аутоантигена [4]. Необходимым условием для гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) являются активация иммунных реакций слизистых и нарушение процессов секреции [5, 6]. Увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции приводит к образованию иммунных комплексов (ИК), основу которых составляют аутоантитела классов IgG, IgA (иммуноглобулин G, A соответственно) или IgM (иммуноглобулин M) к Gd-IgA1, CD89 (Fc α RI) и комплемента [7, 8]. Gd-IgA1-содержащие ИК вследствие большого молекулярного радиуса не могут быть подвергнуты естественному клиренсу в гепатоцитах [9]. В результате накопления Gd-IgA1 в циркуляции происходит депозиция IgA-содержащих ИК в мезангии и их взаимодействие с CD71 (рецептором к трансферрину), что вызывает пролиферацию мезангиоцитов с последующей активацией системы комплемента, иммунных клеток и других резидентных

клеточных популяций, приводя к повреждению органа и формированию типичной морфологической картины болезни [10, 11]. Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgA-нефропатии имеют значительные географические и расовые различия [12–16]. Многолетние клинические наблюдения течения случаев IgA-нефропатии позволили нам предположить, что болезнь в российской популяции может иметь существенные особенности распространенности, клинических и морфологических проявлений, а также прогноза. Это предположение стало основной гипотезой представляемого когортного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В ретроспективное исследование были включены случаи с диагнозом первичной IgA-нефропатии, подтвержденным морфологически в результате проведения прижизненной биопсии почки в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова за 20-летний период (с 01.08.1999 г. по 01.08.2019). Краткая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Анализируемые показатели на момент установления диагноза (биопсии почки)

Демографические и клинические данные. На момент установления диагноза регистрировали следующие показатели: пол, возраст, рост, массу тела и ее индекс (ИМТ), креатинин сыворотки



Рисунок 1. Схема исследования и отбора больных.

Figure 1. Study design.

IgA – иммуноглобулин А; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ↓СКФ – снижение скорости клубочковой фильтрации.

крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), выраженность эритроцитурии (подсчет при микроскопии осадка мочи), суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, общий IgA, С3- и С4-фракции комплемента в сыворотке крови, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). НС (нефротический синдром) определяли при СПБ $\geq 3,5$ г/сут/1,73 м² в сочетании со снижением концентрации альбумина в сыворотке крови менее 30 г/л. Также регистрировали наличие клинически значимой хронической инфекции слизистых различных локализаций: верхних и нижних дыхательных путей, ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), мочевыделительной системы (МВС), генитального тракта. Анамнестические данные о первых клинических проявлениях заболевания с расчетом периода времени, прошедшего до окончательной верификации диагноза, эпизодах макрогематурии.

Морфологические данные. Анализировали данные светооптического и иммуноморфологиче-

ского исследований. Для световой микроскопии были применены стандартные методики окрашивания срезов толщиной 4–6 мкм [17]. Оценивали распространенность гистологических изменений различных структур в пределах площади биоптата почки. Выраженность глобального и сегментарного склероза клубочков, клеточных, фиброзно-клеточных и фиброзных полулуний оценивали количественно (в % от общего числа клубочков в биоптате). Полуколичественной (балльной) оценке были подвергнуты: интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА), воспаление интерстиция и перитубулярных сосудов (перитубулярный капиллярит, ПТК) (0 баллов – $\leq 5\%$; 1 балл – 6–24%; 2 балла – 25–49%; 3 балла – $\geq 50\%$). При иммунофлюоресцентной микроскопии также полуколичественно в баллах от 0 до 3 оценивали выраженность гломерулярных и экстрагломерулярных депозитов иммуноглобулинов G, M, A, С3-компонента комплемента (С3) и фибриногена (морфологические исследования выполнены канд. мед. наук В.Г. Сиповским, И.К. Клеминой).

Гистологические изменения отдельных структур в пределах площади биоптата почки также оценивали в соответствии с оксфордской классификацией [18, 19]: мезангиальную пролиферацию (M0 – не более чем в 50 % клубочков, M1 – 50 % и более; более трех клеток в мезангиальной области), эндокапиллярную пролиферацию (E0 – отсутствует, E1 – есть) и сегментарный склероз или адгезии петель капилляров к капсуле клубочка (S0 – нет, S1 – указывает на наличие), тубулярную атрофию/интерстициальный фиброз (T0 – менее чем 25 % кортикальной зоны, T1 – 26–50 % кортикальной зоны, T2 – более 50 % кортикальной зоны); клеточные или фиброзно-клеточные полулуния (C0 – нет, C1 – $< 25\%$ клубочков, C2 – $\geq 25\%$ клубочков).

Наблюдение и исходы

Динамические клинические данные

Во временной точке, максимально удаленной от даты начала наблюдения, регистрировали следующие клинические показатели с оценкой их динамики: креатинин сыворотки крови с определением рСКФ, выраженность эритроцитурии (подсчет при микроскопии осадка мочи), СПБ, альбумин сыворотки крови, систолическое и диастолическое АД.

Терапия

Регистрировали данные о проведенной тонзиллэктомии и фармакотерапии: а) ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецептора ангиотензина II; б) иммуно-

супрессивную терапию (ИСТ) – кортикостероидами, циклоспорином, циклофосфамидом (ЦФ), препаратами микофеноловой кислоты (ММФ), азатиоприном.

Исходы

Анализировали развитие и сроки наступления следующих исходов: смерть от всех причин, терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей заместительной терапии (ЗПТ), снижение СКФ $\geq 50\%$ от исходной. Оценку прогрессирования болезни проводили по композитной конечной точке, которая включала оба почечных исхода.

Оценивали наступление полной или частичной ремиссии заболевания к моменту завершения наблюдения. Полную ремиссию определяли в случаях эритроцитурии менее 5 клеток в поле зрения в сочетании со снижением суточной протеинурии менее 0,5 г/сут (при исходной СПБ >1 г) или $<0,3$ г/сут (при исходной СПБ <1 г). Частичную ремиссию констатировали при снижении протеинурии более чем на 50% от исходного уровня и ее абсолютном значении менее 3,5 г/сут/1,73 м² при условии регресса гематурии не менее чем на 70%.

Статистический анализ

Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом [Me (25%; 75%)] в зависимости от распределения признака. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи t -критерия Стьюдента, U -теста Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона и дисперсионного анализа. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена.

Кумулятивные доли доживших до того или иного исхода рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий по критерию Манталя–Кокса. Случаи, достигшие исхода, включали в анализ как полные наблюдения, а случаи без исхода в период наблюдения – как цензурированные. Для анализа связей исследуемых показателей с риском наступления исхода применяли одно- и мультивариантные модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Независимые переменные (клинические и морфологические показатели) для последующего использования в множественных регрессиях были предварительно отобраны в ходе одновариантного анализа из

всех изучаемых показателей. Из анализируемых клинических показателей в множественные регрессионные модели были включены только те, которые имели значение p для коэффициента регрессии $<0,05$. Из морфологических индексов для регрессионного моделирования были использованы только показавшие достоверную связь с исходом при корректировке регрессионной модели по совокупности значимых клинических факторов, имевших достоверные связи с риском изучаемого исхода. Для построения моделей использовали принудительное включение с последующим пошаговым исключением или без него, а также пошаговое включение независимых переменных. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ. Различия, коэффициенты корреляции или регрессии считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность IgA-нефропатии среди морфологически подтвержденных гломерулопатий

В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии выполнено 2931 первичных биопсий нативных почек по различным показаниям. Из них признаки первичных гломерулопатий выявлены в 1893 случаях. Распространенность всех случаев IgAN (IgA-нефропатия) среди всех индикационных биопсий и морфологически подтвержденных первичных иммунных гломерулопатий составила 20,5 и 31,7% соответственно. Число вновь выявленных случаев имело отчетливую тенденцию к

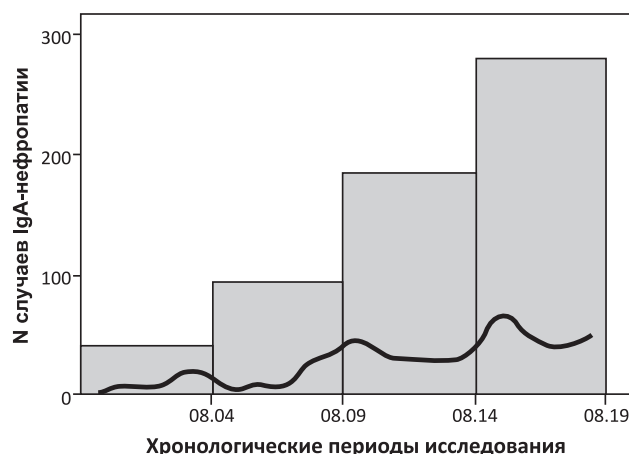


Рисунок 2. Случаи IgAN с впервые установленным диагнозом по пятилетним интервалам периода исследования (столбцы). Интерполяционная кривая отражает число случаев заболевания за каждый год исследования в хронологическом порядке. Figure 1. The number of IgA- nephropathy cases by 5-year time intervals (bars). Interpolation line indicates the annual number of IgA- nephropathy cases in chronological order.

Таблица 1 / Table 1

Доля новых случаев IgAN по временным периодам исследования
Incidence of IgA-nephropathy cases by periods of the study

Доля IgAN	До 08.2009	08.2009–08.2014	09.2014–08.2019
Среди всех биопсий	16,4	19,6	23,6
Среди первичных гломерулопатий	20,2	32,1	41,2

Примечание. IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия.

Таблица 2 / Table 2

**Основные клинические параметры
больных с IgA-нефропатией на момент
верификации диагноза (n=600)**
**Baseline clinical data of IgA-nephropathy
patients (n=600)**

Показатель	Значение*
Возраст, годы	34±12
Мужской пол, %	55
ИМТ, кг/м ²	25,5±5
Месяцы от первых проявлений IgAN до биопсии	41 (10;116)
СПБ, г	2,20 (1,10;4,40)
СПБ >1 г, %	76
СПБ>3,5 г/1,73 м ² , %	30
Альбумин сыворотки, г/л	35,7±5,6
Нефротический синдром, %	9,3
Макрогематурия до биопсии, %	41
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	9 (4;19)
Креатинин, ммоль/л	0,106 (0,082;0,140)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	71±32
Стадии ХБП 1/2/3 _{AB} /4/5, %	31/32/25/7/4
Общий IgA сыворотки крови, г/л	3,5±1,3
Повышение IgA в циркуляции, %	10,6
С3 сыворотки крови, г/л	1,08±0,24
С4 сыворотки крови, г/л	0,24±0,07
Среднее АД максимальное, мм рт. ст.	116±20
Среднее АД, мм рт. ст.	99±20
Артериальная гипертензия, %	75
Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, %	55
Тонзиллит, %	49
Воспалительные заболевания нижних дыхательных путей, %	8
Воспалительные заболевания ЖКТ, %	48
Воспалительные заболевания нижних отделов МВС, %	10
Вагинит/цервицит, %	7**

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; СПБ – суточная потеря белка; IgA – иммуноглобулин А; С3 – С3 фракция комплемента; С4 – С4 фракция комплемента; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; МВС – мочевыделительная система.
 * Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].
 ** среди женщин.

увеличению в пределах хронологических периодов ретроспективного наблюдения (рис. 2).

Доля новых случаев IgAN по временным периодам исследования, представленная в табл. 1, имела отчетливую тенденцию к увеличению.

Клиническая презентация на момент верификации диагноза

В исследуемой группе пациентов преобладали лица мужского пола и молодого возраста. В большинстве случаев IgAN дебютировала лабораторными изменениями мочи и/или эпизодом макрогематурии. Медиана периода от первых симптомов до верификации диагноза составила 3,4 года. Большинство пациентов на момент биопсии почки имели существенную эритроцитурию и протеинурию, почти в каждом десятом случае отмечали развитие нефротического синдрома. У трети больных значения рСКФ были <60 мл/мин/1,73 м². Уровень С3 и С4 фракций комплемента, а также IgA в сыворотке крови у большинства пациентов соответствовал референсным значениям лаборатории (табл. 2).

У значительной доли больных отмечали хронические воспалительные заболевания ЖКТ, верхних дыхательных путей, в том числе тонзиллит. Реже встречались инфекции нижних отделов МВС, генитального тракта. Также для анализируемой когорты пациентов была характерна артериальная гипертензия (75%) (см. табл. 2).

Морфология IgAN и клиничко-морфологические корреляции

Оценка основных светооптических изменений в биоптате, в том числе в соответствии с MEST-C критериями, показала высокую распространенность фибропластических изменений клубочков, тубулярной атрофии и фиброза интерстиция. Из пролиферативных изменений часто выявляли диффузную мезангиальную и эндокапиллярную пролиферацию. Реже находили полулуния. Из гистологических изменений, не входящих в оксфордские критерии, обращала на себя внимание существенная распространенность воспалительной инфильтрации интерстиция и воспаления перитубулярных капилляров (табл. 3).

Гематурия, типичный клинический симптом

болезни, была связана с морфологическими индексами активности воспаления клубочков и интерстиция. Протеинурия и рСКФ имели достоверные связи со всеми основными гистологическими альтерациями, как с фибропластическими, так и с воспалительными. Среднее АД было положительно связано с фиброзом клубочков, тубулярной атрофией, а также с эндокапиллярной пролиферацией, воспалением интерстиция и перитубулярным капилляритом (ПТК) (табл. 4).

Мезангиальные депозиты IgA и C3 в каждом 5–6-м случае сочетались с фокально-сегментарными отложениями этого иммуноглобулина в стенке гломерулярных сосудов и, значительно реже, в мелких артериях и перитубулярных сосудах. Типичной находкой в исследуемой когорте были сочетанные депозиты IgA и IgM, но только в небольшой доле случаев – IgA и IgG. Нечасто депозиты C3 и фибриногена находили экстрагломерулярно (табл. 5).

Экстрамезангиальные депозиты IgA были, как правило, менее выражены, чем мезангиальные. Отложения IgA по базальным мембранам капилляров клубочка и в перитубулярных сосудах имели позитивную связь с выраженностью протеинурии ($p_{ANOVA} < 0,001$ в обоих случаях), но не гематурии. Это также было справедливо для случаев выявления в микрососудах клубочка и интерстиция IgM ($p_{ANOVA} = 0,01$ и $p_{ANOVA} = 0,007$), C3 ($p_{ANOVA} < 0,001$ и $p_{ANOVA} = 0,017$ соответственно), а также фибриногена ($p_{ANOVA} = 0,009$ и $p_{ANOVA} = 0,018$).

Наблюдение и исходы

Общая и почечная выживаемость

Когорта пациентов, наблюдавшихся после биопсии почки, существенно отличалась от случаев без последующего наблюдения по ряду клинических

Таблица 3 / Table 3

Доля новых случаев IgAN по временным периодам исследования Incidence of IgA-nephropathy cases by periods of the study

Показатель	Значение*
<i>Классификация Oxford (MEST-C)</i>	
Мезангиальная пролиферация (M1), %	40,5
Эндокапиллярная пролиферация (E1), %	22,9
Сегментарный склероз или адгезии (S1), %	70,2
Тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T1–2), %	31
T1, %	22
T2, %	9
Полулуния клеточные/фиброзно-клеточные, %	16,7
C1, %	12,3
C2, %	4,4
<i>Другие изменения</i>	
Глобальный склероз, % от клубочков	13 (5;30)
Сегментарный склероз, % от клубочков	9 (0;17)
Полулуния фиброзные, %	7,7
Инфильтрация интерстиция, %	50,5
>25 % от площади интерстиция, %	14,8
Перитубулярный капиллярит, %	30,1

Примечание. M1 – мезангиальная пролиферация $\geq 50\%$ клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны, T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз $> 50\%$ кортикальной зоны; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулунии $< 25\%$; C2 – $> 25\%$ клубочков.

* Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$), или как медиана с межквартильным размахом [$Me(25\%; 75\%)$].

и морфологических проявлений IgAN: выраженности протеинурии и гематурии, рСКФ, частоте НС, сегментарного гломерулосклероза, эндо- и экстракапиллярным изменениям (табл. 6).

Медиана периода наблюдения составила 27 (11; 61) мес. Всего зарегистрировано 6 смертей от всех причин (1,7%). В период наблюдения 70 пациентов (20,2 %) достигли композитной конечной

Таблица 4 / Table 4

Корреляционный анализ клинических и морфологических показателей (приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p, в скобках)

Clinical and morphological correlations (Spearman R and p-values (in brackets))

Клинические индексы	Среднее АД*	рСКФ	СПБ	Гематурия
Глобальный склероз клубочков, %	0,295(<0,001)	–0,466(<0,001)	0,391(<0,001)	–0,035(NS)
Сегментарный склероз клубочков, %	0,155(<0,001)	–0,200(<0,001)	0,350(<0,001)	0,002(NS)
Полулуния (любые), %	0,044(NS)	–0,095(0,024)	0,249(<0,001)	0,151(<0,001)
Клеточные полулуния, %	0,051(NS)	–0,105(<0,001)	0,279(<0,001)	0,165(<0,001)
ИФТА, баллы	0,355(<0,001)	–0,573(<0,001)	0,390(<0,001)	–0,016(NS)
Инфильтрация интерстиция, баллы	0,288(<0,001)	–0,511(<0,001)	0,351(<0,001)	0,118(0,005)
Пролиферация мезангия, баллы	0,077(NS)	–0,148(<0,001)	0,190(<0,001)	0,135(0,001)
Эндокапиллярная пролиферация	0,150(<0,001)	–0,253(<0,001)	0,296(<0,001)	0,121(0,004)
ПТК, баллы	0,196(<0,001)	–0,412(<0,001)	0,373(<0,001)	0,110(0,009)

Примечание. ИФТА – интерстициальный фиброз + тубулярная атрофия; ПТК – перитубулярный капиллярит; СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление.

* Максимальное. NS – связь недостоверная ($p > 0,05$).

Таблица 5 / Table 5

Распространенность депозитов иммуноглобулинов, С3 и фибриногена в субструктурах почки (по данным иммунофлуоресцентного исследования)
Prevalence of deposits of immunoglobulins, C3 complement and fibrinogen in sub-structures of kidney (immunofluorescence)

Показатель	Частота выявления, %
IgA в мезангии	100,0
IgA по базальным мембранам	17,1
IgA в сосудах	4,0
IgA в капиллярах интерстиция	5,7
IgM в мезангии	71,1
IgG в мезангии	9,6
C3 в мезангии	98,0
C3 по базальным мембранам	13,8
C3 в сосудах	4,5
C3 в капиллярах интерстиция	6,6
Фибриноген в мезангии	21,4
Фибриноген по базальным мембранам	6,2
Фибриноген в капиллярах интерстиция	12,2

Примечание. IgA – иммуноглобулин А, IgM – иммуноглобулин М, IgG- иммуноглобулин G; C3 – C3 фракция комплемента

точки прогноза, из них в 65,7% была начата ЗПТ. Кумулятивная выживаемость без диализа к 10 годам наблюдения и кумулятивная доля случаев, и не достигших композитной конечной точки прогноза, составили 75 и 55% соответственно (рис. 3 А, В).

Лечение и ремиссии

Большинство больных (95%) получали лечение средствами, блокирующими компоненты РААС в соответствии с действующими рекомендациями [20, 21]. Непосредственно после верификации диагноза ИСТ была назначена 32% пациентов общей группы (n=600): монотерапия КС (23%) или КС в сочетании с другими препаратами (9%), в основном циклофосфамидом, ММФ и азатиоприном. Пропорция случаев на ИСТ из группы больных, имевших данные в периоде наблюдения (n=347), составила 46%. Их них на монотерапии КС – 31%, комбинированной ИСТ – 15%.

К моменту завершения наблюдения ремиссии зарегистрированы в 50% случаев: ПР – 26%, ЧР – 24%. Ремиссии чаще наблюдали у пациентов, получивших ИСТ, в сравнении с больными на симптоматической терапии (60% vs. 40%, p=0,001), в том числе ЧР (31% и 16%) и ПР (29% и 24%).

Почечная выживаемость не отличалась в группах больных, не получивших и получивших ИСТ (см. рис. 3 С)

Вместе с тем, группа пациентов на ИСТ имела более выраженные клинические и морфологические проявления IgAN. Эти различия касались протеинурии и развития НС, а также фибропластических и пролиферативных альтераций клубочков и интерстиция (табл. 7).

Факторы, ассоциированные с прогнозом

Сравнительный анализ показал существенные

Таблица 6 / Table 6

Клинические и морфологические показатели на момент биопсии почки в группах больных с последующим наблюдением и без наблюдения
Clinical and morphological data in patients with and without follow-up

Показатель	Без наблюдения n=253	Наблюдение n=347	p
Возраст, лет	34±13	35±12	0,70
Мужчины, %	56	55	0,83
Среднее АД максимальное, мм рт. ст.	115±20	117±19	0,24
Среднее АД, мм рт. ст.	100±28	99±11	0,39
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	80±30	65±32	<0,001
СПБ, г/сут	1,53 (0,77; 3,00)	2,86 (1,51; 5,61)	<0,001
Эритроцитурия, клетки микроскопически	15(6; 30)	20(9; 44)	0,004
Альбумин, г/л	37,1±4,8	34,8±5,9	<0,001
Нефротический синдром, %	7	21	<0,001
M1, %	37	43	0,14
E1, %	19	26	0,045
S1, %	61	77	<0,001
C1-2/клеточные полулуния, %	9	22	<0,001

Примечание. АД – артериальное давление, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СПБ – суточная потеря белка. M1 – мезангиальная пролиферация ≥50% клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25%; C2 – >25% клубочков. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].

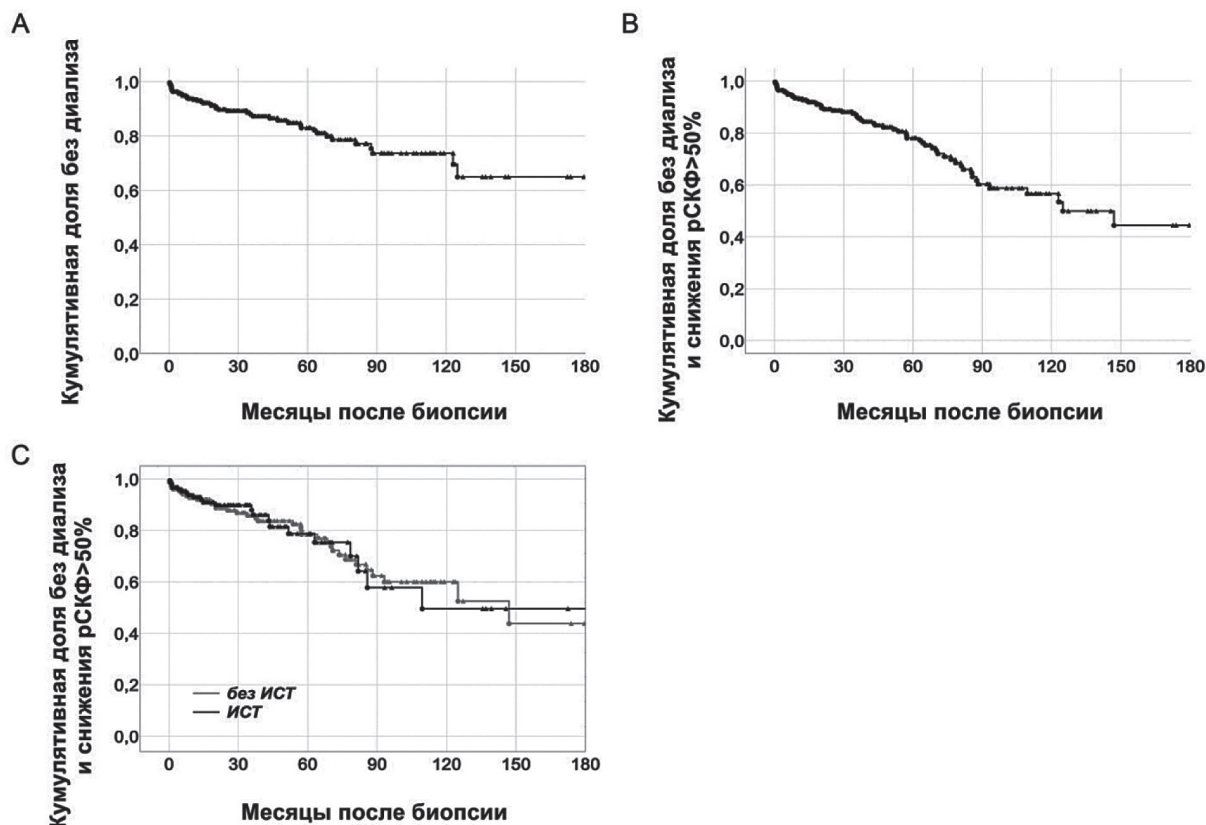


Рисунок 3. Кумулятивная почечная выживаемость: по потребности в ЗПТ (А), по композитной конечной точке (ЗПТ или снижение СКФ $\geq 50\%$) (В) и по композитной конечной точке в группах больных, не получивших (серая линия) и получивших (черная линия) иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (С).

Figure 1. Cumulative renal survival: by RRT (A); by composite end-point (RRT or eGFR decrease $\geq 50\%$) (B); by composite end-point in patients who received and not received immunosuppression (C).

различия между случаями с прогрессированием IgA-нефропатии в сравнении с больными, не достигшими композитной конечной точки прогноза по многим из анализируемых клинических и морфологических показателей (табл. 8).

В регрессионной модели Кокса с включением только клинических показателей на момент биопсии почки с риском прогрессирования IgAN были независимо связаны пол, возраст, среднее АД, рСКФ, выраженность гематурии. Среди морфологических изменений с риском достижения композитной точки прогноза достоверно были ассоциированы: выраженные ИФТА (T2), ПТК, инфильтрация интерстиция, а также наличие любых полулуний и глобальный склероз клубочков. В окончательной модели с применением и клинических, и морфологических параметров независимыми факторами, связанными с негативным прогнозом, оказались: мужской пол, более молодой возраст, повышение среднего АД, снижение рСКФ, гематурия, ИФТА ($\geq 50\%$), выраженный ПТК и наличие любых полулуний. Остальные показатели независимой ассоциации с риском прогрессирования не имели (табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди ограниченного числа отечественных исследований IgAN, которые представлены описаниями небольших серий наблюдений [22–24], нами представлено первое крупное когортное исследование, которое позволило получить детальные сведения о клинко-морфологических и прогностических аспектах IgAN в российской популяции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что IgAN в России, как и других регионах мира, является наиболее частым вариантом иммунных гломерулопатий и наиболее частой патологией, выявляемой при детальной клинко-морфологической диагностике. Обращает на себя внимание отчетливый тренд увеличения доли вновь выявленных случаев болезни, которая существенно возросла в пределах сроков исследования, достигнув 41,5% среди первичных иммунных гломерулопатий и представляя почти каждый четвертый случай среди выполненных по всем показаниям биопсий почки. По этому показателю Россия существенно опережает большинство стран Азии, Европы и Америки [1, 16, 25, 26].

Таблица 7 / Table 7

**Клинико-демографические показатели в группах пациентов,
получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию в периоде наблюдения**
**Clinical and demographic parameters in patients who received and not received
immunosuppression in the follow-up period**

Показатель	Без ИСТ, n=190	ИСТ, n=157	p
Возраст, лет	34±11	35±12	0,61
Мужчины	55	54	0,85
Среднее АД, мм рт. ст.	98±11	99±10	0,20
Среднее АД максимальное, мм рт.ст.	116±20	116±18	0,58
Тонзиллит, %	51	42	0,09
Тонзиллэктомия, %	13	17	0,33
Другие воспалительные заболевания респираторного тракта, %	42	51	0,22
Воспалительные заболевания ЖКТ, %	45	78	0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	68±31	62±33	0,08
Гемоглобин, г/л	137±21	130±21	0,004
СПБ, г/сут	2,13(1,06; 3,91)	4,11(2,19; 7,48)	0,001
Эритроцитурия, клетки в поле зрения	19(7; 45)	22(12; 41)	0,07
Альбумин, г/л	36,3±4,9	32,9±6,4	0,001
Нефротический синдром, %	6	19	0,001
IgA, г/л	3,5±1,6	3,4±1,1	0,70
Блокаторы РАС, %	93	97	0,10
ПТК, %	26	57	0,001
Глобальный склероз, %	16(6; 33)	20(8; 36)	0,25
Сегментарный склероз, %	10(0; 19)	13(7; 20)	0,040
Полулуния (все типы), %	24	36	0,015
M1, %	38	49	0,040
E1, %	15	39	0,001
S1, %	73	82	0,048
T1–2, %	39	51	0,026
Клеточные полулуния, %	14	32	0,001

Примечание. АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; п/зр – поле зрения микроскопа; IgA – иммуноглобулин А; РАС – ренин-ангиотензиновая система; ПТК – перитубулярный капиллярит; M1 – мезангиальная пролиферация ≥50 % клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны; T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз > 50 % кортикальной зоны; ИСТ – иммуносупрессивная терапия. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].

Диагноз IgAN основан на выявлении характерных гломерулярных депозитов, а отсутствие рутинного иммуноморфологического исследования было главным фактором, отодвинувших возможность диагностики болезни в отечественной нефрологии на десятилетия. Очевидно, что в период с 70–90-х годов случаи IgAN скрывались, главным образом, под маской «мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита». В начале периода, который покрывает представляемое исследование (в 2000-е годы), тенденцию к увеличению заболеваемости IgAN можно было бы объяснить внедрением методов иммуноморфологии в обычную диагностическую практику, а также с существенным увеличением числа выполняемых биопсий почки в рамках тенденций современной нефрологии к расширению показаний к проведению прижизненных морфологических исследо-

ваний. С другой стороны – нельзя исключить и действие внешних, популяционных факторов, которые могут быть связаны с изменениями образа жизни населения и требуют проведения отдельных исследований. Такие исследования могли бы быть сфокусированы, в первую очередь, на пищевых и инфекционных факторах, которые могут лежать в основе характерных для IgAN изменений иммунной системы слизистых оболочек [27–29].

Полученные данные позволяют сделать предварительные заключения о возможной заболеваемости IgAN. Принимая во внимание то, что в последнее пятилетие в НИИ нефрологии ежегодно выявляется около 45 случаев IgAN у резидентов Санкт-Петербурга, заболеваемость может составлять 8–10 случаев на 1 млн населения, что сопоставимо с европейскими данными [1]. Вместе с тем, данная оценка может быть значительно заниженной, по-

Таблица 8 / Table 8

**Клинические и морфологические показатели в группах пациентов
с прогрессированием и без прогрессирования IgA-нефропатии**
**Clinical and morphological data in groups with and without progression
of IgA-nephropathy**

Показатель	Без прогрессирования n=277	Прогрессирование n=70	p
Период наблюдения, мес	39 (11;57)	35 (8;70)	0,76
Возраст, годы	35±12	34±11	0,65
Мужской пол, %	52	68	0,017
Период от дебюта до биопсии почки	40 (9;120)	44 (15;136)	0,92
Среднее АД максимальное, мм рт. ст.	114±18	127±20	<0,001
Среднее АД, мм рт. ст.	98±11	103±10	0,001
Тонзиллит, %	49	38	0,10
Хронические заболевания дыхательных путей, %	49	30	0,006
Хронические заболевания ЖКТ, %	59	57	0,85
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	71±30	42±29	<0,001
СПБ, г	2,48 (1,30; 5,02)	4,34 (1,94; 7,09)	<0,001
Альбумин, г/л	35,0±5,8	33,7±6,0	0,09
Нефротический синдром, %	10	20	0,023
Иммуносупрессивная терапия, %	47	39	0,17
Гематурия, клеток в п/зр	19 (8;42)	25 (14;46)	0,031
Глобальный склероз, %	15 (6;27)	40 (13;70)	<0,001
Сегментарный склероз, %	10 (3;17)	17 (8;25)	<0,001
M1, %	37	65	<0,001
E1, %	24	30	0,37
S1, %	75	84	0,13
Атрофия канальцев/интерстициальный фиброз			
T0, %	68	22	<0,001
T1, %	29	39	0,10
T2, %	3	39	<0,001
C1–2 (клеточные полулуния), %	20	31	0,049
Полулуния любые, %	25	46	0,001
Инфильтрация интерстиция, %	51	76	<0,001
ПТК (выраженный), %	14	25	0,026
Блокаторы РАС, %	96	91	0,26
Иммуносупрессия, %	47	39	0,23

Примечание. АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; п/зр – поле зрения микроскопа; M1 – мезангиальная пролиферация ≥50 % клубочков; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S1 – наличие сегментарного склероза; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны; T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз > 50 % кортикальной зоны; C – клеточные и фиброзно-клеточные полулуния; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25 %; C2 – >25 % клубочков; ПТК – перитубулярный капиллярит. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)].

сколько далеко не все случаи, имеющие характерные проявления болезни, подвергаются необходимой клинко-морфологической диагностике. Об этом свидетельствуют данные длительности периода персистирования симптомов IgAN до установления диагноза, медиана которого составила 41 мес. Основными объяснениями, по нашему опыту, являются недостаточная осведомленность практикующих нефрологов о данной проблеме, как следствие, низкая активность в отношении скрининга и выявления подозрительных случаев и настойчивость в подтверждении диагноза. Существенным ограничением в отечественной нефрологии так-

же являются распространенная и неприемлемая практика эмпирического синдромального лечения и низкая доля случаев гломерулопатий, подвергаемых клинко-морфологической диагностике, из-за отсутствия соответствующих ресурсов. С учетом высокой вероятности существенных региональных отличий распространенности и заболеваемости эпидемиология IgAN в РФ (Российская Федерация) должна стать предметом отдельных мультицентровых популяционных исследований. Такие данные могут быть критичны для планирования развития современной нефрологии в рамках превентивных подходов.

Таблица 9 / Table 9

Мультивариантный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с прогрессированием IgA-нефропатии от момента биопсии почки (модель Кокса)
Multivariable regression analysis of factors associated with the progression of IgA-nephropathy (Cox models)

Модель	Показатели (единицы изменения)	Expβ (95 % ДИ)	p
Клинические переменные ^a	Возраст (1 год)	0,974 (0,949–0,999)	0,041
	Мужской пол	1,956 (1,131–3,382)	0,016
	Среднее АД максимальное (1 мм рт. ст.)	1,015 (1,002–1,029)	0,025
	рСКФ (1 мл/мин/1,73 м ²)	0,950 (0,937–0,963)	<0,001
	Ln (гематурии) (1 ед)	1,406 (1,121–1,762)	0,003
	Ln (протеинурии) (1 ед)	1,237 (0,893–1,714)	0,201
Морфологические переменные	M (M1 vs M0) ^b	1,679 (0,984–2,864)	0,058
	E (E1 vs E0) ^b	0,920 (0,502–1,685)	0,670
	S (S1 vs S0) ^b	1,472 (0,746–2,905)	0,265
	T (T1 vs T0) ^b	1,021 (0,452–2,309)	0,959
	T (T2 vs T0) ^b	4,579 (1,835–11,462)	0,001
	C (C1 vs C0) ^b	1,851 (0,960–3,569)	0,066
	C (C2 vs C0) ^b	1,068 (0,400–2,855)	0,895
	Глобальный склероз (1%) ^b	1,014 (1,001–1,027)	0,029
	Любые полулуния (vs отсутствие полулуний) ^b	1,939 (1,110–3,389)	0,020
	Инфильтрация интерстиция (1–24 % vs 0 %) ^b	1,418 (0,624–3,222)	0,405
	Инфильтрация интерстиция (≥25 % vs <25 %) ^b	2,465 (1,097–5,539)	0,029
	ПТК (умеренный vs нет) ^b	1,321 (0,630–2,770)	0,461
	ПТК (выраженный vs нет) ^b	2,590 (1,206–5,560)	0,015
Клинические + морфологические переменные ^c	Возраст (1 год)	0,964 (0,939–0,990)	0,006
	Мужской пол (vs. женский)	2,566 (1,448–4,548)	0,001
	рСКФ (1 мл/мин/1,73 м ²)	0,966 (0,953–0,979)	<0,001
	Ln(гематурии) (1 ед)	1,482 (1,166–1,884)	0,001
	Среднее АД максимальное (1 мм рт. ст.)	1,024 (1,010–1,040)	0,001
	ПТК (выраженный vs нет/умеренный)	2,422 (1,262–4,648)	0,008
	Тубулярная атрофия/фиброз интерстиция (T2 vs T0–1)	6,738 (3,542–12,817)	<0,001
	Любые полулуния (vs отсутствие полулуний)	2,078 (1,200–3,596)	0,009

Примечание. АД – артериальное давление; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; п/зр – поле зрения микроскопа; M0 – мезангиальная пролиферация не более чем в 50 % клубочков; M1 – мезангиальная пролиферация ≥50 % клубочков; E0 – отсутствует эндокапиллярная пролиферация; E1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; S0 – нет сегментарного склероза; S1 – наличие сегментарного склероза; T0 – тубулярная атрофия менее чем 25 % кортикальной зоны; T1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50 % кортикальной зоны; T2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз > 50 % кортикальной зоны; C – клеточные и фиброзно-клеточные полулуния; C0 – нет клеточных/фиброзно-клеточных полулуний; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25 %; C2 – >25% клубочков; ПТК – перитубулярный капиллярит; ДИ – доверительный интервал.

^a принудительное включение переменных с коррекцией модели по проведению ИСТ; ^b коррекция модели по всем клиническим показателям; ^c пошаговое включение/исключение (на шаге 0 все клинические и морфологические переменные с p<0,05) с коррекцией по проведению иммуносупрессивной терапии.

Гипотеза о вероятных особенностях IgAN в РФ, положенная в основу исследования, нашла подтверждение при анализе клинико-морфологических данных. В целом, клинические проявления IgAN соответствовали традиционным представлениям и были в подавляющем большинстве случаев представлены сочетанием протеинурии и гематурии. Вместе с тем, особенностью российской популяции больных с IgAN в сравнении с когортами из других регионов мира были существенно более выраженная протеинурия, более низкие значения рСКФ, а также распространенность дисфункции почек и гипертензии (табл. 10).

В изучаемой когорте по сравнению с европейскими данными [16] были также более выражены гистологические изменения, связанные с активными пролиферативными реакциями. Иммуноморфологическими особенностями IgAN в анализируемой группе были редкое выявление депозитов IgG и значительно более частое – IgM [30, 31]. Отложения IgA в стенке клубочковых капилляров, выявленные в каждом шестом случае, могут отражать течение более тяжелых форм болезни с формированием мембранопротеративного паттерна [32] и ухудшением прогноза [33].

Кроме того, в этом исследовании мы впервые

Таблица 10 / Table 10

**Клинико-морфологическая презентация
IgAN в РФ и других регионах мира**
**Clinical and morphological presentation
of IgAN in the Russian Federation
and other regions of the world**

Клинико-морфологические показатели	Россия (n=600)	Европа ¹⁶ (n=1147)	Азия ^{13,14,15,34,35} (n=4753)
Возраст, лет	35±17	36±16	33(25;45) ¹⁴ 32,9±12,0 ¹³ 32,7±11,6 ³⁴ 34±9 ¹⁵ 34(18;73) ³⁵
Артериальная гипертензия	75%	65%	11–39 ^{14,15,35}
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	69±32	73±30	67,6±27,6 ¹⁴ 78,5±26,2 ¹³ 89±33 ¹⁵ 85±32 ³⁵
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	41%	37%	21–27 ^{13,14,15}
Суточная протеинурия, г	2,5 (1,5–5,0)	1,3 (0,6–2,6)	1,3(0,56;2,5) ¹⁴ 0,89(0,51;1,59) ¹⁵ 1,3(0,5;18,4) ³⁵
Суточная протеинурия >3 г	37%	21%	7–9% ^{13,15}
Сегментарный склероз или адгезии (S1)	74%	70%	83% ³⁵
Тубулярная атрофия и фиброз интерстиция >25% (T1-2)	32%	25%	27,3–28,8 ^{13,35}
25–50% (T1)	22%	21%	23–24 ^{13,35}
>50% (T2)	9%	4%	3,3–5,8 ^{13,35}
Мезангиальная пролиферация >50% (M1)	41%	28%	43 ³⁴ –47,6 ¹³
Эндокапиллярная пролиферация (E1)	23%	11%	11–44,3 ^{13,35}
Полулуния до 25%, ≥25% (C1–2)	27%	11%	21,3–48% ^{14,35}
10-летняя почечная выживаемость			
Диализ	75%	НД	82–84,3% ^{13,14,15}
Диализ или снижение рСКФ>50%	55%	74%	НД

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; НД – нет данных. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me(25%;75%)]. Надстрочные цифры – ссылки на оригинальные исследования.

получили данные о значительной распространенности экстрагломерулярных изменений при IgAN. В частности, обращала на себя внимание существенная частота выявления воспалительной инфильтрации интерстиция и воспаления перитубулярных капилляров, тесно связанных с основными клиническими проявлениями – артериальной гипертензией, дисфункцией почек, протеинурией и гематурией. Взаимодействие иммунцитов со

стенками капилляров интерстиция, наряду с иногда выявляемыми депозитами IgA, C3 и фибриногена, могут указывать на то, что часть случаев IgAN могут рассматриваться в рамках моноорганного васкулита, несмотря на отсутствие экстраренальных проявлений. Такие пациенты могут иметь менее благоприятный прогноз, поскольку в этом исследовании РТС (перитубулярный капиллярит) был определен как независимый фактор, ассоциированный с риском прогрессирования болезни (см. табл. 9).

IgAN традиционно считают болезнью с относительно благоприятным прогнозом. Такие представления в значительной степени были основаны на крупных когортных исследованиях, проведенных в Азии. 10- и 20-летняя почечная выживаемость в этих исследованиях составляет 82–84 и 64–70% соответственно [13–15, 34, 35]. Европейские данные, главным образом, недавно проведенное мультицентровое ретроспективное исследование VALIGA [16], показали значительно более низкую выживаемость (табл. 10), что может указывать на менее благоприятное течение болезни у белого населения. Эти данные отчасти подтверждены нами. Так, проведенный в рамках исследования анализ определенно показал, что почечная выживаемость в российской популяции существенно ниже, чем в азиатских регионах. Вместе с тем, кумулятивная доля случаев без прогрессирования (по потребности в диализе и снижению рСКФ>50%) к десяти годам наблюдения также была существенно меньше и в сравнении с европейской популяцией [16]. Наиболее вероятным объяснением таких существенных полученных данных могло бы быть позднее выявление с более выраженными фибропластическими изменениями клубочков и тубулоинтерстиция на момент первичной диагностики (биопсии почки), от которой был произведен расчет выживаемости. Напротив, распространенность гломерулосклероза и ИФТА (интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия) в сравниваемых когортах [16] существенно не отличалась. Исследованная группа имела значительно более выраженные гистологические изменения, связанные с активными пролиферативными реакциями (см. табл. 10), что с учетом сравнимого объема терапии позволяет предполагать более агрессивное течение болезни в отечественной популяции. Особенности действия средовых факторов (например, распространенность и этиологии инфекций слизистых, питания), а также генетическая предрасположенность [36, 37] могут быть вероятными объясне-

ниями, требующими проведения дополнительных исследований.

Отдельной задачей исследования была идентификация структуры факторов, ассоциированных с отдаленным почечным прогнозом. Одной из выявленных при соответствующих анализах особенностей было то, что в исследуемой популяции среди основных клинических индексов выраженность протеинурии не была независимым предиктором прогрессирования IgAN. Вероятным объяснением может быть относительно небольшая пропорция случаев с низкой потерей белка с мочой (<1 г), которая, как правило, ассоциирована с более благоприятным прогнозом [38, 39]. Связь протеинурии с прогнозом в изучаемой когорте могла быть опосредована различными морфологическими изменениями, с которыми она была тесно связана при корреляционном анализе (см. табл. 4). Кроме того, исходная протеинурия может быть модифицирована как и гистологические индексы текущей активности болезни на фоне терапии [16, 40, 41], поэтому ее средние значения в период наблюдения представляются более существенными для прогнозирования исходов IgAN [42]. Также можно предполагать, среди пациентов со значительной протеинурией большее прогностическое значение имеют иные клинические и морфологические показатели, включая гематурию. Последняя, судя по тесным связям с гистологическими индексами активности (см. табл. 9), а также представлениям о ее патогенезе при IgAN является не менее существенным биомаркером прогрессирования болезни и требует клинического мониторинга, включая динамику на фоне проводимой терапии [42].

Полученные данные о прогностической значимости «оксфордской» классификация (MEST-C [18, 19]) значительно отличались от оригинальных данных и результатов валидирующих исследований [35, 43–47]. Из «оксфордских» показателей только ИФТА были достоверно связаны с отдаленным прогнозом в моделях, скорректированных по основным клиническим параметрам и лечению. Мы не исключаем, что классификация MEST-C имеет ограниченное применение у больных с существенной протеинурией, которая почти в $\frac{3}{4}$ случаев изучаемой когорты превышала 1 г/сут. Также известно, что расхождения в данных о связи морфологии с прогнозом связаны с индивидуальной оценкой поражений клубочков морфологами [48]. Как и некоторыми другими группами [49–51], нами были продемонстрированы независимые и высокодостоверные ассоциации с прогнозом ряда морфологических индексов,

не входящих в классификацию MEST-C. Среди них воспаление перитубулярных капилляров, а также наличие любых полулуний в биоптате почки. Вероятно, развитие MEST-C классификации, наряду с уточнением прогностического значения других гистологических изменений [52], позволит иметь более точную оценку прогноза IgAN. Вместе с тем, полученные данные пока оставляют вопрос о надежности использования MEST-C и соответствующих расчетов для прогнозирования течения IgAN [38, 53–57] в отечественной популяции и, вероятно, требуют проведения отдельных валидирующих исследований. До этого времени в нефрологической практике для первичной оценки темпов прогрессирования может быть использована определенная в этом исследовании структура клинико-морфологических факторов, ассоциированных с прогнозом IgAN.

Естественная эволюция клинических и морфологических проявлений IgAN может быть значительно изменена под влиянием лечения [42, 58–62], а развитие ремиссии может быть существенным модификатором прогноза. К моменту завершения наблюдения полные или частичные ремиссии зарегистрированы в 50% случаев, и были чаще у пациентов на ИСТ в сравнении с больными на симптоматической терапии. Эти данные, в целом, совпадают с результатами проспективных исследований, где частота ремиссий на ИСТ составляла 25–62% (включая полные ремиссии – 7,8–55,3%) [63–69]. В целом, неудовлетворительная доля ремиссий при IgAN определенно требует интенсификации исследований подходов к терапии IgAN, узловые моменты патогенеза которой теперь стали известны.

В задачи этого ретроспективного исследования не входил детальный анализ эффектов проводимой терапии, соответствовавшей отечественным и международным рекомендациям [20, 21]. Почти половина больных в анализируемой когорте получили тот или иной вариант иммуносупрессивной терапии (ИСТ), которая может существенно модифицировать темпы прогрессирования IgAN [63–65]. В рамках анализа прогноза и ассоциированных факторов нами получены данные об отсутствии различий в почечной выживаемости больных, получавших только симптоматическую терапию (на основе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы) и ее комбинацию с ИСТ. Сделанные наблюдения, вероятно, не свидетельствуют о неэффективности иммуносупрессии при IgAN, поскольку подгруппа больных на ИСТ имела значительно более выраженные клинические и морфологические про-

явления IgA-нефропатии, предполагающие менее благоприятный прогноз.

Основным ограничением исследования был его ретроспективный характер, не позволяющий определить причинно-следственные связи между клиничко-морфологическими параметрами и исходами болезни. В группе, имевшей результаты отдаленного наблюдения, были более выражены клиничко-морфологические показатели на момент начала наблюдения. В результате полученные данные о выживаемости могут отличаться от реальных в сторону их некоторого занижения, поскольку рассчитаны для группы больных более высокого риска прогрессирования. Относительно небольшое число случаев, достигших конечной точки прогноза, не дало возможности проведения мультивариантного анализа потенциальных предикторов прогноза в группах с разной терапией (включая ИСТ), которая может существенно модифицировать прогностические влияния морфологических и клинических показателей [58]. Вместе с тем, для минимизации возможных эффектов этого ограничения все прогностические модели были скорректированы по проведению ИСТ. Оценка эффективности различных подходов к терапии IgAN в российской популяции с учетом особенностей ее течения, очевидно, должна быть целью отдельных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что в российской популяции IgAN является не только наиболее распространенной гломерулопатией, но и наиболее частным клиничко-морфологическим диагнозом в практической нефрологии. Особенности болезни заключаются в более выраженных клиничко-морфологических проявлениях и более быстрых темпах прогрессирования в сравнении с когортами другой этнической или географической принадлежности. Определение рациональных подходов к диагностике и лечению IgAN в рутинной клинической практике и на уровне управления здравоохранением следует считать важной задачей современной отечественной нефрологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435–442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
2. Reily C, Ueda H, Huang ZQ et al. Cellular Signaling and Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy, an Autoimmune Disease. *Journal of Immunology Research* 2014. doi: 10.1155/2014/197548
3. Hiki Y, Odani H, Takahashi M et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2001;59(3):1077–1085. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x
4. Tomana M, Novak J, Julian B et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999;104(1):73–81. doi: 10.1172/JCI5535
5. Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol* 2017;199:9–16. doi: 10.4049/jimmunol.1601775
6. Muto M, Manfroi B, Suzuki H et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1227–1238. doi: 10.1681/ASN.2016050496
7. Robert T, Berthelot L, Cambier A et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trend Mol Med* 2015;12:762–775. doi: 10.1016/j.molmed.2015.10.003
8. Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Front Immunol* 2019; 10: 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2019.00811
9. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA Glycosylation and IgA Immune Complexes in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28(1):78–87. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
10. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368:2402–2414. doi: 10.1056/NEJMra1206793
11. Novak J, Tomana M, Matousovic K et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int* 2005;67:504–513. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x
12. Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S et al. Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLoS Genet* 8(6):e1002765. doi: 10.1371/journal.pgen.1002765
13. Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C et al. Prognosis in IgA Nephropathy: 30-Year Analysis of 1,012 Patients at a Single Center in Japan. *PLOS ONE* 2014;9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0091756
14. Lee H, Kim DK, Oh KH et al. Mortality of IgA Nephropathy Patients: A Single Center in Korea. Experience over 30 Years. *PLOS ONE* 7(12):e51225. doi: 10.1371/journal.pone.0051225
15. Le W, Liang S, Hu Y et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1479–1485. doi: 10.1093/ndt/gfr527
16. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA-nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828–836. doi: 10.1038/ki.2014.63
17. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:445–454. doi: 10.1038/nrneph.2014.92
18. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 2009;76(5): 534–545. doi: 10.1038/ki.2014.63
19. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
20. Шилов ЕМ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии. *Нефрология*. Клинические рекомендации. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2019; 175–190
21. Шилов ЕМ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Клинические рекомендации по диагностике и лечению IgA-нефропатии. *Нефрология*. Клинические рекомендации под ред. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловский НЛ. ГЭОТАР-Медиа, М., 2019; 175–190. (In Russ.)

21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209–217. doi: 10.1038/kisup.2012.23
22. Дадык ЕА, Дадык АИ, Василенко ИВ. IgA-нефропатия: морфологическая характеристика, особенности клинического течения и прогноз. *Вестник неотложной и восстановительной медицины* 2008
- Dadyk EA, Dadyk AI, Vasilenko IV. IgA-nephropatiya: morfolo-gicheskaya harakteristika, osobennosti klinicheskogo techeniya i prognoz. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj mediciny* 2008. (In Russ.)
23. Ракитянская АП, Рябов СИ, Рябова ТС, Арьев АП. Возрастные особенности морфометрических показателей у больных с IgA-нефропатией. *Клиническая геронтология* 2010
- Rakityanskaya AP, Ryabov SI, Ryabova TS, Ar'ev AP. Vozrastnye osobennosti morfometricheskikh pokazatelej u bol'nyh s IgA-nephropatiej. *Klinicheskaya gerontologiya* 2010. (In Russ.)
24. Рябова ТС, Ракитянская ИА. Экспрессия IL-10 в почечной ткани и клинико-морфологическая картина заболевания у больных с IgA-нефропатией. *Профилактическая и клиническая медицина* 2012
- Ryabova TS, Rakityanskaya IA. Ekspressiya IL-10 v pochechnoj tkani i kliniko-morfologicheskaya kartina zabolevaniya u bol'nyh s IgA-nephropatiej. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina* 2012. (In Russ.)
25. Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton)* 2019;24(9):885–895. doi: 10.1111/nep.13592
26. Chang JH, Kim DK, Kim HW et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(8):2406–2410. doi: 10.1093/ndt/gfp091
27. Coppo R. The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2018;38(5):504–512. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.020
28. Zhu TT, Wang L, Wang HL et al. Helicobacter pylori participates in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Ren Fail* 2016;38(9):1398–1404. doi: 10.1080/0886022X.2016.1216713
29. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(3):147–156. doi: 10.1038/nrneph.2015.208
30. Heybeli C, Oktan MA et al. Clinical significance of mesangial IgM deposition in patients with IgA nephropathy. *Clinical and Experimental Nephrology* 2018;23(3):371–379. doi: 10.1007/s10157-018-1651-6
31. Dong J, Peng T, Gao J et al. A pilot and comparative study between pathological and serological levels of immunoglobulin and complement among three kinds of primary Glomerulonephritis. *BMC Immunology* 2018;19:18. doi: 10.1186/s12865-018-0254-z
32. Добронравов ВА, Смирнов АВ. Этиология и клинико-морфологическая презентация мембранопролиферативного гломерулонефрита в российской популяции. *Терапевтический архив* 2018;12:39–47. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
- Dobronravov VA, Smirnov AV. Etiology and clinic-morphological presentation of membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Ter arh* 2018;12:39–47. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
33. Alvarado AS, Andeen NK, Brodsky S et al. Location of glomerular immune deposits, not codeposition of immunoglobulin G, influences definitive renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1168–1175. doi: 10.1093/ndt/gfx238
34. Akio Koyama, Masaki Kobayashi. Treatment of IgA Nephropathy: Present and Future. *Nephrology* 1997;3:633–799
35. Zeng CH, Le W, Ni Z et al. A Multicenter Application and Evaluation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy in Adult Chinese Patients. *Am J Kidney Dis* 2012;60:812–820. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.011
36. Li M, Yu X. Genetic study of immunoglobulin A nephropathy: From research to clinical application. *Nephrology (Carlton)* 2018;23:26–31. doi: 10.1111/nep.13470
37. Feehally J, Barratt J. The Genetics of IgA Nephropathy: An Overview from Western Countries. *Kidney Dis (Basel)* 2015;1:33–41. doi: 10.1159/000381738
38. Berthouix F, Mohey H, Laurent B et al. Predicting the Risk for Dialysis or Death in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752–761. doi: 10.1681/ASN.2010040355
39. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW et al. Remission of Proteinuria Improves Prognosis in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183. doi: 10.1681/ASN.2007050526
40. Shi SF, Wang SX, Jiang L et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2175–2184. doi: 10.2215/CJN.11521210
41. Liu LJ, Li GT, Zhou Y et al. Clinicopathologic Features and Outcomes in Endocapillary Proliferative IgA Nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2010;115:161–167. doi: 10.1159/000312880
42. Sevilano AM, Gutiérrez E, Yuste C et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy *J Am Soc Nephrol* 2017;28(10):3089–3099. doi: 10.1681/ASN.2017010108.
43. Alamartine E, Sauron C, Laurent B et al. The Use of the Oxford Classification of IgA Nephropathy to Predict Renal Survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2384–2388. doi: 10.2215/CJN.01170211
44. Yau T, Korbet SM, Schwartz MM et al. The Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis. *Am J Nephrol* 2011;34:435–444. doi: 10.1159/000332223
45. Lee H, Sul Hee Yi, Mi Seon Seo et al. Validation of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: A Single-Center Study in Korean Adults. *Korean J Intern Med* 2012;27:293–300. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.293
46. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R et al. Development and Validation of a Prediction Rule Using the Oxford Classification in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:2082–2090. doi: 10.2215/CJN.03480413
47. Kang SH, Choi SR, Park HS et al. The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:252–258. doi: 10.1093/ndt/gfr295.
48. Bellur SS, Roberts ISD, Troyanov S et al. Reproducibility of the Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy, impact of biopsy scoring on treatment allocation and clinical relevance of disagreements: evidence from the Validation of IGA study cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(10):1681–1690. doi: 10.1093/ndt/gfy337
49. Rankin AJ, Kipgen D, Geddes CC et al. Assessment of active tubulointerstitial nephritis in non-scarred renal cortex improves prediction of renal outcomes in patients with IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2018;12:348–354. doi: 10.1093/ckj/sfy093
50. Sato R, Joh K, Komatsuda A et al. Validation of the Japanese histologic classification 2013 of immunoglobulin A nephropathy for prediction of long-term prognosis in a Japanese single-center cohort. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:411–418. doi: 10.1007/s10157-014-1004-z
51. Okonogi H, Kawamura T, Joh K et al. A grading system that predicts the risk of dialysis induction in IgA nephropathy patients based on the combination of the clinical and histological severity. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:16–25. doi: 10.1007/s10157-018-1657-0
52. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M et al. Validation Study of Oxford Classification of IgA Nephropathy: The Significance of Extracapillary Proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2806–2813. doi: 10.2215/CJN.02890311
53. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019;179:942–952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.
54. Chen T, Li X, Li Y et al. Prediction and Risk Stratification of Kidney Outcomes in IgA Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2019;74:300–309. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.016.
55. Xie J, Kiryluk K, Wang W et al. Predicting Progression of IgA Nephropathy: New Clinical Progression Risk Score. *PLoS ONE* 2012;7:e38904. doi: 10.1371/journal.pone.0038904
56. Goto M, Wakai K, Kawamura T et al. A scoring system to

predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3068–3074. doi: 10.1093/ndt/gfp273

57. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728–735. doi: 10.1053/ajkd.2001.27689

58. Soares MFS, Roberts ISD. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Seminars in Nephrology* 2018;38:477–484. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.017

59. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther* 2018;1:13–21. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.010

60. Hotta O, Furuta T, Chiba S et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis* 2002;39:493–502. doi: 10.1053/ajkd.2002.31399

61. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1321–1329. doi: 10.1093/ndt/gfg081

62. McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol* 2001;56:193–198

63. Tan L, Tang Y, Peng W et al. Combined Immunosuppressive Treatment May Improve Short-Term Renal Outcomes in Chinese Patients with Advanced IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:1333–1343. doi: 10.1159/000492592

64. Lv J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:432–442. doi: 10.1001/jama.2017.9362

65. Yang YZ, Chen P, Liu LJ et al. Comparison of the effects of hydroxychloroquine and corticosteroid treatment on proteinuria in IgA nephropathy: a case-control study. *BMC Nephrology* 2019;20:297. doi: 10.1186/s12882-019-1488-6

66. Rauen T, Fitzner C, Eitner F et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:317–325. doi: 10.1159/000489580

67. Hou JH, Le WB, Chen N et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:788–795. doi: 10.1053/ajkd.2016.11.027

68. Chen S, Qing Yin, Song Ren et al. A comparison of the effectiveness of cyclophosphamide, leflunomide, corticosteroids, or conservative management alone in patients with IgA nephropathy: a retrospective observational study. *Scientific Reports* 2018;8:13663. doi: 10.1038/s41598-018-31727-5

69. Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y et al. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:883–891. doi: 10.1007/s10157-012-0644-0

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

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, 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, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики

внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Мужецкая Татьяна Олеговна

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, врач-нефролог. E-mail: tatyana.muzheckaya@gmail.com

Лин Дарья Игоревна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студентка VI курса. Тел.: +7(812)338-70-36; E-mail: daryaspb1904@gmail.com

Кочоян Зинаида Шакроевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студентка VI курса. Тел.: +7(812)338-70-36; E-mail: zinshak@gmail.com

About the authors:

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice-Director, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Tatyana O. Muzheckaya, MD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, nephrologist. E-mail: tatyana.muzheckaya@gmail.com

Daria I. Lin, student

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Faculty of Medicine, 6-year student. Phone: +7(812)338-70-36; E-mail: daryaspb1904@gmail.com

Zinaida Sh. Kochoyan, student

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Faculty of Medicine, 6-year student. Phone: +7(812)338-70-36; E-mail: zinshak@gmail.com

Поступила в редакцию: 03.09.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 03.09.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© Е.А. Воробьев, О.В. Галкина, И.М. Зубина, А.О. Анпилова, Е.О. Богданова, Е.Н. Левыкина, А.Г. Кучер, 2019
УДК 616.12-092-06 : 616.61-001]-07 : 577.088

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-61-72

Е.А. Воробьев, О.В. Галкина, И.М. Зубина, А.О. Анпилова, Е.О. Богданова, Е.Н. Левыкина, А.Г. Кучер*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ В ПРЕДИКТИВНОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Острое повреждение почек (ОПП) – распространенное осложнение острого коронарного синдрома (ОКС), ассоциированное с высокой смертностью и неблагоприятным прогнозом. Профилактика и раннее вмешательство являются наиболее эффективной стратегией в случае ОПП любой этиологии. **ЦЕЛЬ:** изучение возможности использования клинических факторов и биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике ОПП при ОКС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В проспективное когортное исследование включали пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. При исключении ОКС пациентов определяли в группу сравнения, при подтверждении диагноза ОКС – в группу исследования. Забор биоматериала (кровь и моча) проводили при поступлении (Т1), через 1 сут (Т2) и через 2 сут после поступления (Т3). Для диагностики ОПП использовали критерии ОПП KDIGO 2012 года. Определяли концентрации NGAL, KIM-1, цистатина С, sST2, тропонина I. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 73 человека, диагноз ОКС подтвержден у 40 человек, развитие ОПП – у 15 (все из группы ОКС). Наиболее значимой для предиктивной диагностики развития ОПП любой стадии были: ЧСС > 89 в 1 мин (AUC=0,798, p=0,001) и риск по шкале GRACE > 133 баллов (AUC=0,926, p=0,005). Среди исследованных биомаркеров, по данным ROC-анализа, для предиктивной диагностики ОПП значение имели NGAL и ST2 в моче: при уровне NGAL > 32 нг/мл (AUC=0,814, p=0,04), sST2 > 23,4 нг/мл (AUC=0,718, p=0,02). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При исследовании биомаркеров наиболее перспективным представляется использование sST2 и NGAL в моче, которые вместе с параметрами гемодинамики, обладают высокой предсказательной способностью в диагностике ОПП при ОКС.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острый коронарный синдром, биомаркеры, предиктивная диагностика

Е.А. Vorobyev, O.V. Galkina, I.M. Zubina, A.O. Anpilova, E.O. Bogdanova, E.N. Levy`kina, A.G. Kucher*

EVALUATION OF BIOMARKERS EFFICIENCY IN PREDICTIVE AND EARLY DIAGNOSTICS OF ACUTE KIDNEY DAMAGE IN ACUTE CORONARY SYNDROME (PILOT STUDY)

Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Acute Kidney Injury (AKI) is a common complication of acute coronary syndromes (ACS), and associated with higher mortality and adverse outcomes. Despite advances in research over the past years, effective treatments for current AKI are not available. Prevention and early intervention remain the most effective strategies for AKI of any entity. **THE AIM:** This study aimed to explore a risk factors and biomarkers for predictive and early diagnostic of AKI in ACS. **PATIENTS AND METHODS.** Study was prospective and cohort, patients hospitalized with ACS in Pavlov First Saint Petersburg State Medical University were included. In case of exclusion of ACS, patients were determined in the comparison group, in case of confirmation of the diagnosis of ACS – in the study group. Biomaterial (blood and urine) was taken at admission (T1), 1 day after admission (T2) and 2 days after admission (T3). For the diagnosis of AKI, KDIGO 2012 criteria were used. The measured biomarkers at each point were NGAL, KIM-1, cystatin C, sST2, troponin I. **RESULTS.** The study included 73 patients, the diagnosis of ACS was confirmed in 40 patients and AKI development was in 15 patients, all from the ACS group. The most significant for predictive

*Воробьев Е.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(952)206-18-42; E-mail: vorobyeveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

*E.A. Vorobyev. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(952)206-18-42; E-mail: vorobyeveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

diagnosis was the assessment of the parameters of systemic hemodynamics and the severity of acute heart failure (AHF): heart rate >89 (AUC=0,798, p=0,001), GRACE Risk Score >133 (AUC=0,926, p=0,005). In evaluation the suitability of biomarkers in terms of prognostic diagnosis of AKI, urine NGAL >32 ng/ml (AUC=0,814 p=0,04) and sST2 >23.4 ng/ml (AUC=0,718, p=0,02) showed the best results. **CONCLUSIONS.** In study of biomarkers efficiency, the use of urine sST2 and NGAL is most promising. Together with hemodynamic parameters, biomarkers have high predictive ability in the diagnosis of AKI in ACS.

Keywords: acute kidney injury, acute coronary syndrome, biomarkers, diagnostic techniques and procedures

Для цитирования: Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Анпилова А.О., Богданова Е.О., Левыкина Е.Н., Кучер А.Г. Оценка эффективности использования биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме (пилотное исследование). *Нефрология* 2019;23(6):61-72. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-61-72

For citation: Vorobyev E.A., Galkina O.V., Zubina I.M., Anpilova A.O., Bogdanova E.O., Levykina E.N., Kucher A.G. Evaluation of biomarkers efficiency in predictive and early diagnostics of acute kidney damage in acute coronary syndrome (pilot study). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):61-72. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-61-72

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) достаточно распространено при остром коронарном синдроме (ОКС) и является неотъемлемым компонентом острого кардиоренального синдрома типа 1 (КРС-1), подразумевающего «острое ухудшение функции сердца, приводящее к развитию ОПП» [1, 2]. Заявленная по итогам проспективных исследований частота развития ОПП при ОКС составляет 12–36 % [3–6], при этом у пациентов с ОКС развитие ОПП связано со значительно большей смертностью от любых причин [3, 6–8]. Само ОПП ассоциировано с дальнейшим развитием хронической болезни почек (ХБП), которая, в свою очередь, является независимым значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [9–11].

В первичном определении КРС-1 рассматривается несколько механизмичный подход к пониманию причин развития ОПП при ОКС, т. е. явления сердечной недостаточности (СН) проявляются нарушением кровотока «up- и downstream» и приводят к развитию ОПП [12, 13]. Однако при проспективных исследованиях ОПП при ОКС лишь у 40–53 % пациентов имела место острая СН со снижением фракции выброса менее 40 % [14, 15]. При современных стандартах оказания медицинской помощи и ранней интервенционной тактике ведения пациентов с ОКС к причинам возможного развития ОПП присоединяется также контраст-индуцированное ОПП и влияние медикаментозной терапии [16, 17].

Поэтому ОПП при ОКС целесообразно рассматривать как патологический процесс, включающий в себя нарушение гемодинамики при острой сердечной недостаточности, а также факторы, ассоциированные с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и медикаментозным влиянием [16, 18].

Несмотря на успехи в понимании патогенеза ОПП, в том числе – ОПП при ОКС, эффектив-

ного лечения уже развившейся дисфункции почек не существуют, а потому основные усилия по-прежнему направлены на предотвращение и более раннее вмешательство в процесс развития ОПП [4]. Несмотря на многочисленные известные факторы риска для ОПП, в рутинной практике нет удобного и надежного метода доклинической диагностики его развития. Данное исследование направлено на поиск клинических показателей и биомаркеров предиктивной и ранней диагностики ОПП, которые бы позволили профилактировать развитие осложнений и улучшать исход у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [4, 19, 20].

Цели и задачи исследования: оценить частоту развития и клиническую значимость острого повреждения почек при ОКС, эффективность использования биомаркеров ОПП и биомаркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности в рамках предиктивной и ранней диагностики острого повреждения почек при ОКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – наблюдательное, проспективное, когортное.

В исследование включены 73 пациента, госпитализированные с диагнозом острый коронарный синдром в отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. Павлова.

Из исходной группы пациентов сформированы группы пациентов (рис. 1):

1-я – группа сравнения, пациенты, у которых диагноз ОКС не подтвержден;

2-я – группа исследования, пациенты, у которых диагноз ОКС подтвержден (значимое повышение уровня высокочувствительного тропонина I и/или его закономерная для ОКС динамика в сочетании с характерной клинической картиной, и/или ишемическими изменениями на ЭКГ), подтверждения диагноза ОКС осуществлялось кардиологом с использованием всех вышеописанных данных.

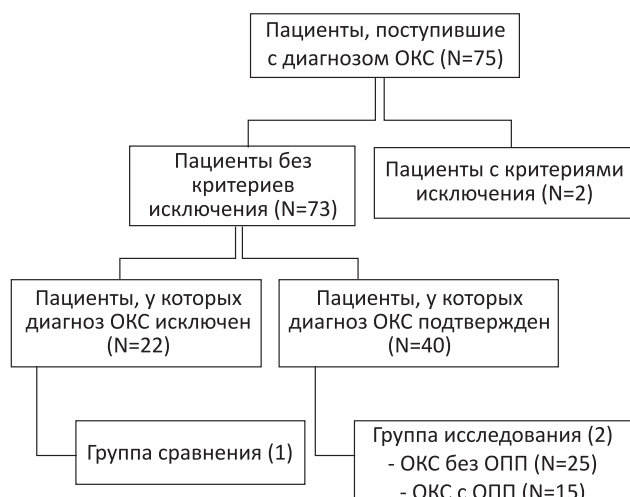


Рисунок 1. Группы пациентов.
Figure 1. Patient groups.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелая дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ, и не связанная с проявлениями острой сердечной недостаточности;
- печеночная недостаточность, соответствующая проявлениям цирроза печени на уровне В-С класса по Чайлд–Пью;
- психические нарушения с медицинскими признаками невменяемости;
- лица, не подписавшие информированное согласие;
- текущее ОНМК (в течение двух недель до поступления);
- анурия на фоне длительного течения ХБПС5д с получением ЗПТ гемодиализом или перитонеальным диализом.

При исключении ОКС пациенты включались в группу сравнения (группа 1, 33 человека), при подтверждении диагноза ОКС – в группу исследования (группа 2, 40 человек) (рис. 1).

Точки забора биоматериала (кровь и моча):

- 1 – Т1 – при поступлении;
- 2 – Т2 – через 1 сут после поступления;
- 3 – Т3 – через 2 сут после поступления (Т3).

Для диагностики ОПП использовались критерии ОПП KDIGO 2012 года.

Исследование уровня биомаркеров проводилось в разовой моче и сыворотке крови. В каждой точке определяли: в моче – концентрацию липокалина 2 (NGAL), молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), в сыворотке крови оценивали уровень цистатина С (CysC), растворимого фактора ST2 (sST2), тропонина I (высокочувствительный). Кровь и утреннюю мочу центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, после чего проводили исследование либо аликвотированный биомате-

риал хранили при температуре -80°C не более шести месяцев. Определение уровня CysC производилось методом иммунотурбидиметрии на анализаторе Furuno CA-90 (Furuno Electric Co., Ltd., Japan). Концентрацию NGAL определяли на анализаторе ARCHITECT iSR2000 (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. KIM-1, sST2 и тропонин I – определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SAS/STAT, версия 14.2, SAS Institute Inc. 2016, Cary, NC, USA.

Данные приведены в виде медианы и 25,75-квантилей, в случае частотных показателей приведен % соответствующих наблюдений.

Оценка значимости различий внутри группы ОКС между пациентами, у которых развилось ОПП, и пациентами, у которых ОПП не развилось; проверка гипотез об отсутствии различий между группами и подгруппами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления частотных характеристик использован тест χ^2 . Проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана или критерия Вилкоксона для связанных выборок. Оценка корреляции производилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия или связи при значении $p < 0,05$.

С целью определения ценности использования биомаркеров и иных клинических данных в рамках предиктивной диагностики развития ОПП при ОКС выполнялся ROC-анализ с определением площади ROC-кривой и оценкой диагностической чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики групп пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов в группе ОКС (2) составила 62 года, в группе – 64,7% мужчин, в анамнезе у 88,2% имела место артериальная гипертензия (АГ), у 41,2% – ИБС любой формы, у 23,5% – сахарный диабет (СД), у 47,1% – длительный стаж курения (более 10 лет). Проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) от 2-го и выше функционального класса (NYHA) имели место у 67,6%. Ни по одному из анамнестических данных различий с группой 1 (ОКС исключен) найдено не было. Частота диагноза поступления «ОКС с элевацией сегмента ST» в группе 2 со-

Таблица 1 / Table 1

**Сравнительный анализ основных клинических данных
при поступлении (группа 1 и 2)**
Comparative analysis of the main clinical data at admission (group 1 and 2)

Показатель, медиана (25–75%) или %	Группа 1 (ОКС исключен) (n=33)	Группа 2 (ОКС) (n=40)	Значимость различий, p
Возраст, лет	62 (56–69)	64 (54–70)	0,569
Пол (мужской, %)	64,7	58,8	0,685
АГ, %	88,2	97,1	0,207
СД, %	23,5	26,5	0,775
ИБС, %	41,2	67,6	0,07
ХСН, %	41,7	67,6	0,339
Курение, %	47,1	35,3	0,417
ОКС с элевацией ST, %	4,3	25	0,031*
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	2 (5)	
ИМТ (кг/м²)	29,3 (24,4–30,2)	28,2 (24,5–32,9)	0,976
ЧСС, уд/мин	70 (65–77)	74 (68–81)	0,192
САД, мм рт. ст.	140 (120–148)	143 (124–150)	0,673
СрАД, мм рт. ст.	103 (90–106)	103 (90–112)	0,653
GRACE, баллов	101 (79–130)	128 (95–148)	0,054
Гемоглобин, г/л	137 (129–154)	144 (126–151)	0,771
Гематокрит, %	41,8 (39,3–46,3)	43,3 (39,4–45,4)	0,61
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,3 (5,4–10,2)	7,5 (6,5–10,7)	0,486
Натрий, ммоль/л	137,5 (135,6–140,7)	137,9 (136,3–140,2)	0,747
Калий, ммоль/л	4,0 (3,4–4,4)	4,2 (3,9–4,5)	0,08
Мочевина, ммоль/л	5,0 (3,8–5,8)	5,3 (4,6–6,8)	0,14
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	95 (74–118)	92 (80–101)	0,779
Креатинин, max Δ , мкмоль/л	6 (0–19)	10 (7–45)	0,019*
Холестерин, ммоль/л	3,5 (3,2–4,6)	4,4 (3,7–5,5)	0,153
ЛВП, ммоль/л	1,5 (1,2–1,6)	1,3 (1,1–1,6)	0,448
ЛНП, ммоль/л	1,6 (1,0–2,7)	2,2 (1,6–3,0)	0,285
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7–1,7)	1,7 (1,2–3,0)	0,088
Тропонин I, высокочувствительный, нг/мл	0,002 (0,001–0,004)	0,007 (0,001–0,251)	0,184
sST2, нг/мл	24,8 (13,6–41,7)	18,4 (14–31,8)	0,461
Цистатин С, мкг/мл	1,4 (0,8–2,8)	1,2 (0,9–1,7)	0,63
Альбумин мочи, мг/л	68,3 (15,3–99,2)	38,5 (1,6–65,7)	0,053
NGAL в моче, нг/мл	6,6 (4,2–24,3)	7,8 (2,9–13,5)	0,866
KIM-1 в моче, нг/мл	2,66 (1,41–4,29)	1,13 (0,59–2,65)	0,063

Примечание. Данные приведены в виде медианы и 25,75-квантилей, за исключением показателей пол, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (АГ), наличие сахарного диабета в анамнезе (СД), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (ИБС), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2-го и выше функционального класса по NYHA (ХСН), в случае которых приведен % соответствующих наблюдений; * значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления клинических частотных характеристик использован тест χ^2 .

ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации.

ставила 26,4% и была значимо выше, чем в группе 1 (6%) (табл. 1).

При сопоставлении лабораторных и клинических характеристик при поступлении (точка 1) значимых различий не выявлено между группами 1 и 2 (см. табл. 1).

При оценке биомаркеров при поступлении также не отмечалось значимых различий между группами 1 и 2 (см. табл. 1).

В группе 2 имело место развитие 15 случаев ОПП, из них 1 стадии ОПП по KDIGO соответствовало 13 случаев, 1 – 2 стадии ОПП и 1 – 3

Таблица 2 / Table 2

**Сравнительный анализ основных клинических данных при поступлении
(подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП)
Comparative analysis of the main clinical data at admission
(subgroup ACS without AKI and ACS + AKI)**

Показатель, медиана (25–75 %) или %	ОКС без ОПП (n=25)	ОКС + ОПП (n=15)	Значимость различий, p
Возраст, лет	60 (54–68,5)	69 (53–74)	0,406
Пол (мужской, %)	56	40	0,967
АГ, %	88	100	0,697
СД, %	20	40	0,275
ИБС, %	56	80	0,284
ХСН, %	64	60	0,12
Курение, %	44	40	0,775
ОКС с элевацией ST, %	68	33	0,817
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	2 (13)	
ИМТ, кг/м ²	26,4 (24,26–29,35)	28,2 (24,1–33,3)	0,985
ЧСС, уд/мин	68 (63–76)	88 (80–96,5)	0,001*
САД, мм рт. ст.	145 (132,5–150)	113 (99–133)	0,005*
СрАД, мм рт. ст.	105 (99,2–113,3)	78 (68–97)	0,006*
GRACE, баллов	101 (88,5–132)	155 (127–183)	0,003*
Гемоглобин, г/л	142 (130–160,5)	143 (131–149)	0,658
Гематокрит, %	44,2 (40,7–47,5)	43,8 (40–45,7)	0,998
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,9 (7,1–11,3)	7,4 (6,8–10,8)	0,893
Натрий, ммоль/л	137,1 (133,8–140,8)	138,2 (136,8–139,4)	0,862
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9–4,6)	4,0 (3,6–4,2)	0,062
Мочевина, ммоль/л	5,7 (5,2–6,9)	5,0 (4,4–5,2)	0,114
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	88 (77–98)	98 (80–110)	0,269
Креатинин, max Δ, мкмоль/л	6 (0–12)	53 (43–69)	0,001*
Холестерин, ммоль/л	5,2 (3,8–6,4)	4,7 (3,9–5,7)	0,48
ЛВП, ммоль/л	1,3 (1,1–1,6)	1,3 (0,9–1,7)	0,833
ЛНП, ммоль/л	2,7 (1,6–3,4)	2,2 (1,6–3,1)	0,793
ТГ, ммоль/л	2,2 (1,1–3,1)	1,7 (1,4–3,6)	0,593
Тропонин I, высокочувствительный, нг/мл	0,003 (0,01–0,2)	0,023 (0,007–1,940)	0,167
sST2, нг/мл	17,6 (14–24,7)	27,5 (14,4–57,2)	0,021*
Цистатин С, мкг/мл	1,1 (0,8–1,6)	1,2 (1,1–1,8)	0,363
Альбумин мочи, мг/л	49,7 (0,8–64,5)	27,6 (2,4–70,1)	0,417
NGAL в моче, нг/мл	49,7 (0,8–64,5)	71,6 (4,2–220,6)	0,007*
KIM-1 в моче, нг/мл	1,4 (1–2,8)	1,12 (0,7–1,61)	0,562

Примечание. Данные приведены в виде медианы и 25,75-квантилей, за исключением показателей пола, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (АГ), наличие сахарного диабета в анамнезе (СД), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (ИБС), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2-го и выше функционального класса по NYHA (ХСН), в случае которых приведен % соответствующих наблюдений; * значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между подгруппами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления клинических частотных характеристик использован тест χ^2 .

ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации.

стадии ОПП. Также в группе ОКС имел место 1 летальный исход, в этом случае имело место развитие ОПП 3 стадии по KDIGO.

При оценке клинических показателей внутри группы ОКС между подгруппами с развившимся ОПП и без него не выявлено значимых различий по частоте наличия в анамнезе АГ, ИБС, СД, ХСН, по возрасту, ИМТ и диагнозу поступления также не было выявлено значимых различий (табл. 2).

Подгруппы значимо различались по основным гемодинамическим параметрам. В подгруппе с развившимся ОПП значимо были меньше систолическое и среднее АД и больше – частота сердечных сокращений. Выраженность проявлений левожелудочковой СН по Killip была значимо выше в подгруппе с ОПП, а интегративная оценка риска по шкале GRACE была также выше в подгруппе ОПП (рис. 2, см. табл. 2).

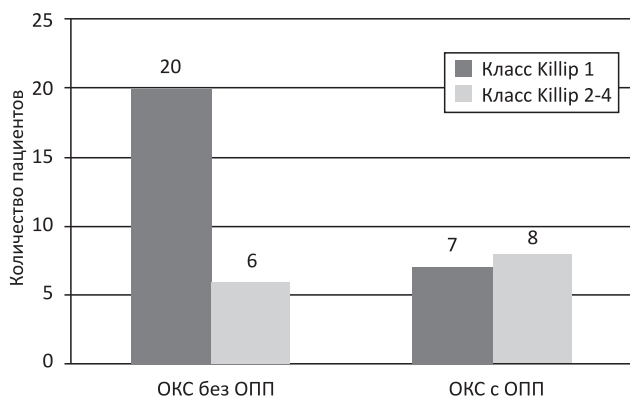


Рисунок 2. Распределение пациентов по выраженности проявлений острой сердечной недостаточности (класс Killip) в соответствии с развитием ОПП.

Figure 2. The distribution of patients according to the severity of manifestations of acute heart failure (Killip class) in accordance with the development of AKI.

В отношении биомаркеров в подгруппе с развившимся ОПП значимо выше был уровень NGAL в моче и sST2 в сыворотке при поступлении (см. табл. 2).

Значимых различий между лабораторными показателями и уровнем остальных биомаркеров в точке 1 между подгруппами по развитию ОПП выявлено не было (см. табл. 2).

В подгруппах ОКС с ОПП и без ОПП имело место значимое нарастание уровня тропонина I, достигающего своих максимальных значений к точке 3 (48 ч), что соответствует закономерной его динамике при ОКС. Различий между подгруппами по уровню тропонина I в каждой точке вы-

явлено не было. Значимой динамики альбумина мочи и уровня КИМ-1 в моче не было выявлено ни в одной из подгрупп. Значимое нарастание уровня креатинина отмечалось в группе ОПП и достигало максимальных значений к точке 3, что также соответствует закономерностям развития ОПП. Лишь в группе с развившимся ОПП отмечалась значимая динамика уровня цистатина С в сыворотке, sST2 в сыворотке и уровня NGAL в моче с нарастанием к точке 2 (табл. 3, рис. 3).

Выявлена значимая зависимость, проявляющаяся в положительной корреляции максимального уровня нарастания креатинина по сравнению с исходным и клиническими параметрами, такими как ЧСС, класс ОЧН по Killip, количеством баллов по шкале GRACE, наличием в анамнезе ИБС любой формы, перенесенного аортокоронарного шунтирования и/или маммарокоронарного шунтирования, наличием значимого (стеноз более 70%) поражения ствола левой коронарной артерии, а также фракцией выброса левого желудочка (Simpson), оцененной через 7 дней после госпитализации (табл. 4).

В отношении биомаркеров отмечалась значимая связь между уровнями NGAL в моче и sST2 в сыворотке как при поступлении, так и в точке 2 (24 ч от поступления).

Также выявлена значимая зависимость между риском развития ОПП любой стадии и ЧСС, значениями систолического и среднего АД (отрицательная связь), классом ОЧН по Killip, оценкой по

Таблица 3 / Table 3

Сравнительный анализ динамики биомаркеров (подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП) Comparative analysis of the dynamics of biomarkers (subgroup ACS without AKI and ACS + AKI)

Показатель	Точка забора	ОКС без ОПП (25)	ОКС с ОПП (15)	Значимость различий, p
Креатинин, мкмоль/л	1	88 (77–98)	98 (80–110)	0,269
	2	80 (75–102)	128 (95–152)	0,004*
	3	87 (77–110)	156 (116–180)	0,001*
Тропонин I, высокочувствительный, нг/мл	1	0,03 (0,01–0,2)	0,023 (0,007–1,94)	0,167
	2	0,063 (0,003–4,703)	0,2 (0,036–4,938)	0,325
	3	5,04 (0,1–8,9)	2 (0,045–4,96)	0,536
sST2, нг/мл	1	17,6 (14–24,7)	27,45 (14,4–57,2)	0,021*
	2	25,5 (16,7–54,4)	41,8 (12,8–63,2)	0,003*
Цистатин С, мкг/мл	1	1,1 (0,8–1,6)	1,2 (1,1–1,8)	0,361
	2	0,9 (0,8–1,3)	1,9 (1,3–2,4)	0,008*
Альбумин мочи, мг/л	1	49,7 (0,8–64,5)	27,6 (2,4–70,1)	0,417
	2	37,2 (1,2–95,9)	35,9 (6,1–84,3)	0,857
NGAL в моче, нг/мл	1	6,6 (2,1–10,9)	71,6 (24,2–220,5)	0,007*
	2	6,7 (2,9–11)	143 (103,1–184,3)	0,001*
КИМ-1 в моче, нг/мл	1	1,4 (1–2,8)	2,1 (0,5–3,7)	0,562
	2	1,2 (0,6–2,8)	3,7 (0,7–4,6)	0,998

Примечание. Проверка гипотез об отсутствии различий между подгруппами осуществлялась с использованием U-критерия Манна–Уитни; * статистически значимые различия.

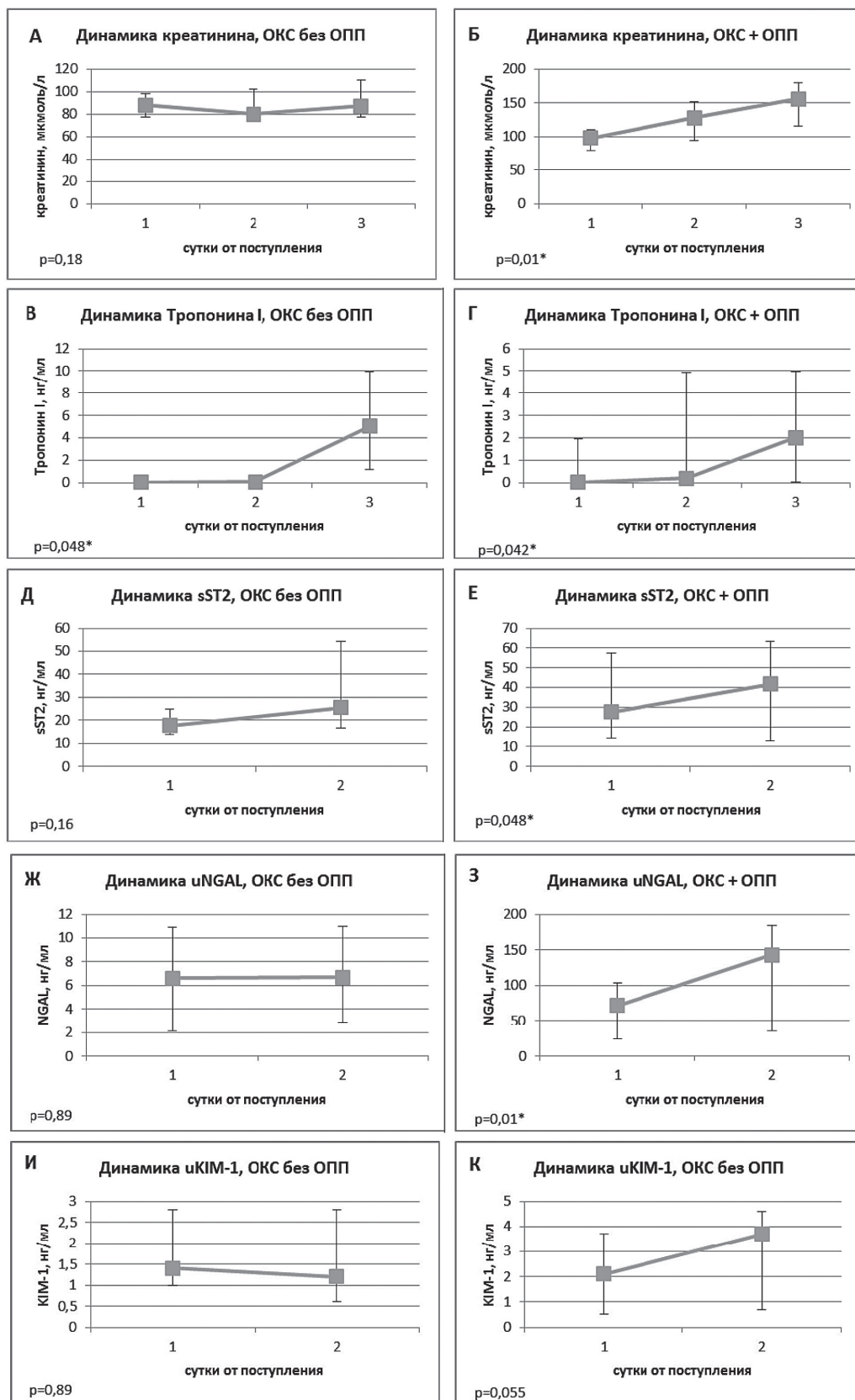


Рисунок 3. Динамика биомаркеров ОКС, СН и ОПП (подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП).

Figure 3. Dynamics of biomarkers of ACS, HF and AKI (subgroup ACS without AKI and ACS + AKI).

На графиках данные представлены в виде медианы, в качестве планок погрешностей отображен межквартильный размах; графики А–Г – проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок; графики Д–К – проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок; уровень значимости приведен на графике; * статистически значимые различия.

Таблица 4 / Table 4

Значимые корреляции максимального уровня нарастания креатинина и риска развития ОПП любой стадии с различными клиническими данными

Significant correlations of the maximum level of creatinine increase and the risk of AKI of any stage with various clinical data

Показатель	Креатинин, max Δ, мкмоль/л		Развитие ОПП любой стадии	
	Коэффициент корреляции	Значимость	Коэффициент корреляции	Значимость
Killip, класс	0,592	0,001	0,519	0,002
ЧСС, уд/мин	0,54	0,002	0,751	0,001
САД, мм рт. ст.	Н/З	Н/З	-0,651	0,001
СрАД, мм рт. ст.	Н/З	Н/З	-0,68	0,001
GRACE, баллов	0,447	0,021	0,535	0,001
NGAL в моче, точка 1, нг/мл	0,425	0,03	0,353	0,001
NGAL в моче, точка 2, нг/мл	0,398	0,04	0,453	0,02
sST2, точка 1, нг/мл	0,583	0,03	0,384	0,02
sST2, точка 2, нг/мл	0,49	0,04	0,532	0,013
ИБС, наличие в анамнезе	0,395	0,034	0,353	0,04
АКШ/МКШ, наличие в анамнезе	0,512	0,005	0,387	0,02
Значимое поражение ствола ЛКА (стеноз >70 %)	0,491	0,026	0,358	0,044
СД, наличие в анамнезе	Н/З	Н/З	0,461	0,007
ФВ ЛЖ, Simpson, %	-0,384	0,04	-0,498	0,03

Примечание. Приведены значимые корреляции между показателями в виде значения коэффициента корреляции Спирмена и двусторонней значимости.

Killip – класс острой сердечной недостаточности по Killip при поступлении; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; ИБС – наличие ишемической болезни сердца в анамнезе; АКШ/МКШ – наличие аортокоронарного/маммарокоронарного шунтирования в анамнезе; ЛКА – левая коронарная артерия; СД – наличие сахарного диабета любого типа в анамнезе; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации; Н/З – незначимая корреляция.

шкале GRACE, наличием в анамнезе ИБС, перенесенного АКШ и/или МКШ, сахарного диабета, значимого поражения ствола ЛКА, а также фракцией выброса левого желудочка (Simpson). Также отмечалась значимая связь между риском ОПП и уровнями NGAL в моче и sST2 в сыворотке как при поступлении, так и в точке 2.

Не выявлено значимой зависимости между объемом контрастного вводимого вещества и полуколичественной оценкой степени поражения коронарного русла атеросклерозом и оценкой по SYNTAX SCORE.

Была оценена диагностическая возможность использования биомаркеров и иных клинических данных для ранней диагностики ОПП методом ROC-анализа. Для диагностики развития ОПП были выявлено несколько показателей, обладавших наибольшей чувствительностью и специфичностью:

- уровень NGAL > 32 нг/мл, AUC = 0,814, p = 0,04, чувствительность 87,5 %, специфичность 75 %;
- уровень sST2 > 23,4 нг/мл, AUC = 0,718, p = 0,02, чувствительность 75,0 %, специфичность 65 %;
- ЧСС > 89 уд/мин, AUC = 0,798, p = 0,001, чувствительность 89,0 %, специфичность 78 %;

- риск по шкале GRACE > 133 баллов, AUC = 0,926, p = 0,005, чувствительность 92,0 %, специфичность 84 %.

ROC-кривые вышеперечисленных показателей представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перед обсуждением результатов исследования хотелось бы оговорить некоторые лимитирующие факторы. Во-первых, это объективная невозможность забора мочи у некоторых пациентов, поступающих с ОКС, особенно – с ОКС с элевацией сегмента ST или острой сердечной недостаточностью, так как такие больные нуждаются в экстренной, в пределах одного часа, коронароангиографии, возможно – ЧКВ. Забор биоматериала (мочи) сразу после коронароангиографии не отвечал задачам нашего исследования, так как не позволял отличить влияния исходных факторов при поступлении и вклад контрастно-индуцированного повреждения почки. Во вторых, оценка сократимости левого желудочка при поступлении не всегда проводится с точным расчетом фракции выброса левого желудочка (в 26 % случаев) и оценивается ретроспективно, при выполнении ЭхоКГ спустя

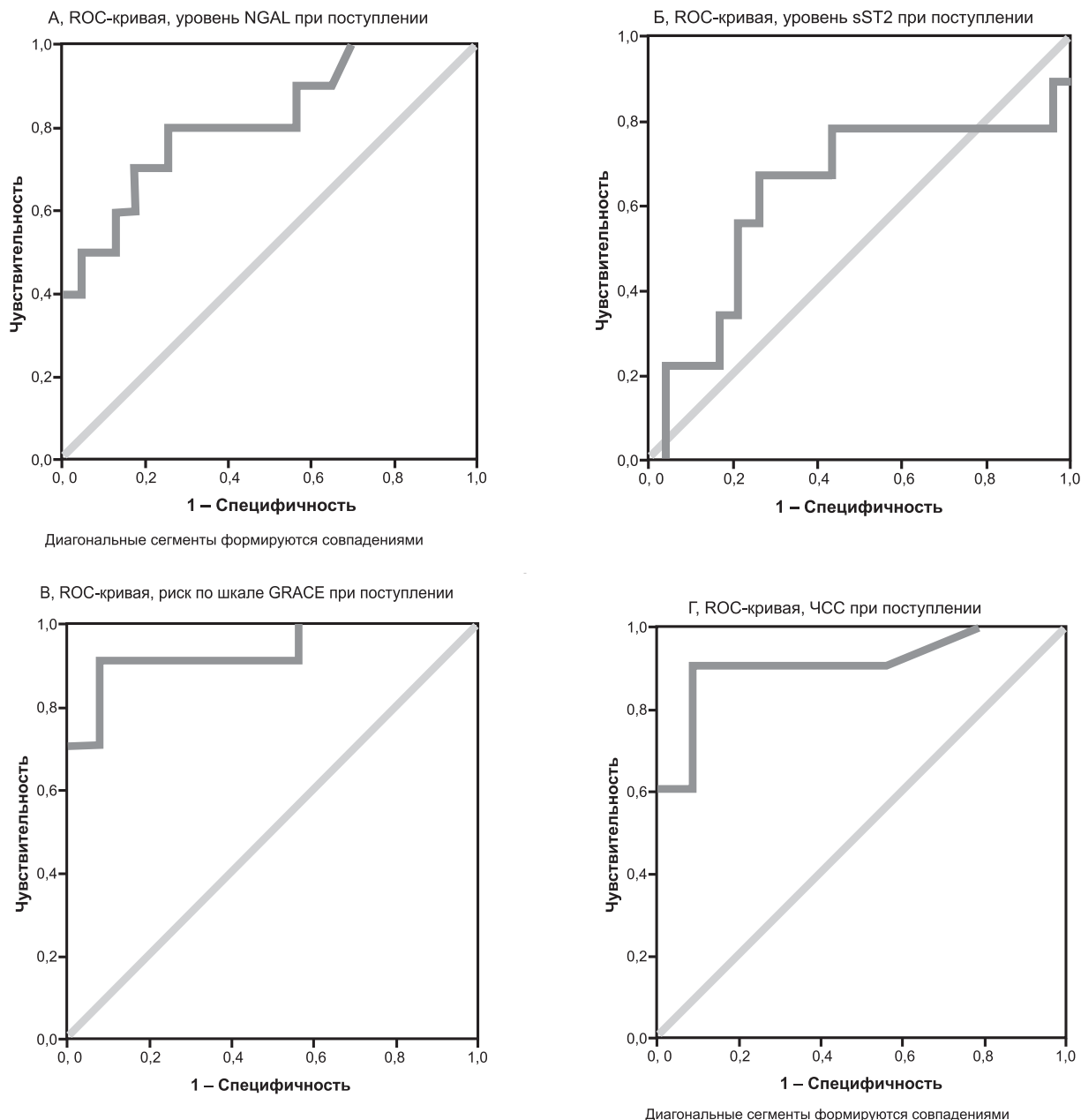


Рисунок 4. ROC-кривые показателей в точке 1 в отношении развития ОПП любой стадии.

А – NGAL; Б – sST2; В – риск по шкале GRACE; Г – ЧСС.

Figure 4. ROC-curves of indicators at point 1 in relation to the development of AKI of any stage.

5–7 дней после поступления, когда восстановленный кровоток в коронарном русле мог существенно изменить этот показатель. Вместе с тем, оказались эффективны гемодинамические параметры и физикальные данные (аускультация при оценке класса ОСН), которые обязательно и своевременно оцениваются у всех пациентов. В-третьих, оказалось практически невозможно оценивать динамику диуреза в связи с отсутствием очевидной необходимости катетеризации мочевого пузыря у всех пациентов.

Частота развития ОПП в нашем исследовании составила 37,5 %, что несколько выше, чем в боль-

шинстве исследований при сопоставимых прочих клинических характеристиках [3–6, 21–23]. В отношении анамнестических данных не удалось выявить значимых предиктивных факторов, хотя некоторые из них все же коррелировали с риском развития ОПП, как, например, наличие в анамнезе любой формы ИБС, перенесенное аортокоронарное или маммарокоронарное шунтирование или наличие сахарного диабета любого типа. Возможна недооценка наличия клинических факторов на прежних этапах ведения пациентов, что и привело к отсутствию ранее установленных диагнозов стенокардии напряжения или сахарного диабета и

недооценке наличия у пациентов предрасполагающей ХБП с учетом данных этой группы – в группе ОКС имели место сведения об установленном диагнозе ХБП ранее лишь у 3 пациентов (7,5%), что маловероятно с учетом прочих характеристик пациентов – распространенность гипертонической болезни, сахарного диабета и ХСН у той же группы, а также данных иных исследований [4, 21–23].

В единственном случае ОПП 3 стадии, закончившимся летальным исходом, имел место обширный трансмуральный переднебоковой инфаркт миокарда у мужчины 78 лет с осложненным анамнезом, поступавшим с кардиогенным шоком. Течение инфаркта осложнилось развитием не только ОПП, но и ОНМК, внутрибольничной пневмонии, сопровождалось тяжелыми нарушениями ритма.

В характеристиках при поступлении обращает на себя внимание медиана по шкале GRACE у пациентов ОКС в 128 баллов, что меньше 140 баллов, предполагающих раннюю инвазивную тактику ведения пациентов, при том, что такая тактика была принята в 30 случаях из 40. Решение о тактике ведения пациентов с ОКС основывалось на клинических данных каждого пациента с участием кардиологов и сосудистых хирургов.

В исследовании не выявлено связи объема вводимого контрастного вещества и риска развития ОПП. Это можно объяснить достаточно небольшим объемом затраченного контрастного вещества при сопоставлении с другими проспективными исследованиями, так и достаточно низким количеством пациентов с исходно повышенным креатинином при поступлении [24–26].

Несмотря на тенденцию к уменьшению значимости гемодинамических факторов в патогенезе развития ОПП при ОКС [12, 13], в настоящем исследовании обнаруживается связь нестабильности гемодинамики и проявлений острой сердечной недостаточности с риском развития ОПП, т. е. концепция кардиоренального синдрома 1 типа у данных пациентов по-прежнему актуальна [27, 28]. Также подтверждается закономерная связь интегральной оценки риска по GRACE ($p=0,001$), включающей в себя часть этих гемодинамических параметров, и риска развития ОПП. В то же время, выраженность гипотонии при поступлении не коррелирует с абсолютными значениями выраженности нарастания креатинина, а лишь с общим риском развития ОПП любой стадии.

При оценке пригодности биомаркеров в плане предиктивной диагностики ОПП наилуч-

шим образом показали себя NGAL мочи и ST2. NGAL был предпочтительней среди изучаемых биомаркеров по предсказательной способности к диагностике ОПП (см. рис. 4), однако его применение представляется ограниченным в связи с невозможностью регулярного забора мочи при поступлении. sST2 в данном исследовании также показал значимую связь с риском развития ОПП ($p=0,013$), однако как независимый предиктор развития ОПП по полученным данным имеет меньшую, чем NGAL, предсказательную способность и в большей степени коррелирует с выраженностью проявлений острой сердечной недостаточности при поступлении и ФВ ЛЖ при оценке в динамике.

Надо отметить так же и значимую динамику цистатина С ($p=0,005$) в группе ОКС–ОПП ко времени забора точки 2, нарастание которого опережало динамику нарастания креатинина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании подтверждена важность оценки выраженности проявлений острой сердечной недостаточности при ОКС с точки зрения оценки риска развития ОПП. В отношении предиктивной диагностики риска ОПП у пациентов с ОКС наиболее перспективным представляется использование уровня NGAL в моче, а также использование параметров гемодинамики и риска по шкале GRACE. Использование уровня ST2 и его динамики также представляется перспективным и требует дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome. *Heart Fail Clin* 2014;10(2):251–280. doi: 10.1016/j.hfc.2013.12.003
2. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(12):1031–1042. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.077
3. Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrology* 2018;23(3):237–246. doi: 10.1111/nep.12984
4. Fan P-C, Chen T-H, Lee C-C et al. ADVANCIS Score Predicts Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *Int J Med Sci* 2018;15(5):528–535. doi: 10.7150/ijms.23064
5. Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US et al. Renal Function at Hospital Admission and Mortality Due to Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35496. doi: 10.1371/journal.pone.0035496
6. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Kidney Injury: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2012;125(3):497–504. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039909
7. AlFaleh HF, Alsuwaidan AO, Ullah A et al. The prognostic impact of in-hospital worsening of renal function in patients with

acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167(3):866–870. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.097

8. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US et al. Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction: A Comparison between KDIGO and RIFLE Criteria. *PLoS ONE* 2013;8(7):e69998. doi: 10.1371/journal.pone.0069998

9. Pannu N. Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease: *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(3):351–356. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835fe5c5

10. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82(5):516–524. doi: 10.1038/ki.2012.208

11. Hsu RK, Hsu C. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016;36(4):283–292. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.005

12. 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

13. Haase M, Müller C, Damman K et al. Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). In: McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C, eds. *Contributions to Nephrology*. Vol 182. Basel: S. KARGER AG; 2013:99–116. doi: 10.1159/000349969

14. Pimienta González R, Couto Comba P, Rodríguez Esteban M et al. Incidence, Mortality and Positive Predictive Value of Type 1 Cardiorenal Syndrome in Acute Coronary Syndrome. *PLOS ONE* 2016;11(12):e0167166. doi: 10.1371/journal.pone.0167166

15. Eren Z, Ozveren O, Buukoner E et al. A Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences. *Cardiorenal Med* 2012;2(3):168–176. doi: 10.1159/000337714

16. Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2015;101(22):1778–1785. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307773

17. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011;15(2):11–19. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19

Smirnov A.V. 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.) doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19

18. Neves D, Belo A, Damásio AF et al. Acute kidney injury in acute coronary syndromes – An important multifactorial consequence. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(7-8):415–421. doi: 10.1016/j.repc.2016.04.008

19. Brisco MA, Testani JM. Novel Renal Biomarkers to Assess Cardiorenal Syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11(4):485–499. doi: 10.1007/s11897-014-0226-4

20. Bouqueneau A, Krzesinski J-M, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2015;443:100–107. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.041

21. Xu F, Cheng H, Yue T et al. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury secondary to acute myocardial infarction in Chinese patients. *BMC Nephrol* 2019;20(1):195. doi: 10.1186/s12882-019-1379-x

22. Buargub M, Elmokhtar Z. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome: A retrospective study from a single coronary care unit. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2016;27(4):752. doi: 10.4103/1319-2442.185238

23. Chang C-H, Yang C-H, Yang H-Y et al. Urinary Biomarkers Improve the Diagnosis of Intrinsic Acute Kidney Injury in Coronary Care Units: *Medicine (Baltimore)* 2015;94(40):e1703. doi: 10.1097/MD.0000000000001703

24. Yang Y, George KC, Luo R et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2018;19(1):374. doi: 10.1186/s12882-018-1161-5

25. Keaney JJ, Hannon CM, Murray PT. Contrast-induced

acute kidney injury: how much contrast is safe? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1376–1383. doi: 10.1093/ndt/gfs602

26. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart* 2016;102(8):638–648. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306962

27. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16). doi: 10.1161/CIR.0000000000000664

28. Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2017;313(4):H715–H721. doi: 10.1152/ajpheart.00215.2017

Работа выполнена в рамках государственного задания, тема НИР: «Разработка подходов к предиктивной диагностике острого кардиоренального синдрома – развития острого повреждения почек у пациентов с острыми коронарными синдромами».

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

Сведения об авторах:

Воробьев Евгений Александрович

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, врач-нефролог. Тел.: +7(952)206-18-42; E-mail: vorobyev@mail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Анпилова Анастасия Олеговна,

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: anastasya.95@mail.ru

Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Левыкина Елена Николаевна, канд. хим. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
Первый Санкт-Петербургский государственный меди-
цинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-
исследовательский институт нефрологии, лаборатория био-
химического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail:
levykinalena@mail.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич
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-
клинический исследовательский центр, заместитель дирек-
тора. Тел.: +7(921)421-15-16, E-mail: prof.kucher@yandex.ru

About the authors:

Eugene A. Vorobyev, MD
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical Univer-
sity, Research Institute of Nephrology, nephrologist. Phone:
+7(952)206-18-42; E-mail: vorobyeveval@gmail.com. ORCID:
0000-0003-4528-9373

Olga V. Galkina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical Univer-
sity, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory
of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail:
ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Irina M. Zubina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical
Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Anastasia O. Anpilova
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical
Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: anastasya.95@
mail.ru

Evdokia O. Bogdanova, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical Univer-
sity, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemi-
cal Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail evdokia.
bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Elena N. Levykina, PhD in Chemistry
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical
Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: levykinalena@
mail.ru

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Re-
search Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-15-16; E-mail:
prof.kucher@yandex.ru

Поступила в редакцию: 19.08.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 19.08.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© А.Н. Цед, А.В. Смирнов, А.К. Дулаев, А.Ш. Румянцев, А.Н. Ананьев, 2019
УДК [616.71+616.72]-001 : 616.61-008.64-036.12(470.23)

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-73-82

А.Н. Цед^{1}, А.В. Смирнов², А.К. Дулаев¹, А.Ш. Румянцев^{2,3}, А.Н. Ананьев⁴*

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

¹Кафедра травматологии и ортопедии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия; ⁴отдел трансплантологии и органного донорства Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Количество больных с терминальной стадией почечной недостаточности неуклонно возрастает. Одним из основных осложнений, возникающих на фоне нарушений кальций-фосфорного обмена у больных на гемодиализе, являются различные виды почечной остеодистрофии. Частота патологических переломов среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, вдвое выше по сравнению с обычной популяцией. Распространенность и структура травматизма, особенности диагностики повреждений опорно-двигательного аппарата у пациентов на гемодиализе изучены недостаточно. **ЦЕЛЬ:** определить распространенность и структуру травматизма и последствий патологических повреждений костей и суставов у больных, находящихся на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Для достижения этой цели авторами был разработан специальный опросник, состоящий из 4 блоков, включающих 32 вопроса. Проведен анализ анкет 798 пациентов из 15 гемодиализных центров Санкт-Петербурга. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлен ряд проблем, таких как недостаточный охват пациентов не только специфическими инструментальными методами обследования (МСКТ, МРТ), но и рентгенографическими. Удовлетворенность качеством жизни и физической активностью отмечена менее чем у половины пациентов. У 46,4 % имелись переломы и травмы в анамнезе, при этом доля оперированных пациентов в два раза меньше, что свидетельствует о необходимости более активной работы гемодиализных центров с городскими стационарами, имеющими травматолого-ортопедические отделения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пациенты на ГД нуждаются в регулярном рентгенографическом обследовании и проведении денситометрии для выявления патологических повреждений костей и суставов. По результатам этих исследований целесообразна консультация травматолога не реже 1 раза в год.

Ключевые слова: гемодиализ, костно-суставные повреждения, травматизм, диагностика

A.N. Tsed^{1}, A.V. Smirnov², A.K. Dulaev¹, A.Sh. Rumyantsev^{2,3}, A.N. Ananyev⁴*

PATHOLOGICAL DAMAGE OF BONES AND JOINTS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS IN SAINT PETERSBURG

¹Department of Traumatology and Orthopedics, ²Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ³Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ⁴Division of Transplantation and Organ Donation, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The number of patients with end-stage renal disease is steadily increasing. One of the main complications arising from the disorders of calcium-phosphorus metabolism in patients on hemodialysis is various types of renal osteodystrophy. The frequency of pathological fractures among patients receiving renal replacement therapy is twice as high as in the general population. The prevalence and structure of injuries, especially the diagnosis of injuries of the musculoskeletal system in hemodialysis patients, are not well understood. **THE AIM:** to determine the prevalence and structure of injuries and the consequences of pathological injuries of bones and joints undergoing hemodialysis in Saint-Petersburg. To achieve this goal, the authors developed a special questionnaire, consisting of 4 blocks, including 32 questions. **PATIENTS AND METHODS.** An analysis of questionnaires of 798 patients from 15 hemodialysis centers of Saint-Petersburg was carried out. **RESULTS.** A number of problems were identified, such as insufficient coverage of patients not only with specific instrumental examination methods (MSCT, MRI), but also with radiographic ones. Satisfaction with quality of life and physical activity was noted in less than half of patients. 46.4% had a history of fractures and injuries, while the proportion of operated patients was half that, which indicates the need for more active work of hemodialysis centers with city hospitals with traumatology and orthopedic depart-

*Цед А.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корпус 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии. Тел.: +7(812)338-65-07; E-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

*A.N. Tsed. 197022, Russia, St. Petersburg, Rentgen str., 12, build 44. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics. Phone: +7(812)338-65-07; E-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

ments. **CONCLUSION.** Patients on HD require regular x-ray examination and densitometry to detect pathological damage to bones and joints. Based on the results of these studies, it is advisable to consult a traumatologist at least 1 time per year.

Keywords: hemodialysis, osteoarticular injuries, traumatism, diagnostics

Для цитирования: Цед А.Н., Смирнов А.В., Дулаев А.К., Румянцев А.Ш., Ананьев А.Н. Патологические повреждения костей и суставов у больных на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге. *Нефрология* 2019;23(6):73-82. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-73-82

For citation: Tsed A.N., Smirnov A.V., Dulaev A.K., Rumyantsev A.Sh., Ananyev A.N. Pathological damage of bones and joints in patients on hemodialysis in Saint Petersburg. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):73-82. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-73-82

ВВЕДЕНИЕ

В опубликованных в 2017 году членами Рабочей Группы KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) дополнениях к практическим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП–МХН) сообщается об увеличении частоты переломов и необходимости раннего скрининга нарушений костного метаболизма [1, 2]. Переломы и их последствия у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД), обуславливают увеличение средних сроков госпитализации (в 2 раза по сравнению с больными обычной популяцией), летальности (до 20–40 %), а также ухудшают качество жизни [3–5].

На сегодняшний день существуют множество опросников, шкал и анкет для оценки различных показателей качества жизни, соматических и психических расстройств, физической активности и социальной адаптации среди пациентов, находящихся на ГД. Среди наиболее часто применяемых шкал используются: MOS SF-36 (medical outcomes study – short form-36), SIP (sickness impact profile), KDQOL-SF (kidney disease quality of life short form) [6–8]. Однако ни одна из них не отражает степени ограничения функции опорно-двигательного аппарата, в особенности после различных повреждений и травм. Кроме того, в регистрах больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), отсутствуют данные относительно частоты и структуры костно-суставных нарушений, а также рекомендации об оптимальных способах их диагностики и лечения, в особенности на амбулаторном этапе наблюдения [9].

Целью исследования являлось определение распространенности, структуры и последствий повреждений костей и суставов среди пациентов, находящихся на ГД в Санкт-Петербурге.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На предварительном этапе исследования авторами был разработан опросник для пациентов, находящихся на ГД, для получения информации

относительно структуры, особенностей и распространенности травматизма, а также возможностей проведения диагностики костно-суставных повреждений на амбулаторном этапе наблюдения в условиях ГД центров Санкт-Петербурга.

На период проведения исследования (2015 год) в Санкт-Петербурге получали лечение ГД 1605 человек. На предложенные анонимные анкеты ответили 798 (49,7%) человек, у остальных 807 (51,3%) пациентов по разным причинам необходимые данные собрать не удалось.

Разработка опросника была проведена согласно основным требованиям, предъявляемым к формированию анкет для возможности валидации полученных данных. Вопросы, предложенные в опроснике, имели варианты только односложных и закрытых альтернативных ответов. Анкета имела достаточную разрешающую способность, доступность и анонимность для опрашиваемых больных, логическую структуру. Общие гендерно-возрастные данные пациенты заполняли самостоятельно, блок вопросов, относительно наличия сопутствующих диагнозов и приема лекарственных средств, был отобран из диализных карточек пациентов. В анкетах пациенты в письменном виде либо через интернет-портал (Google-form) должны были ответить на 32 вопроса. Первый блок вопросов включал паспортные данные, пол, возраст, основной диагноз. Второй блок вопросов был направлен на выявление заболеваемости и травм костей и суставов конечностей, позвоночника, частоту и характер повреждений, наличие оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате после начала ГД. Болевой синдром пациенты оценивали по 10-балльной шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала). В третьем блоке вопросов отмечалась частота выполнения рентгенологических и лабораторных методов диагностики наиболее болезненных областей верхних и нижних конечностей, позвоночника.

Последний раздел предложенных вопросов касался качества жизни, эмоционального состояния и степени ограничения жизнедеятельности боль-

ных, находящихся на хроническом гемодиализе. Данная часть опросника была заимствована из KDQOL-SF – Kidney Disease Quality of Life Short Form (в части, касающейся «психического здоровья», «социального функционирования»), адаптация в РФ И.А. Васильевой от 2017 г. [6].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака (в соответствии с величиной критерия Шапиро–Уилка) оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям.

Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью критерия Стьюдента, критерия Манна–Уитни, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия.

Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали программы «SPSS Statistics v.20.0» («SPSS Inc IBM Company», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 798 анкетированных пациентов было 405 (50,7%) женщин. Их средний возраст был статистически значимо выше по сравнению с мужчинами: $60,5 \pm 12,6$ и $56,3 \pm 13,8$ года соответ-

ственно, $p < 0,001$. Всем больным процедура ГД проводилась в стандартном режиме длительностью $248,2 \pm 18,8$ мин, с показателем эффективности Kt/V не менее 1,2. Средняя длительность ЗПТ составила $77,6 \pm 66,3$ мес. При оценке сопутствующей патологии использовали индекс коморбидности Чарлсон [10]. Среднее значение данного индекса составило $4,7 \pm 1,9$ балла. На рис. 1 представлено распределение сопутствующих заболеваний у пациентов, находящихся на ГД в Санкт-Петербурге.

У 216 (27,6%) опрошенных пациентов по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry) был выявлен остеопороз. В табл. 1 представлена характеристика опрошенных пациентов в зависимости от наличия остеопороза. Пациенты с наличием остеопороза были преимущественно женщинами, на 5 лет старше, имели большую (в 1,6 раза) длительность ГД, чаще нуждались в выполнении паратиреоидэктомии, чаще отмечали наличие болей в костях и суставах.

Средние показатели выраженности болей в различных сегментах костей и суставов по шкале ВАШ среди всех пациентов составляли $3,3 \pm 2,2$. У больных, не имевших в анамнезе операций травматолого-ортопедического профиля, среднее значение болевого синдрома было достоверно ниже, чем у оперированных: $3,2 \pm 2,1$ и $3,7 \pm 2,2$ балла соответственно, $p < 0,05$, что свидетельствует о снижении порога болевой чувствительности среди ГД больных, даже при наличии патологи-

СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ В СПб

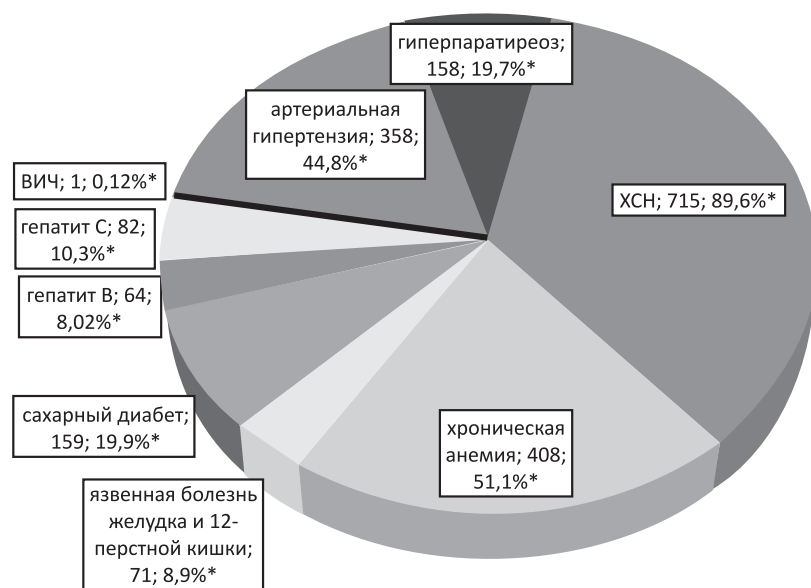


Рисунок 1. Структура сопутствующих заболеваний среди опрошенных пациентов. *Указанный процент рассчитан от общего количества анкетированных больных (798). У многих пациентов имелось 2 и более сопутствующих заболевания.

Figure 1. The structure of co-morbidities among the interviewed patients.

Notes: * – the indicated percentage was calculated from the total number of questioned patients (798). Many patients had 2 or more concomitant diseases.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов в зависимости от наличия остеопороза**Patient features in relation to osteoporosis**

Показатель	Есть остеопороз	Нет остеопороза	P
Число пациентов	216 (27,1%)	582 (72,9%)	<0,001
Длительность ГД, мес	109,3±76,9	65,8±57,7	<0,001
Пол			
мужской	65 (30%)	328 (56%)	<0,001
женский	151 (70%)	254 (44%)	<0,001
Возраст, лет	62,1±11,6	57,1±13,7	<0,001
Паратиреоидэктомия в анамнезе	63 (29,2%)	95 (16,3%)	<0,001
Наличие болей (кости/суставы)	186 (86,1%)	370 (63,5%)	<0,001

ческого перелома или деформирующего артроза любой локализации.

При динамическом наблюдении было выявлено, что за последние 12 мес боли в области костей, суставов, позвоночника определялись у 556 (69,7%) человек, из них у 319 (57,4%) женщин и 237 (42,6%) мужчин при статистически значимых различиях по полу с теми, у кого болевой синдром отсутствовал [242 человека, из них 86 (35,5%) женщин и 156 (64,5%) мужчин]. Средний возраст предъявлявших жалобы на боли составлял $59,6 \pm 12,6$ года по сравнению с пациентами, не предъявляющими жалоб, $55,8 \pm 14,7$ года, $p < 0,01$. Продолжительность ГД при наличии болевого синдрома была значимо выше по сравнению с его отсутствием: $86,7 \pm 71,3$ и $56,8 \pm 46,7$ мес соответственно, $p < 0,001$.

Результаты анкетирования 556 человек, предъявлявших жалобы на боли в различных отделах опорно-двигательного аппарата, отражены на рис. 2. Наиболее часто отмечались боли в области костей таза – 183 чел. (22,9%), тазобедренного сустава – 181 чел. (22,6%), коленного сустава – 168 чел. (21,05%) и позвоночника 178 чел. (22,3%). Наличие в этом перечне болей в области тазобедренного сустава и позвоночника соответствует основным локализациям патологических переломов на фоне остеопороза.

Боли в костях и суставах у больных, принимавших и не принимавших препараты витамина D₃, отмечались с одинаковой частотой: 43 и 42% соответственно, $p > 0,1$. Пациенты, имевшие боли, в 5,5 раза чаще принимали анальгетические препараты, в 3,4 раза чаще препараты кальция и в 2,1 раза чаще получали инъекции эритропоэтина, $p < 0,001$. Прием анальгетиков при наличии болей закономерен, увеличение приема кальция связано с наличием патологических переломов среди опрошенных, а терапия препаратами эритропоэтина проводилась только среди оперированных

на различных сегментах опорно-двигательного аппарата пациентов. Возможно, это связано с частотой и общим объемом интраоперационных кровотечений.

Более половины опрошенных (64,2%) больных, имевших в анамнезе травмы, операции, а также боли в различных отделах опорно-двигательного аппарата, не проходили регулярно рентгенографического обследования (табл. 2). Только у 1/3 пациентов на ГД выполняют рентгенографию поврежденного сегмента регулярно, не реже одного раза в год. Необходимо отметить, что при наличии перелома, вне зависимости от спосо-

Таблица 2 / Table 2

Частота выполнения рентгенографии наиболее болезненного сегмента костно-суставной системы

Frequency of radiography of the most painful segment of the osteoarticular system

Параметр выполнения рентгенографии	n	%
Один раз в год или реже	250	31,3
Один раз в полгода	36	4,5
Один раз в месяц	0	0
Не выполнено	512	64,2
Всего	798	100



Рисунок 2. Основные локализации болевого синдрома.
Figure 2. The main localization of pain.

Таблица 3 / Table 3

**Локализация переломов и повреждений
мягких тканей у ГД пациентов**
**Localization of fractures and damage
of soft tissues in HD patients**

Локализация повреждения	Частота переломов	Частота повреждения мягких тканей
Таз	37(4,6%)	1(0,1%)
Тазобедренный сустав	30(3,8%)	1(0,1%)
Позвоночник	29(3,6%)	0(0%)
Коленный сустав	32(4%)	11(1,4%)
Стопа	54(6,8%)	0(0%)
Плечевая кость	40(5%)	3(0,4%)
Кисть и запястье	94(11,8%)	2(0,3%)
Голеностопный сустав	51(6,4%)	2(0,3%)
Предплечье	71(8,9%)	1(0,1%)
Бедренная кость	26(3,3%)	6(0,8%)
Кости голени	37(4,6%)	2(0,3%)
Локтевой сустав	3(0,4%)	0(0%)
Плечевой сустав	14(1,8%)	3(0,4%)
Грудная клетка	33(4,1%)	0(0%)

ба лечения (оперативное/консервативное), сроки консолидации составляют от 1,5 до 6–9 мес. В течение всего периода сращения перелома показан каждые 1,5–2 мес рентген-контроль. При наличии деформирующего остеоартроза также показано ежегодное рентгеновское логическое обследование, включающее не только стандартную рентгенографию, но и МСКТ, МРТ суставов, позвоночника для выявления костных дефектов, увеличения деформации и патологических переломов.

Денситометрию проводили хотя бы один раз за весь период получения ЗПТ лишь 290 (36,3%) пациентов, а МРТ и/или СКТ – только 13% пациентов (рис. 3).

Одной из важных задач проведения анкетирования пациентов было выявление частоты травматизма и заболеваемости опорно-двигательного аппарата, а также их особенностей. Практически у половины респондентов (364 человека, 45,6%)

Таблица 4 / Table 4

**Распределение частоты переломов
по локализациям в зависимости
от наличия остеопороза среди ГД пациентов**
**Distribution of the frequency of fractures
by localization depending on the presence
of osteoporosis among patients on HD**

Локализация перелома	Остеопороза нет n=582	Остеопороз есть n=216	p
Бедренная кость	13(2%)	13(6%)	<0,01
Кости голени	24(4%)	13(6%)	>0,1
Грудин	7(1%)	4(2%)	>0,1
Кисть и запястье	69(12%)	25(12%)	>0,1
Ключица	7(1%)	4(2%)	>0,1
Плечевая кость	21(4%)	19(9%)	<0,01
Позвоночник	16(3%)	13(6%)	<0,05
Кости предплечья	54(9%)	17(8%)	>0,1
Ребра	7(1%)	4(2%)	>0,1
Кости стопы и предплюсны	42(7%)	12(6%)	≥0,05
Таз	17(3%)	20(9%)	<0,001
Голеностопный сустав	29(5%)	22(10%)	<0,01
Коленный сустав	16(3%)	16(7%)	<0,01
Локтевой сустав	3(1%)	0(0%)	>0,1
Плечевой сустав	10(2%)	4(2%)	>0,1
Тазобедренный сустав	13(2%)	17(8%)	<0,001

получены положительные ответы на вопрос о наличии перелома в анамнезе. Наиболее частой локализацией переломов были кости верхних конечностей, стопы и голеностопного сустава (табл. 3).

Также получены достоверные отличия частоты переломов по локализации при наличии или отсутствии остеопороза среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, представленные в табл. 4.

Среди опрошенных больных статистически большее число переломов при наличии остеопороза было выявлено в области бедра, плеча, позвоночника, таза, голеностопного, коленного и тазобедренного суставов. Для голени, грудины, кисти,

Выполнение инструментальных методов исследования

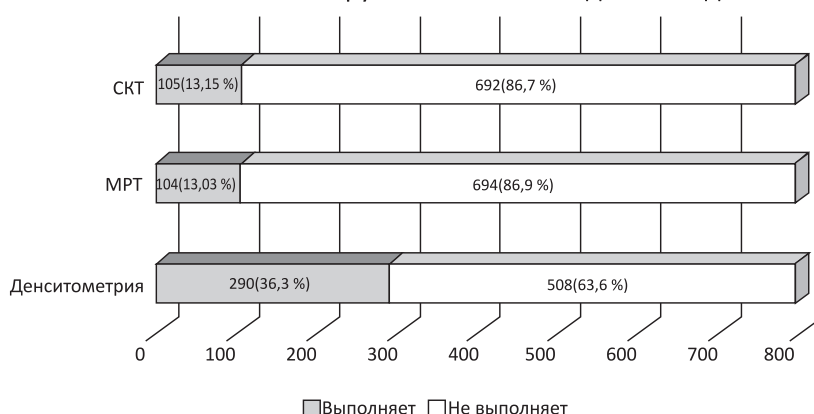


Рисунок 3. Количество пациентов на ГД, прошедших дополнительные инструментальные рентгенологические исследования.
Figure 3. The number of HD patients who underwent additional instrumental x-ray studies.

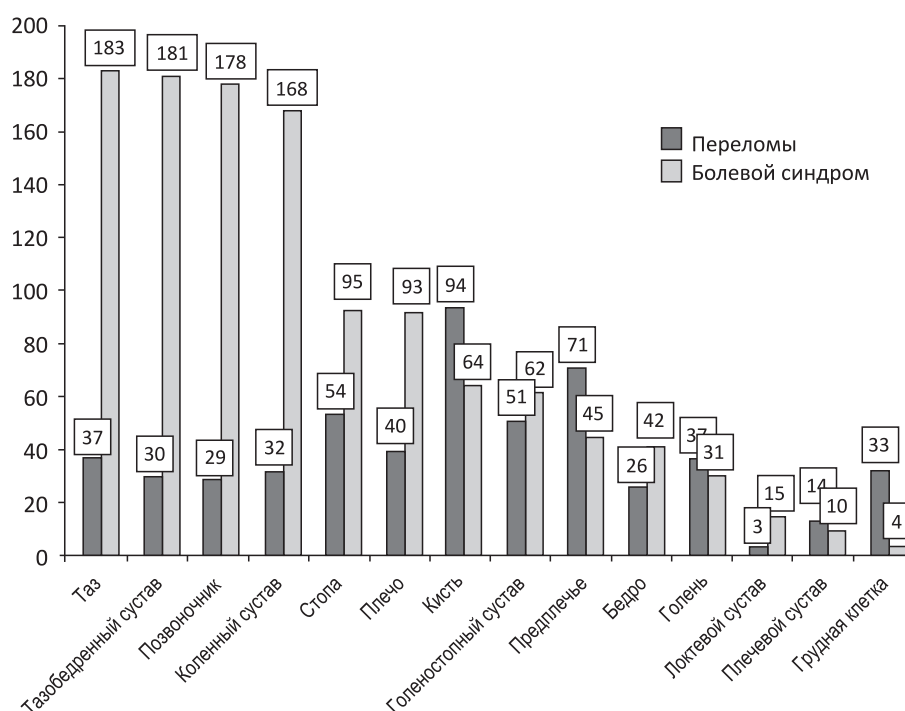


Рисунок 4. Распределение частоты переломов и болевого синдрома по анатомическим областям среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.

Figure 4. Distribution of the frequency of fractures and pain by anatomical regions among HD patients.

ключицы, предплечья, ребер, стопы, локтевого и плечевого суставов статистически значимых различий по числу переломов не обнаружено.

Также нами была выявлена взаимосвязь между наличием болей по анатомическим локализациям и в целом, а также переломами (рис. 4). Хотя общее распределение по локализации боли и частоте переломов статистически различалось, ($p < 0,001$), однако, при проведении корреляционного анализа коэффициент корреляции Спирмена был низким ($R_s = 0,22$, $p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между наличием боли в анамнезе и возникновением патологического перелома в дальнейшем среди опрошенных ГД пациентов.

Общее количество пациентов, оперированных при повреждениях различных сегментов костей, суставов, позвоночника составило 138 чел. (17,3%), при этом у 37,9% больных уже имелись переломы в анамнезе. В табл. 5 представлены данные по конкретным локализациям оперативных вмешательств, а также по частоте различных осложнений после них.

Наибольшее количество операций с применением различных видов остеосинтеза было выполнено при переломах костей верхней и нижней конечности (46,5%), эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов проведено в 28,2%.

Количество осложнений после всех операций травматолого-ортопедического профиля составило 18,9% (33 пациента). К сожалению, в данной части опросника было сложно выделить характер и структуру осложнений (общесоматические или

ортопедические), так как в опроснике предполагались односложные ответы.

Заключительная часть опросника касалась качества жизни, эмоционального состояния, степени физической активности и зависимости от сторонней помощи. Согласно полученным данным, только 19% (154) пациентов, получающих ЗПТ, не испытывают беспокойства за состояние своего здоровья, 25% опрошенных удовлетворены качеством жизни. При этом отмечается статистическая значимость между эмоциональным состоянием пациентов и повседневной активностью по критерию χ^2 ($p < 0,001$). На рис. 5 отмечается прямая зависимость между этими двумя параметрами: чем более затруднена повседневная активность (П), тем тревожнее эмоциональное состояние (Э).

Были получены также статистически значимые связи между эмоциональным состоянием, активностью ходьбы и способностью к самообслуживанию, что не является отличительной особенностью больных с терминальной ХБП в сравнении с пациентами обычной популяции. Однако при анализе активности ходьбы и применении дополнительных средств опоры оказалось, что менее 30% опрошенных не испытывают никаких трудностей при ходьбе в обычной жизни, а 29% больных, находящихся на хроническом гемодиализе, применяют постоянно дополнительные средства опоры (костыли, трость, ходунки, кресло-каталку). На рис. 6–7 представлены результаты активности ходьбы среди опрошенных.

Таблица 5 / Table 5

Частота, структура и осложнения после операций при костно-суставных повреждениях
The frequency, structure and complications of operations for osteoarticular injuries

Характер оперативного вмешательства	Количество пациентов, n (%)	Количество операций, n (%)	Частота осложнений, n (%)
Остеосинтез при переломах костей различной локализации	67 (48,5)	81 (46,5)	7 (21,2)
Остеосинтез бедренной кости	13 (9,4)	15 (8,6)	5 (15,1)
Остеосинтез костей голени + голеностопного сустава	18 (13)	23 (13,2)	2 (6,1)
Остеосинтез плечевой кости	12 (8,7)	12 (6,9)	-
Остеосинтез костей предплечья + кисти	20 (14,5)	27 (15,5)	-
Остеосинтез ключицы	4 (2,9)	4 (2,3)	-
Эндопротезирование тазобедренного/коленного суставов	33 (23,9)	49 (28,2)	12 (36,3)
Эндопротезирование тазобедренного сустава	21 (15,2)	35 (20,1)	9 (27,3)
Эндопротезирование коленного сустава	12 (8,7)	14 (8,1)	3 (9)
Артроскопия коленного/плечевого сустава	12 (8,7)	12 (6,9)	4 (12,1)
Операции при повреждении/разрыве связок и сухожилий	11 (8)	16 (9,2)	9 (27,3)
Операции на позвоночнике	6 (4,3)	6 (3,5)	-
Ампутации	4 (2,9)	4 (2,3)	-
Артродез голеностопного сустава	3 (2,2)	3 (1,7)	-
Прочие операции на опорно-двигательном аппарате	2 (1,5)	3 (1,7)	1 (3,1)
ИТОГО	138 (100)	174 (100)	33 (100)

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования сложно сравнивать с данными зарубежных авторов, в связи с различиями в тактике ведения пациентов и особенностями организации медицинской помощи. Однако отмечается связь между лабораторными маркерами минерального и костного обмена и наличием переломов в анамнезе, а также клиническими результатами лечения [11–13]. В связи с этим большое значение придается ранней диагностике нарушений костного метаболизма у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. К сожалению, выполнение инструментальных методов исследования (таких как рентгенография,

МСКТ, МРТ) не входит в стандарты обследования данной категории больных. Кроме того, как показало наше исследование, даже денситометрия регулярно выполняется лишь у 36,6% пациентов.

Данные, полученные в отношении структуры травматизма и особенностей ортопедической патологии костей и суставов, можно сравнить с подобными показателями у пациентов обычной популяции. Так, по данным В.А. Миняева и соавт., приводятся показатели – 8,5% относительно частоты травматизма и 3,3% относительно частоты ортопедической заболеваемости [14–15]. Таким образом, в обычной популяции каждый 7–8-й человек получает травмы различной степени тяже-

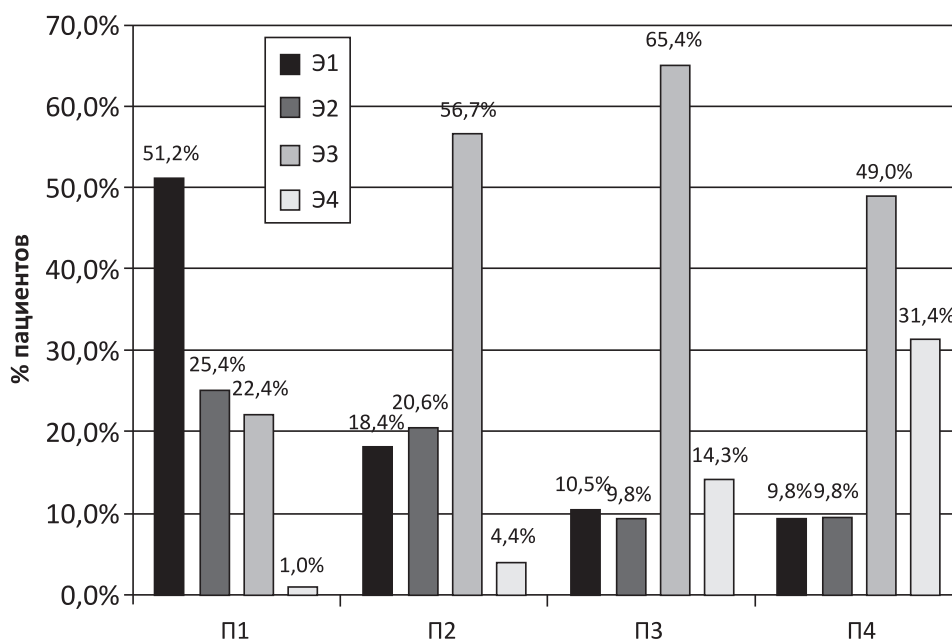


Рисунок 5. Зависимость эмоционального состояния (Э) пациентов от повседневной активности (П), где Э1–Э4 – степень тревожности эмоционального состояния; П1–П4 – степень активности в повседневной жизни.
 Figure 5. The dependence of the emotional state (E) of patients on everyday activity (P), where E1–E4 is the degree of anxiety of the emotional state; P1–P4 degree of activity in everyday life.

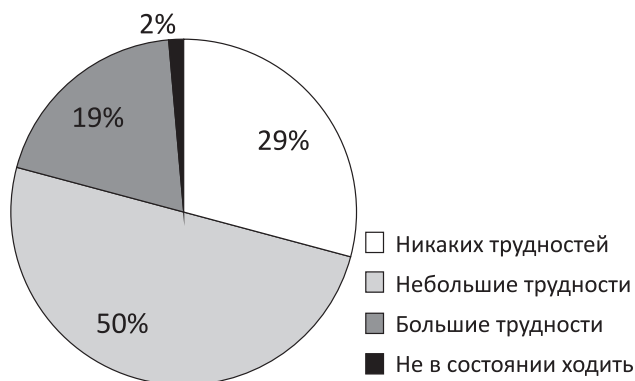


Рисунок 6. Активности ходьбы в повседневной жизни пациентов.

Figure 6. Walking activity in the daily life of patients.

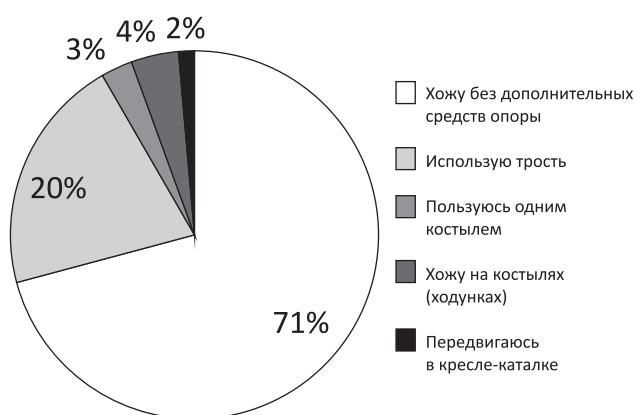


Рисунок 7. Применение дополнительных средств опоры во время ходьбы.

Figure 7. The use of additional means of support while walking.

сти в России, при этом частота бытового травматизма среди больных, получающих гемодиализ в Санкт-Петербурге, по нашим данным, составила 25,7%. Кроме того, показатели частоты переломов проксимального отдела бедренной кости в обычной популяции составляют 227,5 на 100 тысяч населения в год. Из них более 80% приходится на лиц пожилого и старческого возраста [16]. В нашем исследовании средний возраст пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе с переломами бедренной кости, составил $58,4 \pm 13,4$ года.

Увеличение частоты патологических переломов среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности связано с осложнениями вторичного гиперпаратиреоза. В публикациях рабочей группы DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) сообщается о более чем 50% больных с уровнем ПТГ 300 пг/мл и выше и 25% человек с показателями ПТГ более 600 пг/мл [16]. В нашем исследовании доля пациентов, оперированных на паращитовидной железе, составила 19,7%, что соответствует средним показателям по

России (согласно данным Российского диализного общества от 2015 г.).

Необходимость в реабилитации пациентов, получающих хронический гемодиализ, после переломов и операций на костях и суставах также является актуальной проблемой. В исследовательских работах R. Krause и соавт. указывается на необходимость проведения комбинированных программ тренировок во время процедуры гемодиализа вне зависимости от наличия переломов [18]. В зарубежных и отечественных публикациях также придается большое значение профилактике атрофии мышечной ткани и уменьшения плотности костей под воздействием гиподинамии, которое достигается методами физической реабилитации [19–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование методом анонимного анкетирования обозначило целый ряд проблем ГД пациентов ортопедического профиля в Санкт-Петербурге. В первую очередь, это недостаточная диагностика не только специфическими для патологии опорно-двигательного аппарата инструментальными методами обследования (МСКТ, МРТ), но и стандартной рентгенографией. Только 13% больных выполняли МСКТ и МРТ поврежденных сегментов конечностей и позвоночника, 36% – выполняли денситометрию, а более 64% человек никогда не выполняли даже рентгенографию.

Кроме того, получены данные относительно травматизма среди пациентов, получающих гемодиализ в Санкт-Петербурге. Из всех опрошенных у 46,4% (364 человека) отмечены переломы и травмы в анамнезе. При этом доля оперированных пациентов гораздо меньше и составила 17,2% (138 человек), что свидетельствует о необходимости более активной работы гемодиализных центров с городскими стационарами, имеющими травматолого-ортопедические отделения. Еще одной нерешенной проблемой является отсутствие реабилитационного лечения пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе с травмами и их последствиями.

Удовлетворенность качеством жизни и степенью физической активности отмечена менее чем у половины пациентов (44%). Получена статистически значимая зависимость между активностью ходьбы, использованием дополнительными средствами опоры и эмоциональным состоянием, а также способностью к самообслуживанию.

Пациенты на ГД нуждаются в регулярном рентгенографическом обследовании и проведении

денситометрии для выявления патологических повреждений костей и суставов. По результатам этих исследований целесообразна консультация травматолога не реже 1 раза в год.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Резолюция Совещания Рабочей Группы «Вопросы организации нефрологической службы в России» в рамках работы VII съезда Научного общества нефрологов России. *Нефрология* 2011;15(1):87–95. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-1-87-95
2. Resolution Working Group Meeting, “The organization of nephrology services in Russia” within the framework of the Congress VII Society of Nephrology Russia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(1):87–95. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-1-86
3. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166–173
4. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH et al. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1654–1662
5. Maravic M, Ostertag A, Torres PU et al. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int* 2014;25:159–165
6. Васильева ИА. Российская версия опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. *Нефрология* 2007;11(1):64–70. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70
7. Васильева ИА. Russian version of the questionnaire the kidney disease and Quality of life short form (KDQOL-SF™) a valuable diagnostic instrument for assessing quality of life of dialysis patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007;11(1):64–70. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70
8. Земченков АЮ, Сапон НГ, Костылева ТГ и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™. *Нефрология и диализ* 2009;(2):94–102
9. Земченков АЮ, Сапон НГ, Костылева ТГ et al. Evaluation of the quality of life in patients on hemo- and peritoneal dialysis using the KDQOL-SF™ questionnaire. *Nephrology and Dialysis* 2009;2:94–102
10. Mosconi P, Appolone G, Mingardi G. Quality of Life and instruments in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2008;21(Suppl. 13):107–112
11. Бикбов БТ, Томила Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть 1. *Нефрология и диализ* 2014;16(1):127
12. Бикбов БТ, Томила Н.А. Substitution therapy for patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2011. Report according to the Russian register of renal replacement therapy. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2014;16(1):127
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373–383
14. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1423–1429
15. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA et al. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(12):2132–2140. doi:10.2215/CJN.04260413
16. Tentori F, McCullough KP, Kilpatrick RD et al. High rates of death and hospitalization following bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85(1):166–173
17. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для студентов. Миняев ВА, Вишняков НИ, ред. 6-е изд. МЕДпресс-информ, М., 2012; 193
18. Public Health and Health: A Textbook for Students. Ed. V.A. Minyaev, N.I. Vishnyakov. 6th ed. M.: MEDpress-inform, 2012:193. (In Russ.)
19. Щетинин СА. Анализ частоты и последствий травматизма в России. *Современные проблемы науки и образования* 2015;(2):48
20. Schetinin SA. Analysis of the frequency and consequences of injuries in Russia. *Modern problems of science and education* 2015;(2):48. (In Russ.)
21. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. ГЭОТАР-Медиа, М., 2012;329
22. Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment. GEOTAR-Media, M., 2012; 329. (In Russ.)
23. Tomilina N, Bikbov A, Andrushev A, Zemchenkov A. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) in Russia: Study design and initial comparisons with the Russian RRT registry. MP 563. *Nephrol Dial Transpl* 2014;29(Suppl 3):iii519. doi: 10.1093/ndt/glu178
24. Daul AE, Krause R, Schönfelder J. ReNi soll Rehasport für chronisch Nierenkranke zum Durchbruch verhelfen. *Diatra-Journal* 2002;4:86–88
25. Вишневецкий КА, Дидур МД, Земченков АЮ и др. Физические нагрузки во время сеанса гемодиализа: compliance и эффекты. *Нефрология и диализ* 2009;11(4): 302–309
26. Vishnevsky KA, Didur MD, Zemchenkov AYU et al. Physical activity during a hemodialysis session: compliance and effects. *Nephrology and dialysis* 2009;11(4): 302–309. (In Russ.)
27. Chen JLT, Godfrey S, Moorthi R et al. Effect of intradialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult haemodialysis patients: a randomized pilot trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1936–1943
28. Вишневецкий КА, Румянцев АШ, Коростелева НЮ. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок у больных на гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4): 102–107. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-102-107
29. Vishnevsky KA, Rumyantsev AS, Korosteleva NY. General principles of use of dosed physical exercise in patients with hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):102–107. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-102-107

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

Сведения об авторах:

Доц. Цед Александр Николаевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии. Тел.: +7(812)338-65-07; E-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

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.: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Проф. Дулаев Александр Кайсинович, д-р. мед наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии. Тел.: +7(812)338-65-07; E-mail: travmal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4079-5541

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
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.: +7(812)338-01-65; E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Ананьев Алексей Николаевич, канд. мед наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, отдел трансплантологии и органного донорства. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: alananyev@yandex.ru

About the authors:

Associate professor A. Tsed, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, Rentgen str., 12, build 44. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Traumatology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; E-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Director of the Scientific Research Institute of Nephrology, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. A. Dulaev, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, Rentgen str., 12, build 44. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Traumatology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; E-mail: travmal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4079-5541

Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-01-65; E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

A. Ananyev, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of transplantation and organ donation. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: alananyev@yandex.ru

Поступила в редакцию: 10.09.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 10.09.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© Е.О. Богданова, О.Н. Береснева, И.М. Зубина, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, О.В. Галкина, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, 2019
УДК 616.61 : 546.185-008.9 : 577.38]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-83-91

*Е.О. Богданова¹, О.Н. Береснева¹, И.М. Зубина¹, Г.Т. Иванова²,
М.М. Парастаева¹, О.В. Галкина¹, И.Г. Каюков¹, В.А. Добронравов^{1*}*

ИНГИБИТОРЫ КАНОНИЧЕСКОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT И НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА НЕОРГАНИЧЕСКОГО ФОСФАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Молекулярные механизмы начальных стадий нарушений обмена неорганического фосфата (Pi) при хронической болезни почек (ХБП) остаются недостаточно изученными. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** проверка гипотезы об изменении образования ингибиторов канонического сигнального пути Wnt и снижении костного обмена как одним из ранних механизмов нарушения баланса Pi при ХБП. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У крыс линии SHR (N=52) – животные с нефрэктомией (NE) или ложной операцией (SO) и сроками наблюдения 2, 4 и 6 мес, измеряли концентрации креатинина (Cr), неорганического фосфата (Pi) и паратиреоидного гормона (PTH), фактора роста фибробластов 23 (FGF23), остеопротегерина (OPG), склеростина (SOST) и Dickkopf-1 (DKK) в сыворотке крови, экспрессию мРНК генов SOST и DKK в почке, альбуминурию (Alb), протеинурию (uTP), фракционную (FEPi) и абсолютную (uPi24) экскрецию Pi. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Экспериментальная модель была сопоставима с 1–2 стадиями ХБП. В группах NE4 и NE6 концентрация sPi и его экскреция почками (FEPi и uPi24) были значительно выше, чем у соответствующего контроля SO4 (p=0,006, p<0,010) и SO6 (p=0,002, p=0,028). Концентрации FGF23 и PTH в сыворотке NE и SO животных достоверно не различались. В группах NE4 и NE6 концентрации SOST и DKK в сыворотке были значительно выше, чем у контроля (p<0,049, p<0,043), при этом экспрессия генов SOST и DKK в NE почке снижалась или не изменялась значительно. Концентрация OPG была выше в группе NE6 при сравнении с SO6 (p=0,028). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Начальные стадии экспериментальной ХБП характеризует повышение концентраций Dickkopf-1, склеростина, а также остеопротегерина в сыворотке крови. Полученные данные позволяют предполагать возможную роль ингибирования канонического Wnt-сигналинга и редукции обмена кости на ранних стадиях патогенеза нарушений обмена Pi при ХБП.

Ключевые слова: неорганический фосфат, хроническая болезнь почек, костный обмен, почечная экскреция, канонический сигнальный путь Wnt, Dickkopf-1, склеростин, остеопротегерин, фактор роста фибробластов 23, паратиреоидный гормон

*Е.О. Bogdanova¹, O.N. Beresneva¹, I.M. Zubina¹, G.T. Ivanova²,
M.M. Parastaeva¹, O.V. Galkina¹, I.G. Kayukov¹, V.A. Dobronravov^{1*}*

INHIBITORS OF CANONICAL WNT SIGNALING PATHWAY AND INORGANIC PHOSPHATE IMBALANCE IN EXPERIMENTAL CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The molecular mechanisms of the initial stages of inorganic phosphate (Pi) metabolic disorders in chronic kidney disease (CKD) remain poorly understood. **THE AIM.** To test the hypothesis about changes in canonical Wnt signaling pathway inhibitors biosynthesis and a concomitant decrease in bone turnover as one of early mechanisms of Pi imbalance in CKD. **MATERIAL AND METHODS.** Creatinine (Cr), inorganic phosphate (Pi), serum parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor 23 (FGF23), osteoprotegerin (OPG), sclerostin (SOST) and Dickkopf-1 (DKK), renal SOST and DKK mRNA expression, albuminuria (Alb), proteinuria (uTP) levels, fractional (FEPi) and daily (uPi24) Pi excretion were analyzed in SHR rats (N = 52) with 3/4 nephrectomy (NE) or sham operation (SO) and observation periods of 2, 4, and 6 months. **RESULTS.** Experimental

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

*V.A. Dobronravov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

model was comparable with 1-2 stages of CKD. In groups NE4 and NE6, the concentration of sPi and renal Pi excretion (FEPi and uPi24) were significantly higher vs corresponding controls SO4 ($p = 0.006$, $p < 0.010$) and SO6 ($p = 0.002$, $p = 0.028$). Serum concentrations of FGF23 and PTH in NE and SO animals did not change significantly. In NE4 and NE6 groups, serum SOST and DKK concentrations were significantly higher vs controls ($p < 0.049$, $p < 0.043$), while the kidney expression SOST and DKK mRNA in NE rats did not change significantly or decreased ($p = 0.002$, $p < 0.011$). The serum concentration of OPG was higher in the NE6 vs SO6 control ($p = 0.028$). **CONCLUSION.** The initial stages of experimental CKD are characterized by an increase in serum concentrations of Dickkopf-1, sclerostin and osteoprotegerin. The obtained data suggest the possible role of canonical Wnt signaling inhibition and reduction of bone turnover in the pathogenesis of Pi metabolic disorders in early stages of CKD.

Keywords: inorganic phosphate, chronic kidney disease, bone turnover, renal excretion, canonical signaling pathway Wnt, Dickkopf-1, sclerostin, osteoprotegerin, fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone

Для цитирования: Богданова Е.О., Береснева О.Н., Зубина И.М., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Галкина О.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Ингибиторы канонического сигнального пути Wnt и нарушение обмена неорганического фосфата при экспериментальной дисфункции почек. *Нефрология* 2019;23(6):83-91. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-83-91

For citation: Bogdanova E.O., Beresneva O.N., Zubina I.M., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Galkina O.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.A. Inhibitors of canonical Wnt signaling pathway and inorganic phosphate imbalance in experimental chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6): 83-91. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-83-91

ВВЕДЕНИЕ

Рост содержания неорганического фосфата (Pi) в клетках и внеклеточном матриксе обладает широким спектром неблагоприятных биологических эффектов. Почечная экскреция Pi является главным механизмом поддержания его гомеостаза в организме. Кроме того, почки занимают важное место в паракринной/эндокринной регуляции обмена Pi, являясь основным местом синтеза кальцитриола и белка α -Klotho (Klotho). При этом открытым остается вопрос о роли непочечных механизмов поддержания нейтрального баланса Pi при хронической болезни почек (ХБП). В частности, представления, ставшие общепринятыми, не учитывают в достаточной мере роль скелета: 1) как органа, способного служить «депо» для существенной доли обмениваемого Pi; 2) стратегически регулировать баланс Pi и оказывать системное влияние в результате синтеза секретируемых белков костного происхождения. При ХБП существенным фактором увеличения общего пула Pi в организме является интестинальная абсорбция, которая при развитии ХБП значительно не меняется, как и экспрессия NaPi- транспортеров в кишечнике [1]. Весьма вероятно, что в условиях стабильного всасывания Pi в кишке на фоне снижения возможностей экскреции Pi почками при ХБП постпрандиальное увеличение Pi в циркуляции приводит к кратковременному «вбросу» и избыточной аккумуляции аниона в кости и мягких тканях [2, 3]. Мы предполагаем, что чем ниже функция почек, тем более выражены этот процесс и его клинко-морфологические проявления со стороны костей и сосудов.

При ХБП ряд событий приводят к снижению костного обмена в связи с необходимостью ингибирования возросшей активности канонического

сигнального пути Wnt (cWnt, canonical wingless/Wg integrated/int-1). Проведенный анализ данных показал, что избыточные активация или депрессия cWnt играют существенную роль в развитии патологических процессов в скелете, сердечно-сосудистой системе и почках [4–9] – органах, имеющих непосредственное отношение к регуляции обмена Pi. cWnt тесно связан с системой костных морфогенетических белков (BMP, bone morphogenic proteins), которая, в частности, имеет значение для дифференцировки мезенхимальных остеопрогениторных клеток и процессов интеграции скелета [10]. Активация cWnt приводит к формированию костной ткани за счет анаболического и анти-катаболического действия, в то время как снижение активности cWnt при дисфункции почек ассоциировано со снижением анаболических процессов в кости [11]. Контррегуляция cWnt осуществляется взаимодействием со специфическими ингибиторами (iWnt) – склеростином (SOST), Dickkopf-1 (DKK), sFRP-4 (секреторный frizzled related protein) [12]. Снижение анаболических процессов скелета при ХБП может являться причиной iWnt-опосредованного снижения активности cWnt. Склеростин преимущественно синтезируется остеобlastами и в меньшей степени хондроцитами, как и Dickkopf-1, снижает формирование костной ткани за счет ингибирования терминальной дифференцировки остеобlastов и их апоптоза [13]. Склеростин способен образовывать комплекс с рецептором LPR5/6 (low density lipoprotein related protein), препятствовать взаимодействию с лигандами cWnt и трансмембранным рецептором Frizzled, белками Dishevelled и Axin [14]. Нокаут гена *SOST* приводит к патологическому повышению костной массы. Другой ингибитор cWnt – DKK1, как и SOST, способен связываться с LPR6 и блокировать cWnt, по-

мимо этого DKK1 снижает уровень бета-катенина, повышая экспрессию OCT4 (octamer-binding transcription factor 4). Остеопротегерин (OPG) – циркулирующий представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, синтезируется преимущественно остеобластами. OPG известен как негативный регулятор резорбции костной ткани, действуя как ловушка для RANKL (лиганд рецептора активатора NFkB), препятствует активации RANK (рецептор активатор NFkB), пролиферации и дифференцировке остеокластов. Увеличение его концентрации свидетельствует о снижении костного обмена (при высокой скорости обмена активны и синтез, и резорбция костной ткани). Повышение перечисленных остеогенных факторов в циркуляции, вероятно, имеет системные эффекты в отношении других органов, что может являться основой для патологического взаимодействия почки и костной ткани при формировании дисбаланса неорганического фосфата и развития сосудистой кальцификации [15, 16].

Мы предположили, что: а) увеличение циркулирующих ингибиторов канонического Wnt-сигналинга является ранним событием в патогенезе ретенции Pi на фоне ХБП и б) может быть результатом увеличения их экспрессии в поврежденном органе. Для проверки этой гипотезы показатели обмена Pi были сопоставлены с уровнями классических фосфат-регулирующих гормонов и iWnt в системной циркуляции, а также экспрессией мРНК iWnt в почке в экспериментальных моделях начальных стадий ХБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии SHR массой 190–230 г (питомник «Колтуши»). Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в клетках площадью 0,2 м² по 5 крыс в каждой со свободным доступом к воде. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12 ч темнота; температура в помещении составляла 20–22 °С. Животные ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм с содержанием полноценного белка – 20,16%, жиров – 1,18%, углеводов – 85,3%, кальция – 1,03%, фосфата – 0,8% и хлорида натрия – 0,34% по 28–30 г корма на крысу. Суточное потребление белка одним животным, в среднем, составляло 6 г, жиров – 0,35 г, углеводов 25,6 г. В работе применена хирургическая модель ХБП – нефрэктомия (NE) 3/4 [17]. Контролем служили ложнооперированные (SO) крысы SHR с соответствующими сро-

Таблица / Table

Экспериментальные группы Study groups

Модель	Продолжительность наблюдения, мес		
	2	4	6
SO SHR, n	SO2, 8	SO4, 9	SO6, 8
NE SHR, n	NE2, 9	NE4, 10	NE6, 8

Примечание. SO – ложная операция; NE – нефрэктомия; SO – sham operated, NE – nephrectomy.

ками наблюдения, которые составили 2, 4, 6 мес после NE (таблица).

Биохимические исследования

За сутки до выведения из эксперимента крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи на 24 ч в условиях водной депривации. Взятие образцов крови происходило при выведении животных из эксперимента. Кровь и мочу центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин. Аликвоты хранили при температуре –80 °С до момента выполнения исследований (не более 6 мес). Концентрацию неорганического фосфата (Pi), креатинина (Cr) в сыворотке крови и моче, уровни альбуминурии и протеинурии (uTP) определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония). Для измерения концентрации PTH, FGF23, OPG, SOST и DKK в сыворотке крови использовали тест-систему мультипараметрического флуоресцентного анализа MILLIPLEX MAP «Rat Bone Magnetic Bead Panel 1» (Merck, Германия).

ПЦР в реальном времени

Фрагменты почки банкировали в фиксаторе «IntactRNA» для стабилизации РНК в биологических образцах (Евроген, Россия) и хранили при температуре –80 °С до проведения исследований. Из всех образцов была выделена и очищена тотальная РНК («РИБО-зол» и «РИБО-сорб-С», ИнтерЛабСервис, Россия), выполнена обработка очищенной тотальной РНК дезоксирибонуклеазой I (Thermo Scientific, США). Выполнена обратная транскрипция с использованием набора MMLV RT kit (Евроген, Россия). Амплификацию проводили на приборе ICycler (BioRad, США) с использованием готовой смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Каждый образец амплифицировали в трех пробирках, содержащих праймеры для склеростина 5'-gcacatgcagctctcacta-3', 5'-gctgtactcggacacgtctt-3' или Dickkopf-1 5'-ctgcatgaggcagcgtatgt-3', 5'-ctgtggcgcagctctgatgat-3' и генов домашнего хозяйства GAPDH 5'-agatggtgaaggtcggtgtg-3', 5'-gatctcgctcctggaagatg-3', HPRT1 5'-gtt-

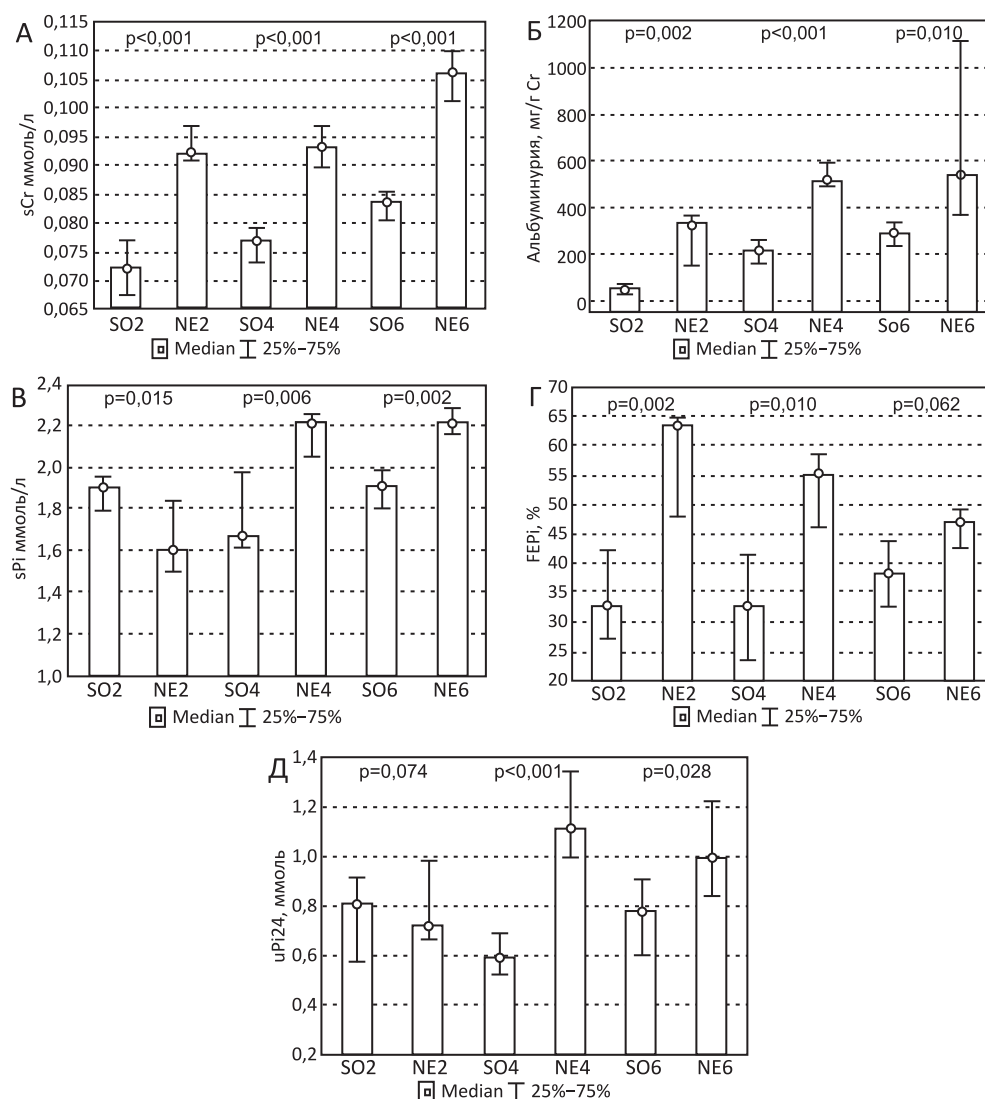


Рисунок 1. Лабораторные показатели функции почек и баланса неорганического фосфата (Pi) в полученных моделях хронической ренальной дисфункции: А – креатинин в сыворотке крови (sCr); Б – альбуминурия; В – Pi в сыворотке крови; Г – фракционная экскреция Pi (FEPi) и Д – абсолютная экскреция Pi (uPi24) почками; SO – ложнооперированные животные; NE – животные с нефрэктомией; на графиках указаны значения p при сравнении SO и NE групп с сопоставимыми сроками наблюдения.

Figure 1. Laboratory tests of kidney function and inorganic phosphate (Pi) balance in experimental renal injury: А – serum creatinine (sCr), В – albuminuria, С – serum Pi, Д – fractional excretion of phosphate (FEPi), Е – 24-hour urine phosphate excretion (uPi24); SO – sham operated animals, NE – nephrectomized animals; on graphs are p -values for groups SO and NE with comparable observation periods.

ggatacaggccagactt-3', 5'-gccacatcaacaggactctt-3'. Для каждой пары праймеров выполняли оценку эффективности ПЦР. Программа амплификации состояла из начальной денатурации (95 °C, 3 мин) и 40 циклов, включавших денатурацию (94 °C, 20 с), отжиг праймеров и элонгацию (60 °C, 40 с). Экспрессию таргетного гена рассчитывали методом $\Delta\Delta Ct$ с учетом эффективности ПЦР.

Статистический анализ

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (m, 25%–75%). Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа выборок – критерий Краскела–Уоллиса. Межгрупповые

различия и регрессионные коэффициенты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика полученных моделей

Полученные экспериментальные модели хронической дисфункции почек были сопоставимы с ранними стадиями ХБП, поскольку концентрация креатинина в сыворотке крови увеличивалась не более чем на 30% по сравнению с контролем (рис. 1А). Рост уровня альбуминурии соответствовал увеличению сроков экспериментального воздействия (см. рис. 1 Б).

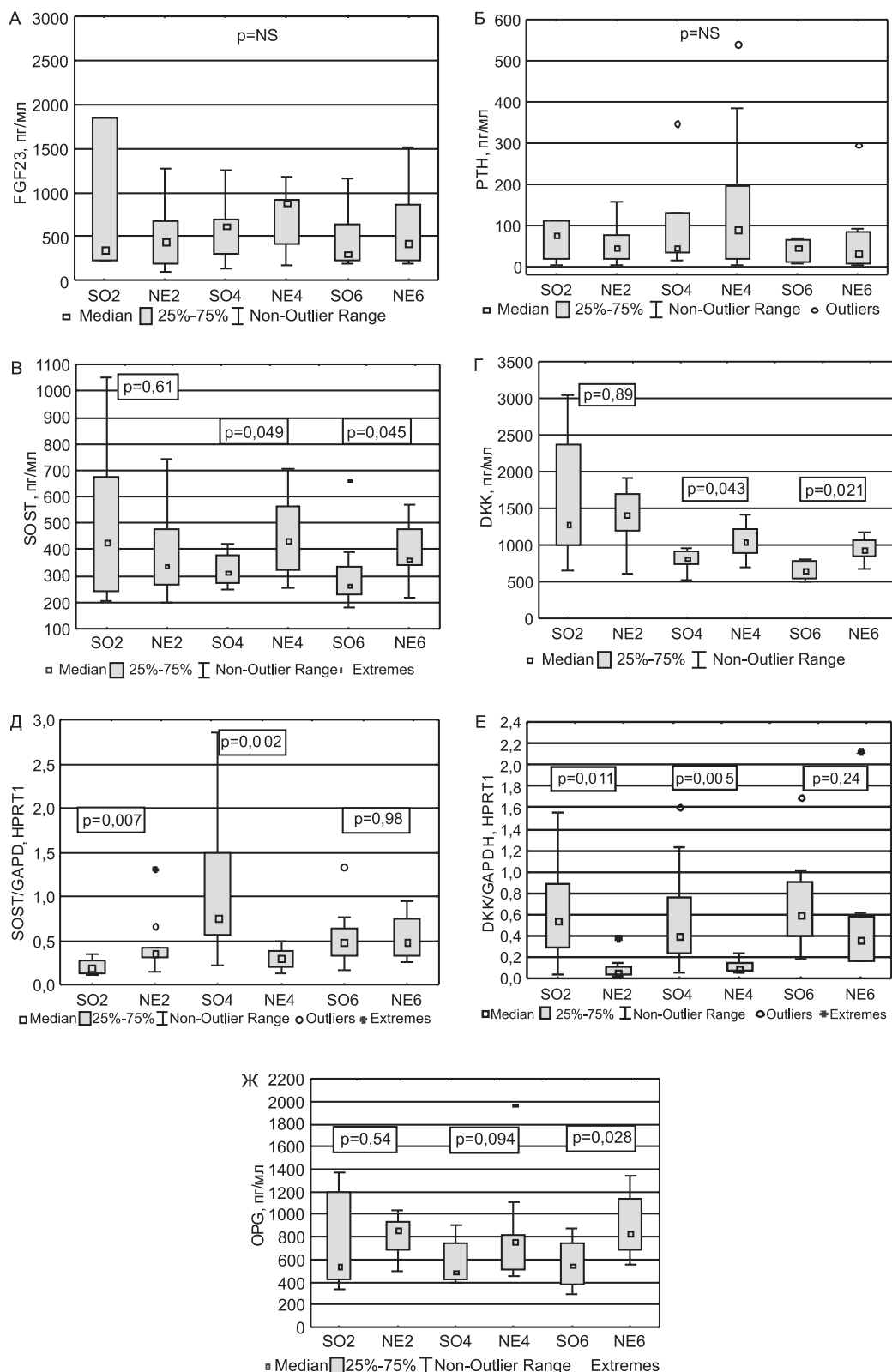


Рисунок 2. Уровни фосфат-регулирующих гормонов и остеогенных факторов: А – концентрация фактора роста фибробластов 23 (FGF23); Б – паратиреоидного гормона (PTH); В – склеростина (SOST); Г – Dickkopf-1 (DKK); Д – нормализованная экспрессия мРНК гена SOST (GAPDH, HPRT1); Е – нормализованная экспрессия мРНК гена DKK (GAPDH, HPRT1); Ж – концентрация остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови; на графиках указаны значения p при сравнении SO и NE групп с сопоставимыми сроками наблюдения; NS – различия незначительны.

Figure 2. Levels of phosphate-regulating hormones and skeletal cell-derived molecules: A – serum concentration of fibroblast growth factor 23 (FGF23), B – parathyroid hormone (PTH), C – sclerostin (SOST), D – Dickkopf-1 (DKK), D - normalized quantitative expression of mRNA SOST (GAPDH, HPRT1), E – normalized quantitative expression of mRNA DKK (GAPDH, HPRT1), F – serum osteoprotegerin (OPG); on graphs are p -values for groups SO and NE with comparable observation periods, NS – not significant.

При сроке наблюдения 2 мес концентрация P_i в сыворотке крови (sP_i) несколько снижалась в группе NE2 по сравнению с контролем SO2 (см. рис. 1 В), фракционная экскреция P_i увеличивалась (см. рис. 1 Г), абсолютная экскреция P_i почками значительно не изменялась (см. рис. 1 Д). В группах с продолжительностью эксперимента 4 и 6 мес (NE4 и NE6) достигнут позитивный баланс P_i , о чем свидетельствовало повышение концентрации P_i в сыворотке крови при достоверном повышении индексов мочевого экскреции P_i (см. рис. 1 В–Д).

У животных с NE и SO концентрации FGF23 и PTH в сыворотке крови достоверно не различались (рис. 2 А, Б). Концентрации SOST и DKK в сыворотке были выше у животных с NE и сроками наблюдения 4 и 6 мес по сравнению с соответствующим контролем SO4 и SO6 (см. рис. 2 В, Г). В группе NE6 экспрессия мРНК DKK и SOST была выше, чем в группах с менее выраженным хроническим повреждением почек NE2 и NE4 (DKK: $p < 0,002$, SOST: $p < 0,026$). При сроке экспериментальной ХБП 4 мес почечная экспрессия генов DKK и SOST была значительно ниже по сравнению с контролем, при сроке наблюдения 6 мес не различалась (рис. 2 Е). Сывороточная концентрация OPG была выше у животных в группе NE6 по сравнению с SO6 (см. рис. 2 Ж).

ОБСУЖДЕНИЕ

В постнатальном онтогенезе экспрессия iWNT (SOST и DKK) преимущественно ограничивается скелетом, где SOST синтезируется зрелыми остеоцитами [18], а DKK – зрелыми остеобластами, остеоцитами и мезенхимальными стромальными клетками костного мозга [19]. Ранее мы предположили, что увеличение концентрации SOST и DKK в сыворотке крови при экспериментальной ХБП может отражать процессы изменения баланса клеточных популяций костной ткани в пользу остеоцитов и снижения ее обмена в ответ на задержку P_i вследствие ренальной дисфункции [16]. Последствиями снижения обмена скелета являются смещение распределения и избыточная аккумуляция P_i в мягких тканях и кальцификации [20].

Полученные данные подтверждают гипотезу, положенную в основу исследования, и указывают на то, что повышение циркулирующих ингибиторов канонического сигнального пути Wnt является одним из молекулярных событий при формировании дисбаланса P_i в условиях экспериментальной ХБП. Известно, что при ренальной дисфункции может происходить увеличение образования iWnt

в почках и сердечно-сосудистой системе [21, 22]. Есть отдельные наблюдения, предполагающие вклад локального синтеза в почках в системную циркуляцию и их действие на скелет [23–25]. Мы наблюдали увеличение циркулирующих ингибиторов Wnt в группе животных со сроками NE 4 и 6 мес по сравнению с контролем. Вместе с тем, почечная экспрессия мРНК SOST и DKK на тех же сроках эксперимента была снижена или достоверно не различалась. Таким образом, почки, очевидно, не являются существенным источником циркулирующих iWnt в условиях начального повреждения, обусловленного редукцией массы действующих нефронов и системной гипертензией.

Канонический путь Wnt является одним из основных регуляторов клеточных процессов, связанных с определением судьбы клетки и морфогенезом [26]. Активность cWnt во взрослом организме связана с прогрессированием почечного фиброза, сосудистой кальцификацией и адинамической болезнью костей [7, 24, 25]. По некоторым данным ингибирование cWnt является одной из причин снижения пролиферативной активности стволовых клеток эпителия различных органов, а в костной ткани препятствует дифференцировке остеобластов [27]. Предполагают, что основным источником iWnt в кости являются остеоциты [28]. В рамках современных представлений остеоциты являются не только основным участником механотрансдукции [28], но и сенсором изменений системного баланса P_i , и одними из первых реагируют на его ретенцию благодаря их естественной и весьма тесной анатомо-функциональной связи с сосудами и матриксом [29]. Геномные и протеомные исследования последних лет демонстрируют, что P_i является стимулом экспрессии генов клеточной пролиферации, связан с дифференцировкой остеобластов и минерализацией внеклеточного матрикса [30–32]. Для этих процессов важны Na-зависимые P_i транспортеры 3 типа (Pit-1 и Pit-2), которые у млекопитающих также способны выполнять функцию сенсоров P_i [28, 29]. В остеобластах и остеоцитах избыток P_i приводит к синтезу белков семейства SIBLING (small integrin-binding ligand, N-linked glycoprotein) – остеоопонтина, остеопротегерина, DMP (Dentin matrix acidic phosphoprotein 1), PHEX (Phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked), связанных с активацией синтеза FGF23 [34]. В остеокластах P_i приводит к снижению экспрессии гена RANKL, супрессии RANK, снижению остеокластогенеза и остеорезорбции [35].

На уровне кости угнетение Wnt-сигналинга может быть одной из причин нарушения регенерации и дифференцировки остеобластов и остеокластов и снижения костного обмена [27]. Косвенным подтверждением изменений клеточных процессов в скелете в этом исследовании было увеличение концентрации OPG – ингибитора остеокластогенеза и остеорезорбции [36].

В примененной модели ранних стадий дисфункции почек (приблизительно соответствующих ХБП 1–3А стадий) увеличение iWnt и OPG происходило в отсутствии каких-либо изменений со стороны РТН и FGF-23. Рост FGF23, синтезируемого, главным образом, остеocytes и зрелыми остеобластами, также характерен для сниженного обмена кости. Активация синтеза FGF23, в первую очередь, происходит при стабильном повышении концентрации P_i в крови на фоне выраженной дисфункции почек [37, 38]. Эти результаты позволяют предполагать, что увеличение образования iWnt с вероятными последствиями в отношении перестройки обмена и минерализации скелета является ранним событием в патогенезе нарушений обмена P_i при ХБП. Циркулирующие iWnt можно рассматривать как кандидатные биомаркеры наиболее ранних эффектов реакции скелета (увеличения популяции остеocytes) на почечную задержку P_i .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исследовании продемонстрировано повышение концентраций склеростина и Dickkopf-1 при начальной дисфункции почек, которое не связано с изменением ренальной экспрессии генов *SOST* и *DKK1* и опережает ответ со стороны классических фосфат-регулирующих систем – FGF23 и РТН. Полученные данные позволяют предполагать возможную роль ингибирования канонического Wnt-сигналинга и снижения обмена кости в патогенезе дисбаланса P_i на ранних стадиях ХБП.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№18-015-00425).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Schiavi SC, Tang W, Bracken C et al. Npt2b deletion attenuates hyperphosphatemia associated with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1691–1700. doi: 10.1681/ASN.2011121213
2. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. Dietary phosphorus in bone health and quality of life. *Nutr Rev* 2012;70:311–321. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00473
3. Karp HJ, Kemi VE, Lamberg-Allardt CJ, Karkkainen MU. Mono- and polyphosphates have similar effects on calcium and phosphorus metabolism in healthy young women. *Eur J Nutr* 2013;52:991–996. doi: 10.1007/s00394-012-0406-5
4. Plotkin LI, Mathov I, Aguirre JI et al. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases and ERKs. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C633–C643. doi: 10.1152/ajpcell.00278.2004
5. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 2007;317:803–806. doi: 10.1126/science.1143578
6. Gittenberger-de Groot AC, Winter EM, Bartelings MM et al. The arterial and cardiac epicardium in development, disease and repair. *Differentiation* 2012;84(1):41–53. doi: 10.1016/j.diff.2012.05.002
7. Mill C, George SJ. Wnt signalling in smooth muscle cells and its role in cardiovascular disorders. *Cardiovasc Res* 2012;95(2):233–240. doi: 10.1093/cvr/cvs141
8. Von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circ Res* 2012;110(12):1628–1645. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259960
9. Kawakami T, Ren S, Duffield JS. Wnt signalling in kidney diseases: dual roles in renal injury and repair. *J Pathol* 2013;229(2):221–231. doi: 10.1002/path.4121
10. Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD et al. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet* 2006;38:1424–1429. doi: 10.1038/ng1916
11. Moyses RM, Schiavi SC. Sclerostin, osteocytes, and chronic kidney disease – mineral bone disorder. *Semin Dial* 2015;28(6):578–586. doi:10.1111/sdi.12415
12. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008;4(2):68–75. doi: 10.4161/org.4.2.5851
13. Compton JT, Lee FY. A Review of Osteocyte Function and the Emerging Importance of Sclerostin. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(19):1659–1668. doi: 10.2106/JBJS.M.01096
14. Bafico A, Liu G, Yaniv A et al. Novel mechanism of Wnt signalling inhibition mediated by Dickkopf-1 interaction with LRP6/Arrow. *Nat Cell Biol* 2001;3(7):683–686. doi: 10.1038/35083081
15. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011;15(4):11–20. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-11-20
16. Добронравов ВА. Current view on the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: role of fibroblast growth factor 23 and klotho. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(4):11–20. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-11-20
17. Добронравов ВА. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология* 2016;20(4):10–24
18. Dobronravov VA. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(4):10–24. (In Russ.)
19. Takahashi S, Okada K, Nagura Y et al. Three-quarters nephrectomy in rats as a model of early renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1991;33(1):27–31
20. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB Journal* 2005;19:1842–1844. doi: 10.1096/fj.05-4221fje
21. Dorit Naot, Usha Bava, Brya Matthews et al. Differential Gene Expression in Cultured Osteoblasts and Bone Marrow Stromal Cells From Patients With Paget's Disease of Bone. *JBMR* 2009. doi: 10.1359/jbmr.061108
22. Lu KCh, Wu CC, Yen JF, Liu WCh. Vascular Calcification and Renal Bone Disorders. *The Scientific World Journal* 2014. doi: 10.1155/2014/637065
23. Surendran K, Schiavi S, Hruska KA. Wnt-dependent- β -catenin signaling is activated after unilateral ureteral obstruction, and recombinant secreted frizzled-related protein 4 alters the progression of renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2373–2384. doi: 10.1681/ASN.2004110949
24. Zhu D, Mackenzie NC, Millán JL et al. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of

vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011;6(5):e19595. doi: 10.1371/journal.pone.0019595

23. Koyama S, Tsuruda T, Ideguchi T et al. Osteoprotegerin is secreted into the coronary circulation: a possible association with the renin-angiotensin system and cardiac hypertrophy. *Horm Metab Res* 2014;46(8):581–586. doi: 10.1055/s-0034-1375611

24. Qureshi AR, Olason H, Witasp A et al. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int* 2015;88(6):1356–1364. doi: 10.1038/ki.2015.194

25. De Maré A, Maudsley S, Azmi A et al. Sclerostin as Regulatory Molecule in Vascular Media Calcification and the Bone–Vascular Axis. *Toxins (Basel)* 2019;11(7)pii:E428. doi: 10.3390/toxins11070428.

26. van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development* 2009;136:3205–3214. doi: 10.1242/dev.033910.

27. Cosin-Roger J, Ortiz-Masià MD, Barrachina MD. Macrophages as an Emerging Source of Wnt Ligands: Relevance in Mucosal Integrity Front. *Immunol* 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02297

28. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J of Bone and Mineral Res* 2011;26(2):229–238. doi: 10.1002/jbmr.320

29. Chande S, Bergwitz C. Role of phosphate sensing in bone and mineral metabolism. *Nature Reviews Endocrinology* 2018;14:637–655. doi: 10.1038/s41574-018-0076-3

30. Conrads KA, Yu LR, Lucas DA et al. Quantitative proteomic analysis of inorganic phosphate-induced murine MC3T3-E1 osteoblast cells. *Electrophoresis* 2004;25(9):1342–1352. doi: 10.1002/elps.200405892

31. Conrads KA, Yi M, Simpson KA et al. A combined proteome and microarray investigation of inorganic phosphate-induced pre-osteoblast cells. *Mol Cell Proteomics* 2005;4(9):1284–1296. doi: 10.1074/mcp.M500082-MCP200

32. Pesta DH, Tsigotis DN, Befroy DE et al. Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *FASEB J* 2016;30(10):3378–3387. doi: 10.1096/fj.201600473R

33. Beck L, Leroy C, Salaün C et al. Identification of a novel function of PiT1 critical for cell proliferation and independent of its phosphate transport activity. *J Biol Chem* 2009;284(45):31363–74. doi: 10.1074/jbc.M109.053132.

34. Chavkin NW, Chia JJ, Crouthamel MH, Giachelli CM. Phosphate uptake-independent signaling functions of the type III sodium-dependent phosphate transporter, PiT-1, in vascular smooth muscle cells. *Exp Cell Res* 2015;333(1):39–48. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.02.002

35. Kanatani M, Sugimoto T, Kano J et al. Effect of high phosphate concentration on osteoclast differentiation as well as bone-resorbing activity. *J Cell Physiol* 2003;196(1):180–189. doi: 10.1002/jcp.10270

36. Kang JH, Ko HM, Moon JS et al. Osteoprotegerin Expressed by Osteoclasts An Autoregulator of Osteoclastogenesis. *J Dent Res* 2014;93(11):1116–1123. doi: 10.1177/0022034514552677

37. Добронравов ВА, Богданова ЕО, Семенова НЮ и др. Почечная экспрессия белка aKlotho, фактор роста фибробластов 23 и паратиреоидный гормон при экспериментальном моделировании ранних стадий хронического повреждения почек. *Нефрология* 2014;18(2):72–78

Dobronravov VA, Bogdanova EO, Semenova NY et al. Renal aKlotho expression, fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in experimental modeling of early stages of chronic kidney injury. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(2):72–78. (In Russ.)

38. Богданова ЕО, Галкина ОВ, Зубина ИМ, Добронравов ВА. Klotho, фактор роста фибробластов 23 и неорганический фосфат на ранних стадиях хронической болезни почек. *Нефрология* 2016;20(4):54–61

Bogdanova EO, Galkina OV, Zubina IM, Dobronravov VA. Klotho, fibroblast growth factor 23 and inorganic phosphate in early stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(4):54–61. (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Богданова Евдокия Олеговна, 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 биохимического гомеостаза, мл. научн. сотр. Тел.: +7(812)338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

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.: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, ст. научн. сотр. Тел.: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.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.: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Проф. Каюков Иван Глебович, 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, руководитель лаборатории клинической физиологии почек. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Проф. Добронравов Владимир Александрович, 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, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

About the authors:

Evdokia O. Bogdanova, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Irina M. Zubina, PhD in Biology

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher

Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.ru

Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Olga V. Galkina, PhD in Biology

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice-Director. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Поступила в редакцию: 30.07.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 30.07.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© И.Г. Каюков, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Н. Куликов, А.Г. Кучер, Д.Д. Карал-Оглы, С.В. Орлов, 2019
УДК 546.33 : 616.12.001.57-08 : 635.655]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-92-99

И.Г. Каюков^{1}, О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹, Г.Т. Иванова²,
А.Н. Куликов³, А.Г. Кучер¹, Д.Д. Карал-Оглы⁴, С.В. Орлов⁴*

ПРОТЕИНЫ СОИ ПРОТИВОДЕЙСТВУЮТ РЕМОДЕЛИРОВАНИЮ СЕРДЦА У КРЫС WISTAR, ПОЛУЧАЮЩИХ РАЦИОН С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ХЛОРИДА НАТРИЯ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия; ³отдел клинической физиологии и функциональной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, г. Сочи-Адлер, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Повышенное потребление соли связывают с целым рядом неблагоприятных кардиоваскулярных последствий, в том числе с ростом артериального давления и развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Однако существует много свидетельств того, что высокое содержание хлорида натрия в рационе далеко не всегда приводит к росту АД, но почти неизбежно вызывает ремоделирование сердца, в частности ГЛЖ. Многие стороны процесса ремоделирования миокарда на фоне большого поступления натрия с пищей изучены недостаточно. **ЦЕЛЬ:** проследить эхокардиографические изменения у крыс Wistar, получавших высокосолевой рацион и высокосолевой рацион, дополненный протеинами сои. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эхокардиографическое исследование и измерение АД выполнены на самцах крыс Wistar, разделенных на три группы. В первую (контроль; n=8) вошли крысы, получавшие стандартный лабораторный корм (20,16 % белка животного происхождения и 0,34 % NaCl); во вторую (n=10) – животные, получавшие стандартный корм и 8 % NaCl (высокосолевой рацион). Третью группу (n=10) составили крысы, потреблявшие мало-белковую диету, содержащую 10 % соевого белкового изолята (SUPRO 760) и 8 % NaCl. Сроки наблюдения составили 2 и 4 мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Результаты проведенного исследования показали, что: 1) поступление большого количества поваренной соли с рационом не обязательно ведет к формированию артериальной гипертензии; 2) несмотря на отсутствие отчетливого нарастания артериального давления, в данных условиях довольно быстро появляются признаки ремоделирования сердца, в частности ГЛЖ; 3) дополнение высокосолевого рациона соевыми изолятами противодействует развитию ГЛЖ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокое потребление соли с пищей может вызывать ремоделирование сердца вне зависимости от АД, тогда как протеины сои способны противодействовать данному процессу.

Ключевые слова: крысы, высокосолевая диета, ремоделирование сердца, протеины сои

I.G. Kayukov^{1}, O.N. Beresneva¹, M.M. Parastaeva¹, G.T. Ivanova²,
A.N. Kulikov³, A.G. Kucher¹, D.D. Karal-ogly⁴, S.V. Orlov⁴*

SOYBEAN PROTEINS COUNTERACT HEART REMODELING IN WISTAR RATS FED A HIGH SODIUM CHLORIDE DIET

¹Research Institute of Nephrology, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia; ³Department of Clinical physiology and functional diagnostics, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ⁴Scientific research institute of medical primatology, Sochi-Adler, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Increased salt intake is associated with a number of cardiovascular events, including increased blood pressure (BP) and the development of left ventricular hypertrophy (LVH). However, there is much evidence that a high content of sodium chloride in the diet does not always lead to an increase in BP, but almost inevitably causes cardiac remodeling, in particular, LVH. Many aspects of myocardial remodeling induced by high sodium content in the food have not been studied enough. **THE AIM** of the study was to trace the echocardiographic changes in Wistar rats fed the high salt ration and the high salt ration supplemented with soy proteins. **MATERIAL AND METHODS.** Echocardiography and BP measurements were performed on male Wistar rats, divided into three groups. The first (control; n = 8) included rats that received standard laboratory feed (20.16 % animal protein and 0.34 % NaCl); the second (n = 10) – animals that received standard feed and 8 % NaCl (high salt ration). The third group (n = 10) consisted of rats who consumed a low-protein diet containing 10 % soy protein isolate (SUPRO 760) and 8 % NaCl. The follow-up period was 2 and 4 months. **THE RESULTS** of the study showed that: (1) the intake of a

*Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

*I.G. Kayukov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

large amount of salt with a diet does not necessarily lead to the formation of arterial hypertension; (2) despite the absence of a distinct increase in BP, under these conditions signs of cardiac remodeling, in particular, LVH, appear rather quickly; (3) supplementing a high-salt diet with soy isolates counteracts the development of LVH. **CONCLUSION.** High salt intake with food can cause heart remodeling, regardless of blood pressure, while soy proteins can counteract this process.

Keywords: rats, high salt diet, heart remodeling, soy proteins

Для цитирования: Каюков И.Г., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Куликов А.Н., Кучер А.Г., Карал-Оглы Д.Д., Орлов С.В. Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 2019;23(6):92-99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-92-99

For citation: Kayukov I.G., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Kulikov A.N., Kucher A.G., Karal-ogly D.D., Orlov S.V. Soybean proteins counteract heart remodeling in wistar rats fed a high sodium chloride diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):92-99. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-92-99

ВВЕДЕНИЕ

Повышенное потребление соли связывают с целым рядом неблагоприятных последствий. Принято считать, что высокие уровни натрия в рационе (в основном в виде добавок поваренной соли к пище) ассоциированы с нарастанием артериального давления и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Многие исследователи уверены в том, что эксперименты на животных, эпидемиологические и клинические исследования предоставили убедительные доказательства негативного влияния повышенного потребления натрия на уровни артериального давления у представителей различных популяций. Помимо влияния на артериальное давление, избыточное содержание натрия в рационе ассоциировано с нарастанием риска ишемической болезни сердца и инсульта, а также некардиоваскулярных заболеваний, в том числе рака желудка, мочекаменной болезни и остеопороза [1].

В то же время, результаты ряда других, часто основанных на очень большом числе наблюдений, работ по исследованию влияния значительного потребления соли на состояние сердечно-сосудистой системы, оказались далеко не столь однозначными и даже парадоксальными. Во-первых, оказалось, что отнюдь не во всех популяциях рост потребления соли строго ассоциирован с увеличением частоты некоторых негативных кардиоваскулярных событий [2]. Во-вторых, низкосолевого рациона в смысле влияния на сердечно-сосудистую систему и кардиоваскулярную смертность оказались едва ли не хуже, чем рационы высокосолевого [3], при том, что сердечно-сосудистые риски избыточного поступления хлорида натрия с пищей невозможно отрицать. В-третьих, стало неоспоримым фактом, что большое содержание хлорида натрия в рационе далеко не у всех людей и экспериментальных животных (даже гипертоников) ведет к дальнейшему росту АД (феномены соль-чувствительности и соль-резистентности) [4–8].

В-четвертых, уже нет сомнений в том, что традиционный (объемзависимый) механизм развития гипертензии при высоком потреблении поваренной соли должен быть, если не пересмотрен, то существенно дополнен [9, 10]. Наконец, в-пятых, результаты ряда исследований наводят на мысль о том, что даже если потребление натрия велико, то побочные эффекты такого пищевого поведения в значительной мере независимы от АД [2]. Скорее всего, это относится и к ремоделированию миокарда при высоком поступлении поваренной соли с пищей [5, 6]. Однако многие стороны такого ремоделирования изучены недостаточно. Поэтому мы сочли целесообразным проследить эхокардиографические изменения у крыс стока Wistar, возникающие на разных этапах длительного содержания животных на рационе со значительным содержанием хлорида натрия.

Данная работа представляет собой краткий отчет о первом фрагменте исследования: «Физиологические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы и почек к высокому поступлению хлорида натрия с пищей у млекопитающих разных видов», поддержанного грантом РФФИ 19-015-00221. В этом исследовании, в частности, предполагается сравнить реакцию сердечно-сосудистой системы и почек грызунов (крысы) и приматов (яванские макаки) на длительное содержание животных на высокосолевого рациона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самцах крыс стока Wistar (питомник «Колтуши» РАН). Крыс включали в эксперимент в возрасте 2,5–3,0 мес (масса тела 210–240 г). Животные были разделены на три группы. В первую (контроль; n=8) вошли крысы, получавшие стандартный лабораторный корм (20,16 % белка животного происхождения и 0,34 % NaCl); во вторую (n=10) – животные, получавшие стандартный корм и 8 % NaCl (высокосолевого рацион). Третью группу (n=10) составили крысы,

потреблявшие малобелковую диету, содержащую 10% соевого белкового изолята (SUPRO 760) и 8% NaCl.

Регистрация артериального давления (АД). Через 2 мес после начала эксперимента, а также за сутки до его окончания (4 мес) у бодрствующих крыс всех групп осуществляли измерение систолического АД на хвосте манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром ENEMA (Швеция). Уровень АД крысы соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Электрограмму и кривую давления регистрировали на самописце при скорости протяжки ленты 10 мм/с. У каждого животного производили 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли наркотизированным крысам сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц на ультразвуковой системе MyLab Touch SL3116 (Esaote, Италия) через 2 и 4 мес от начала эксперимента. Наркоз создавали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (Sigma Aldrich GmbH) в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно удаляли с помощью средства для депиляции с целью максимального контакта геля и ультразвукового датчика с кожей. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двухмерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование). Измеряли: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ, мм); конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ, мм); толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм); толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС, мм); переднезадний размер правого желудочка (ДПЖ, мм); переднезадний размер левого предсердия (ДПП, мм); величину систолической экскурсии кольца митрального клапана (СЭКМК, мм); величину систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (СЭКТК, мм) – последние два параметра оценивали только при четырехмесячном наблюдении частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹). По итогам измерений рассчитывали фракцию укорочения левого желудочка (ФУ, %):

$$\text{ФУ} = [(КДРЛЖ - КСРЛЖ) / КДРЛЖ] \cdot 100\%$$

1) фракцию выброса левого желудочка методом Тейхольца [ФВ(τ), %]:

$$\text{ФВ}(\tau) = [(7 / (2,4 + КДРЛЖ)) \cdot КДРЛЖ^3 - (7 / (2,4 + КСРЛЖ)) \cdot КСРЛЖ^3] / [(7 / (2,4 + КДРЛЖ)) \cdot КДРЛЖ^3] \cdot 100\%.$$

После выведения из эксперимента у крыс выделяли миокард, взвешивали и рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) как отношение массы миокарда (мг) к массе тела животного (г).

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 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Статистический анализ выполнялся в пакете прикладных программ STATISTICA 10.0. Использовался LSD-тест Фишера. Уровень значимости составлял <0,05. Все данные представлены как среднее ± ошибка средней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 2 мес содержания животных на высокосолевом рационе не было отмечено роста АД по сравнению с контролем ни в одной из опытных групп (рис. 1).

ТЗС у крыс, в течение 2 мес, содержащихся на диете с высоким содержанием натрия, имела тенденцию к росту по сравнению с контролем, однако эти изменения не достигали заданного уровня статистической значимости (рис. 2). Различий в величинах этого параметра между контрольными крысами и животными, получавшими высокосолевой рацион, обогащенный протеинами сои, не наблюдалось (см. рис. 2).

Через 2 мес наблюдения среди других изученных параметров статистически существенно различались только значения конечного систолического размера левого желудочка. В группе «соевых» животных величины данного показателя были значимо ниже, чем у контрольных или «высокосолевых» крыс (табл. 1).

Четырехмесячное содержание лабораторных животных на обоих экспериментальных рационах не приводило к существенным изменениям АД по сравнению с контролем (рис. 3).

Напротив, ТЗС левого желудочка у крыс, содержащихся 4 мес на высокосолевом рационе, оказалась значимо больше, чем у контрольных животных или животных, получавших значитель-

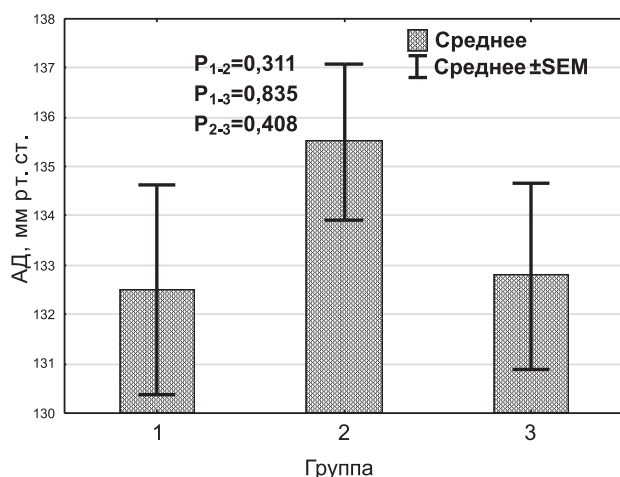


Рисунок 1. Уровни АД после содержания животных на соответствующих рационах в течение 2 мес. 1 – контрольная группа; 2 – высокосолевой рацион; 3 – высокосолевой рацион с включением соевого изолята.

Figure 1. Levels of blood pressure after keeping animals on the respective diets for 2 months. 1 – control group, 2 – high-salt ration, 3 – high-salt ration supplemented with soy isolate.

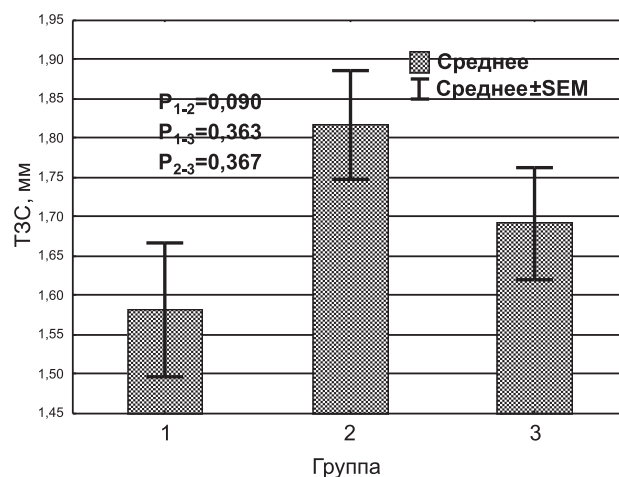


Рисунок 2. Толщина задней стенки левого желудочка после содержания животных на соответствующих рационах в течение 2 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 2. Posterior wall thickness after keeping animals on the respective diets for 2 months. Other designations – see Fig. 1.

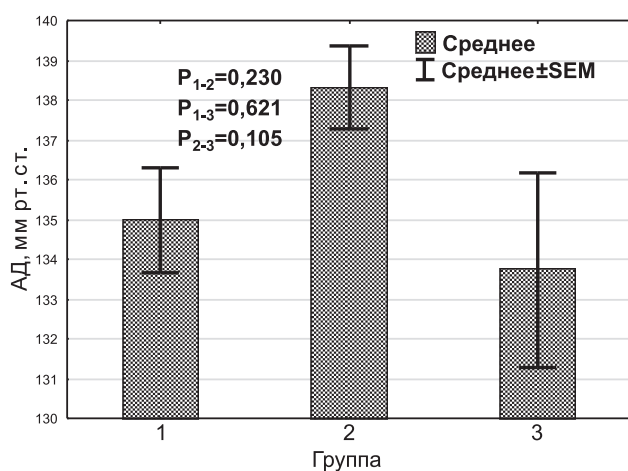


Рисунок 3. Уровни АД после содержания животных на соответствующих рационах в течение 4 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 3. Levels of blood pressure after keeping animals on the respective diets for 4 months. Other designations – see Fig. 1.

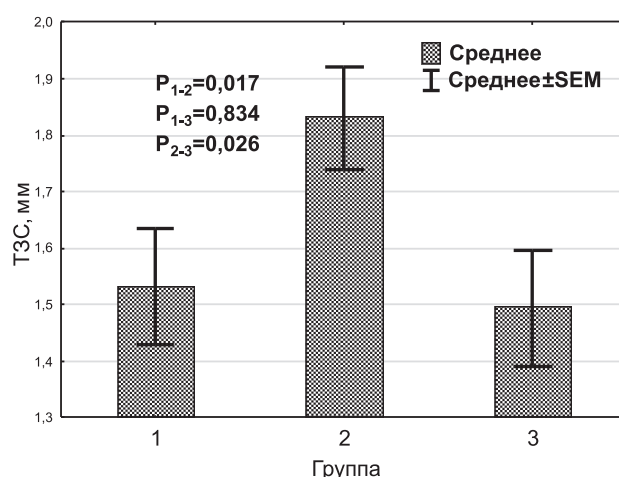


Рисунок 4. Толщина задней стенки левого желудочка после содержания животных на соответствующих рационах в течение 4 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 4. Posterior wall thickness after keeping animals on the respective diets for 4 months. Other designations – see Fig. 1.

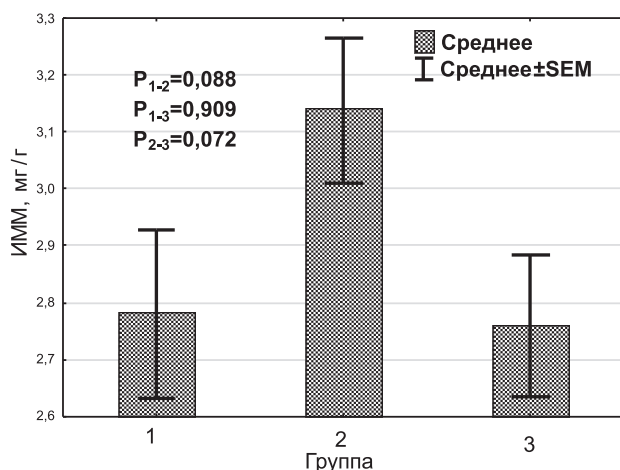


Рисунок 5. Индекс массы миокарда после содержания животных на соответствующих рационах в течение 4 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 5. Myocardial mass index after keeping animals on the respective diets for 4 months. Other designations – see Fig. 1.

Таблица 1 / Table 1

Показатели состояния сердечно-сосудистой системы при содержании животных на соответствующих рационах в течение 2 мес

Parameters of the of the cardiovascular system in animals keeping on the respective diets for 2 months

Показатель ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)	Группа			p		
	(1)	(2)	(3)	(1)-(2)	(1)-(3)	(2)-(3)
КДРЛЖ, мм	6,79 $\pm$ 0,19	7,15 $\pm$ 0,36	6,78 $\pm$ 0,18	0,307	0,988	0,301
КСРЛЖ, мм	3,67 $\pm$ 0,11	3,80 $\pm$ 0,25	3,11 $\pm$ 0,20	0,648	0,037	0,020
ТМЖП, мм	1,76 $\pm$ 0,12	1,87 $\pm$ 0,06	1,86 $\pm$ 0,06	0,426	0,412	0,971
ТЗС, мм	1,58 $\pm$ 0,09	1,81 $\pm$ 0,10	1,69 $\pm$ 0,08	0,090	0,363	0,367
ФУ, %	46,68 $\pm$ 1,93	50,90 $\pm$ 2,27	48,67 $\pm$ 2,18	0,190	0,497	0,482
ФВ(т) %	82,76 $\pm$ 1,83	86,23 $\pm$ 1,79	84,86 $\pm$ 2,19	0,248	0,445	0,643
ЧСС, мин ⁻¹	380,13 $\pm$ 19,66	400,00 $\pm$ 18,42	388,25 $\pm$ 27,68	0,564	0,798	0,732
ДПЖ, мм	2,82 $\pm$ 0,11	2,74 $\pm$ 0,18	2,77 $\pm$ 0,06	0,674	0,793	0,858
ДЛП, мм	5,11 $\pm$ 0,34	5,39 $\pm$ 0,55	5,00 $\pm$ 0,21	0,603	0,820	0,467
АД, мм рт. ст.	132,50 $\pm$ 2,11	135,83 $\pm$ 2,39	133,13 $\pm$ 2,10	0,311	0,835	0,408

Примечание. (1) – контрольная группа; (2) – высокосолевого рацион; (3) – высокосолевого рацион с включением соевого изолята.

Таблица 2 / Table 2

Показатели состояния сердечно-сосудистой системы при содержании животных на соответствующих рационах в течение 4 мес

Parameters of the of the cardiovascular system in animals keeping on the respective diets for 4 months

Показатель ($\bar{X} \pm \text{SEM}$)	Группа			p		
	(1)	(2)	(3)	(1)-(2)	(1)-(3)	(2)-(3)
КДРЛЖ, мм	6,50 $\pm$ 0,22	6,83 $\pm$ 0,18	6,71 $\pm$ 0,13	0,240	0,411	0,668
КСРЛЖ, мм	2,81 $\pm$ 0,19	3,26 $\pm$ 0,33	2,58 $\pm$ 0,11	0,157	0,416	0,037
ТМЖП, мм	1,79 $\pm$ 0,11	2,00 $\pm$ 0,12	1,67 $\pm$ 0,08	0,189	0,395	0,043
ТЗС, мм	1,47 $\pm$ 0,09	1,83 $\pm$ 0,09	1,49 $\pm$ 0,10	0,017	0,834	0,026
ФУ, %	56,14 $\pm$ 2,17	58,11 $\pm$ 2,73	56,64 $\pm$ 3,21	0,632	0,894	0,721
ФВ(т) %	89,94 $\pm$ 1,42	91,10 $\pm$ 1,72	89,73 $\pm$ 2,10	0,663	0,932	0,608
ЧСС, мин ⁻¹	342,38 $\pm$ 25,54	413,33 $\pm$ 22,49	413,63 $\pm$ 10,92	0,029	0,019	0,992
ДПЖ, мм	2,79 $\pm$ 0,19	3,04 $\pm$ 0,19	2,68 $\pm$ 0,17	0,355	0,657	0,188
ДЛП, мм	4,88 $\pm$ 0,17	5,79 $\pm$ 0,54	5,05 $\pm$ 0,37	0,102	0,737	0,177
СЭКМК, мм	1,96 $\pm$ 0,09	2,67 $\pm$ 0,15	2,18 $\pm$ 0,13	0,0008	0,1980	0,0124
СЭКТК, мм	2,35 $\pm$ 0,07	3,56 $\pm$ 0,34	2,70 $\pm$ 0,23	0,0012	0,2432	0,0148
АД, мм рт. ст.	135,0 $\pm$ 1,34	138,3 $\pm$ 1,05	133,8 $\pm$ 2,45	0,230	0,621	0,105
ИММ, мг/г	2,78 $\pm$ 0,15	3,14 $\pm$ 0,13	2,76 $\pm$ 0,12	0,088	0,910	0,072

Примечание. (1) – контрольная группа; (2) – высокосолевого рацион; (3) – высокосолевого рацион с включением соевого изолята.

ное количество хлорида натрия в сочетании с соевым изолятом (рис. 4).

Индекс массы миокарда имел тенденцию к росту у крыс, получавших в течение 4 мес 8 % NaCl с пищей, по сравнению как с контрольной группой, так и животными, находившимися на высокосолевого диете с включением изолированного соевого протеина. Однако эта тенденция в обоих случаях не достигала статистической значимости (рис. 5).

Из других изученных параметров стоит обратить внимание на то, что после четырехмесячного наблюдения значения КСРЛЖ, ТМЖП, СЭКМК и СЭКТК, мм в группе крыс, получавших большие количества NaCl в сочетании с соевым изолятом,

оказались значительно ниже, чем у животных, находившихся на «чисто высокосолевого» рационе (табл. 2). При этом КСРЛЖ и ТМЖП в контроле и «высокосолевой» группе или в контроле и «соевой» выборке существенно не различались (см. табл. 2). Тогда как экскурсии колец трикуспидального и митрального клапанов у контрольных животных по сравнению с крысами с 8-процентным солевым рационом были отчетливо меньше, но не отличались от величин, обнаруженных при «соевой» диете (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что прием значительных количеств хлорида

натрия лабораторными животными ассоциирован с умеренными, но отчетливыми проявлениями ремоделирования миокарда. При этом нам не удалось зарегистрировать значимого роста общей массы сердечной мышцы (возможно из-за недостаточного числа наблюдений – см. рис. 5). В то же время, уже через 2 мес наблюдалась тенденция к росту ТЗСЛЖ, которая становилась статистически значимой через 4 мес (см. рис. 2 и 4).

Необходимо подчеркнуть, что такие изменения происходили вне зависимости от уровня АД, который существенно не менялся при различных вариантах рациона (см. рис. 1 и 3).

Результаты настоящего исследования, в принципе, согласуются с итогами наших предыдущих разработок и данными ряда других исследований, которые в эксперименте также фиксировали проявления отчетливого ремоделирования сердца (в частности развитие гипертрофии миокарда) при отсутствии роста или небольшом повышении АД на фоне значительного содержания поваренной соли в рационе [5, 6, 11]. При повышенном потреблении хлорида натрия ремоделированию может подвергаться не только миокард, но и другие компартменты кардиоваскулярной системы, в частности аорта. Причем и в этом случае функциональные и структурные изменения аорты могут не ассоциироваться с ростом АД [7, 8].

Причины и механизмы ремоделирования миокарда (в частности развития гипертрофии левого желудочка), не связанные с гипертензией, на фоне высокого поступления хлорида натрия с пищей не установлены. Одной из гипотетических возможностей, на наш взгляд, может быть транзитный рост концентрации натрия во внеклеточной жидкости с последующим усилением входа этого катиона внутрь кардиомиоцита, в том числе, через разные и транспортеры, и каналы. Это может способствовать росту концентрации внутриклеточного натрия, который, в свою очередь, является ключевым модулятором трафика кальция на уровне клетки и субцеллюлярных структур, сократимости и метаболизма кардиомиоцитов [12, 13].

Еще одним механизмом, в какой-то мере ответственным за ремоделирование миокарда (в том числе за развитие ГЛЖ), могут быть эпигенетические факторы, в частности, некоторые микроРНК [14, 15].

Однако одним из наиболее важных, нам представляется механизм, связанный с активацией VEGF-С-опосредованного лимфоангиогенеза в сердце [11] – процесс, если не аналогичный, то

сходный с тем, который наблюдается в коже при высокосолевым рационе [9, 10].

Как уже отмечалось выше, через 2 мес наблюдения среди других изученных параметров статистически существенно различались только значения конечного систолического размера левого желудочка. В группе «соевых» животных величины данного показателя были значимо ниже, чем у контрольных или «высокосолевых» крыс (см. табл. 1). В свою очередь, после четырехмесячного наблюдения значения КСРЛЖ, ТМЖП, СЭКМК и СЭКТК, мм в группе крыс, получавших большие количества NaCl в сочетании с соевым изолятом, оказались значимо ниже, чем у животных, находившихся на «чисто высокосолевым» рационе (см. табл. 2). При этом КСРЛЖ и ТМЖП в контроле и «высокосолевой» группе или в контроле и «соевой» выборке существенно не различались (см. табл. 2). На наш взгляд, эти данные можно рассматривать как свидетельства кардиопротекторного действия сои, которое, в принципе, достаточно хорошо известно. Во всяком случае, есть достаточно свидетельств того, что продукты из соевых бобов способствуют нормализации липидного обмена [16, 17], уменьшают выраженность воспалительной реакции [18], противодействуют росту АД [19, 20] и развитию ГЛЖ, вызванной разными путями [16, 21–23]. Данные эффекты, по-видимому, определяются разнообразными механизмами, но одним из важнейших считается наличие в сое изофлавонов (дайдзеина, гинестеина и глицетеина), которые являются представителями класса фитоэстрогенов [24, 25]. Кроме того, определенное значение может иметь наличие в сое компонентов, обладающих свойствами ангиотензин-1 превращающего фермента [26, 27].

Так или иначе, результаты настоящей работы можно считать подтверждением того, что соевые продукты противодействуют ремоделированию сердца, в том числе, развитию гипертрофии левого желудочка, вызванной не только ростом АД или дислипидемией, но и возникающей вследствие негемодинамических эффектов высокого потребления хлорида натрия с пищей. Механизмы такого воздействия еще предстоит отыскать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования подтверждают, что у крыс Wistar: 1) поступление большого количества поваренной соли с рационом не обязательно ведет к формированию артериальной гипертензии; 2) несмотря на отсутствие

отчетливого нарастания артериального давления, в данных условиях довольно быстро появляются признаки ремоделирования сердца, в частности, гипертрофии левого желудочка; 3) дополнение высокосолевого рациона соевыми изолятами противодействует развитию гипертрофии левого желудочка; 4) механизмы развития гипертрофии сердца, не связанной с артериальной гипертензией, на фоне значительного потребления хлорида натрия и кардиопротекторного эффекта соевых продуктов в этой ситуации требуют дальнейших исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-015-00221.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study. *Am J Epidemiol* 2013;177(11):1180–1192
2. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018;392(10146):496–506. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X
3. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388(10043):465–475. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6
4. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(1):65–76. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835b3693
5. Парастаева ММ, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца. *Нефрология* 2016;20(5):97–105
- Parastaeva MM, Beresneva ON, Ivanova GT et al. Hypertension and salt intake: contribution to cardiac remodeling. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):97–105. (In Russ.)
6. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014;20(5):384–390
- Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Changes in the cardiovascular system in rats associated with high consumption of sodium chloride. *Arterial hypertension* 2014;20(5):384–390. (In Russ.)
7. Grigorova YN, Wei W, Petrashevskaya N et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- β -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):pii: E3168. doi: 10.3390/ijms19103168
8. Grigorova YN, Juhasz O, Zernetkina V et al. Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin. *Am J Hypertens* 2016;29(5):641–646. doi: 10.1093/ajh/hpv155
9. Titze J, Dahmann A, Lerchl K et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int* 2014;85(4):759–767. doi: 10.1038/ki.2013.367
10. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int* 2017;91(6):1324–1335. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.034
11. Yang GH, Zhou X, Ji WJ et al. VEGF-C-mediated cardiac lymphangiogenesis in high salt intake accelerated progression of left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2017;39(8):740–747. doi: 10.1080/10641963.2017.1324478
12. Despa S, Bers DM. Na transport in the normal and failing heart – remember the balance. *J Mol Cell Cardiol* 2013;61:2–10. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.04.011
13. MacLeod KT. Recent advances in understanding cardiac contractility in health and disease. *F1000Res* 2016; 20(5): pii: F1000–1770. doi: 10.12688/f1000research.8661.1.eCollection 2016
14. Dong Y, Xu S, Liu J et al. Non-coding RNA-linked epigenetic regulation in cardiac hypertrophy. *Int J Biol Sci* 2018;14(9):1133–1141. doi: 10.7150/ijbs.26215
15. Li Y, Liang Y, Zhu Y et al. Noncoding RNAs in cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Transl Res* 2018;11(6):439–449. doi: 10.1007/s12265-018-9797-x
16. Santos L, Davel AP, Almeida TI et al. Soy milk versus simvastatin for preventing atherosclerosis and left ventricle remodeling in LDL receptor knockout mice. *Braz J Med Biol Res* 2017;50(3):e5854. doi: 10.1590/1414-431X20165854
17. Yanai H, Katsuyama H, Hamasaki H et al. Effects of soy protein and isoflavones intake on HDL metabolism in Asian populations. *J Endocrinol Metab* 2014;4:51–55
18. Tezuka H, Imai S. Immunomodulatory effects of soybeans and processed soy food compounds. *Recent Pat Food Nutr Agric* 2015;7(2):92–99
19. Liu XX, Li SH, Chen JZ et al. Effect of soy isoflavones on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:463–470. doi: 10.1016/j.numecd.2010.09.006
20. Dong JY, Tong X, Wu ZW et al. Effect of soya protein on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011;106:317–326. doi: 10.1017/S0007114511000262
21. Береснева ОН, Иванова ГТ, Парастаева ММ и др. Влияние белковой диеты растительного и животного происхождения на состояние сердечно-сосудистой системы и прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. *Нефрология и диализ* 2013;15(4):305
- Beresneva ON, Ivanova GT, Parastaeva MM et al. Influence of protein diet of plant and animal origin on the state of the cardiovascular system and the progression of experimental uremia in rats. *Nephrology and dialysis* 2013;15(4):305. (In Russ.)
22. 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, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Assessment of cardioprotective effect of low-protein soy diet and the level of inorganic anions of blood serum in spontaneously hypertensive rats with nephrectomy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007;11(3):70–76. (In Russ.)
23. Garcia JAD, Santos L, Moura AL et al. S-nitroso-N-acetylcysteine (SNAC) prevents myocardial alterations in hypercholesterolemic LDL receptor knockout mice by antiinflammatory action. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:78–85. doi: 10.1097/FJC.0b013e3281815c39d4
24. Ganai AA, Farooqi H. Bioactivity of genistein: A review of in vitro and in vivo studies. *Biomed Pharmacother* 2015;76:30–38. doi: 10.1016/j.biopha.2015.10.026
25. Ajdžanović VZ, Medigović IM, Pantelić JB, Milošević VLJ. Soy isoflavones and cellular mechanics. *J Bioenerg Biomembr* 2014;46(2):99–107. doi: 10.1007/s10863-013-9536-6
26. Cha M, Park JR. Production and characterization of a soy protein-derived angiotensin I-converting enzyme inhibitory hydrolysate. *J Med Food* 2005;8(3):305–310
27. Daliri EB, Ofosu FK, Chelliah R et al. Development of a soy protein hydrolysate with an antihypertensive effect. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):pii: E1496. doi: 10.3390/ijms20061496

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

Сведения об авторах:

Проф. Каюков Иван Глебович, 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, руководитель лаборатории клинической физиологии почек. Тел.: +7(981) 815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

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. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

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. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.ru

Проф. Куликов Александр Николаевич, 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, отдел клинической физиологии и функциональной диагностики, руководитель. Тел.: +7(812)338-71-23; E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, 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-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-18-17; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Карал-Оглы Джина Джинаровна, канд. биол. наук
354376, Россия, Краснодарский край, г. Сочи-Адлер, с. Веселое, ул. Мира, д. 177. Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, заведующая лабораторией доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий. Тел.: +7(988) 284-25-07; E-mail: Karal_5@mail.ru

Проф. Орлов Сергей Владимирович, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН
354376, Россия, Краснодарский край, г. Сочи-Адлер, с. Веселое, ул. Мира, д. 177. Научно-исследовательский институт медицинской приматологии. Тел.: +7(988)284-25-07; E-mail: orloff-sv@mail.ru

About the authors:

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher
Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.ru

Prof. Aleksandr N. Kulikov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, Department of clinical physiology and functional diagnostics, Head. Phone: +7(812)338-71-23; E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-18-17; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Dzhina D. Karal-ogly, PhD
Affiliations: 354376, Russia, Krasnodar Territory, Sochi, Adler district, s. Vesyoloe, Mir st., 177. Scientific research institute of medical primatology, Head of Pre-clinical and clinical research laboratory medicines and medical products. Phone: +7(988)284-25-07; E-mail: Karal_5@mail.ru

Prof. Sergey V. Orlov, MD, PhD, DMedSci, corresponding member Russian Academy of Sciences
Affiliations: 354376, Russia, Krasnodar Territory, Sochi, Adler district, s. Vesyoloe, Mir st., 177. Scientific research institute of medical primatology. Phone: +7(988)284-25-07; E-mail: orloff-sv@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.07.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 10.07.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© Е.О. Богданова, Г.Т. Иванова, О.В. Галкина, И.М. Зубина, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, 2019
УДК 616.61-002.7 : 577.161.2

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-100-107

*Е.О. Богданова¹, Г.Т. Иванова², О.В. Галкина¹, И.М. Зубина¹,
О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹, И.Г. Каюков¹, В.А. Добронравов¹*

УРОВЕНЬ 25-ГИДРОКСИВИТАМИНА D В ЦИРКУЛЯЦИИ АССОЦИИРОВАН С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ФИБРОЗА ПОЧКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Дефицит витамина D (син.: кальцитриол, D-гормон) широко распространен среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), что обусловлено не только снижением биосинтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в поврежденных канальцах нефрона, но и усилением катаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и 25OHD_3 . Уровни витамина D в сыворотке крови имеют обратную корреляцию с расчётной скоростью клубочковой фильтрации. В интервенционных исследованиях показано, что витамин D и его аналоги препятствуют прогрессированию ренального фиброза у экспериментальных животных, а также уменьшают протеинурию у пациентов с ХБП. Ренопротективные эффекты витамина D выходят далеко за рамки его классической роли в поддержании костного и минерального обмена, что является отражением его плеiotропного действия. **ЦЕЛЬ:** исследование ассоциации между уровнем 25ОН-гидроксивитамина D (25OHD) и ренальным фиброзом у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) с начальными стадиями экспериментальной ХБП. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У нефрэктомизированных (NE) и ложнооперированных (SO) крыс линии SHR (сроки наблюдения 2, 4 и 6 месяцев) и SO крыс Wistar Kyoto (срок наблюдения 2 месяца) измеряли систолическое артериальное давление (АД), протеинурию, альбуминурию, концентрацию креатинина (Cr), мочевины (Ur), неорганического фосфата (Pi), 25OHD в сыворотке крови, выполняли морфологическое светооптическое исследование почки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Экспериментальная модель соответствовала начальным стадиям ХБП (Ur: 6,64 – 13,36 ммоль/л). Значительное увеличение площади ренального фиброза у животных с NE прямо коррелировало с уровнем АД ($r = 0,51$, $p < 0,001$), сывороточного Cr ($r = 0,76$, $p < 0,001$), альбуминурии ($r = 0,64$, $p < 0,001$) и протеинурии ($r = 0,78$, $p < 0,001$) и негативно – с концентрацией 25OHD в сыворотке ($r = -0,67$, $p < 0,001$), при множественном регрессионном анализе достоверная корреляция между площадью фиброза и уровнем 25OHD сохранялась ($\beta = -0,28$, $p = 0,012$). Кроме того, для 25OHD были получены наиболее высокие значения площади под кривой (AUC = 0,95) при выявлении интерстициального фиброза более 10 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Снижение концентрации 25OHD в сыворотке крови на начальных стадиях экспериментальной ХБП и артериальной гипертензии независимо ассоциировано с развитием почечного фиброза.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, интерстициальный фиброз, 25OHD -гидроксивитамина D

*Е.О. Bogdanova¹, G.T. Ivanova², O.V. Galkina¹, I.M. Zubina¹, O.N. Beresneva¹,
M.M. Parastaeva¹, I.G. Kayukov¹, V.A. Dobronravov¹*

SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D IS ASSOCIATED WITH RENAL FIBROSIS (EXPERIMENTAL STUDY)

¹Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vitamin D deficiency is commonly observed in patients with chronic kidney disease (CKD) due to decreased biosynthesis of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in damaged renal tubules and increased catabolism of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and 25OHD_3 . There is a growing evidence that vitamin D deficiency may contribute to impaired kidney function. Interventional studies have shown that vitamin D and its analogs attenuate the progression of renal fibrosis in experiment, and reduce proteinuria in patients with CKD. The renoprotective effects of vitamin D go far beyond its classical role in maintaining bone and mineral metabolism, which is a result of its pleiotropic action. **THE AIM:** to investigate the association between 25OHD -hydroxyvitamin D (25OHD) level and renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats (SHR) with early stages of experimental CKD. **MATERIAL AND METHODS.**

*Богданова Е.О. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(812)338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

*E.O. Bogdanova. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(812)338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Systolic blood pressure (BP), proteinuria, albuminuria, creatinine (Cr), urea (Ur), inorganic phosphate (Pi), 25OHD in serum were measured in nephrectomized (NE) and sham operated (SO) spontaneously hypertensive rats SHR (follow-up period 2, 4 and 6 months) and SO Wistar Kyoto rats (follow-up period 2 months), morphological light-optical study of kidney tissue was performed. **RESULTS.** The experimental model corresponded to the initial stages of CKD (Ur: 6.64 – 13.36 mmol/L). A significant increase in the area of renal fibrosis in animals with NE correlated with an increase in blood pressure ($r = 0.51$, $p < 0.001$), serum Cr ($r = 0.76$, $p < 0.001$), and albuminuria ($r = 0.64$, $p < 0.001$) and proteinuria ($r = 0.78$, $p < 0.001$) and a decrease in the concentration of 25OHD in serum ($r = -0.67$, $p < 0.001$). In multiple regression analyzes, a reliable association of fibrosis with 25OHD was maintained ($\beta = -0.28$, $p = 0.012$). In addition, in ROC-analysis the largest value of the area under the curve was obtained for 25OHD (AUC = 0.95) to detect interstitial fibrosis more than 10 %. **CONCLUSION.** 25OHD depression at the initial stages of experimental CKD and hypertension is independently associated with the development of renal fibrosis.

Keywords: chronic kidney disease, interstitial fibrosis, 25OH-hydroxyvitamin D

Для цитирования: Богданова Е.О., Иванова Г.Т., Галкина О.В., Зубина И.М., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Уровень 25-гидроксивитамина D в циркуляции ассоциирован с выраженностью фиброза почки (экспериментальное исследование). *Нефрология* 2019;23(6):100-107. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-100-107

For citation: Bogdanova E.O., Ivanova G.T., Galkina O.V., Zubina I.M., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Kayukov I.G., Dobronravov V.A. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with renal fibrosis (experimental study). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):100-107. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-100-107

ВВЕДЕНИЕ

Почечный фиброз – основополагающий патофизиологический процесс при ХБП, приводящий к прогрессирующему снижению функции почек и терминальной недостаточности органа [1]. Важнейшими механизмами почечного фиброза являются активация фибробластов и эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) клеток канальцев. Известно о взаимосвязях между витамином D и интерстициальным фиброзом органов [2–4]. Действие активной формы витамина D [син.: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитриол, D-гормон] выходит далеко за рамки регуляции кальций-фосфатного гомеостаза и также связано с клеточной пролиферацией и дифференцировкой, воспалением и иммунитетом [5, 6]. Результаты экспериментальных исследований подтверждают потенциальное нефропротективное действие витамина D и его аналогов [7–20]. Защитное действие витамина D связано с модуляцией многочисленных сигнальных путей, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [21], ядерного фактора- κB (NF- κB) [22], трансформирующего фактора роста- β (TGF- β)/Smad [23] и сигнального пути Wnt/ β -катенин [22], приводит к подавлению накопления внеклеточного матрикса, воспаления и клеточной гибели.

Предшественник витамина D – 25OHD является субстратом для превращения в биологически активную форму, и его дефицит является объективной причиной снижения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Считалось, что уровень 25OHD не изменяется вплоть до поздних стадий ХБП, однако, получены экспериментальные данные о снижении уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, в том числе из-за деградации 25OHD под действием катаболического фермента CYP24, активность которого существенно

возрастает при дисфункции почек [24]. В контексте новых данных исследование ассоциации между уровнем 25OHD и фибропластическими процессами в почках представляет существенный интерес, поскольку измерение 25OHD является несложным и доступным лабораторным тестом, а восполнение дефицита – относительно простой клинической задачей. Целью исследования являлся анализ взаимосвязей между уровнем 25OHD и ренальным фиброзом в экспериментальной модели дисфункции на фоне артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель ХБП

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии SHR массой 190–230 г и Wistar Kyoto (питомник «Колтуши»). Животных (N=60) содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в клетках площадью 0,2 м² по 5 крыс в каждой со свободным доступом к воде. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12 ч темнота; температура в помещении составляла 20–22 °С. Животные ежедневно получали стандартный лабораторный корм фирмы «Информ-корм» (Россия) по 28–30 г корма на крысу. Суточное потребление белка одним животным, в среднем, составляло 6 г, жиров – 0,35 г, углеводов 25,6 г. В работе применена хирургическая модель ХБП – нефрэктомия (NE) 3/4 [25]. Контролем хирургических моделей служили ложнооперированные (SO) крысы с соответствующими сроками наблюдения, нормотензивные SO крысы Wistar Kyoto служили контролем эксперимента (табл. 1). Всем животным выполняли измерение систолического артериального давления (АД) манжеточным методом [26].

Таблица 1 / Table 1

Экспериментальные группы**Experimental groups**

Модель	Продолжительность наблюдения, мес		
	2	4	6
SO WKY, n	WKY, 8	–	–
SO SHR, n	SO2, 8	SO4, 9	SO6, 8
NE SHR, n	NE2, 9	NE4, 10	NE6, 8

Примечание. WKY – крысы Wistar Kyoto; SHR – спонтанно гипертензивные крысы; SO – ложнооперированные; NE – нефрэктомия.

WKY – Wistar Kyoto rats; SHR – spontaneously hypertensive rats; SO – sham operated; NE – nephrectomy.

Биохимические исследования

За сутки до выведения из эксперимента крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры и фиксировали для сбора мочи на 24 ч в условиях водной депривации. Взятие образцов крови осуществляли при выведении животных из эксперимента. Кровь и мочу центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин. Аликвоты хранили при температуре -80°C до момента проведения исследований (не более 6 мес). Концентрацию неорганического фосфата (Pi), креатинина (Cr), мочевины (Ur), альбумина и общего белка определяли при помощи реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония). Концентрацию 25ОНD измеряли с использованием тест-системы «25ОН витамин D» («Abbott Laboratories», США) для количественного определения 25(ОН)D₂ и 25(ОН)D₃ [27] на анализаторе «ARCHITECT i2000SR» («Abbott Laboratories», США).

Гистологическое исследование

Фрагменты почки каждого животного (поперечный срез, 2 мм) фиксировали в 5% нейтральном формалине (рН 7,4) в течение 24 ч при комнатной температуре (22 °C). После стандартной обработки (обезживание и пропитка) из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 2 мкм. Препараты окрашивали анилиновым синим по Массону. Площадь интерстициального фиброза измеряли в 10 полях зрения для каждого гистологического микропрепарата при об. 20, ок. 10 с использованием АПК «Видео Тест-Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», Россия) и выражали в % относительно площади поля зрения.

Статистический анализ

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me, 25%–75%). Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа вы-

борок – критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки связей между переменными использовали непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена и множественный линейный регрессионный анализ. До включения в анализ некоторые переменные со смещенным распределением могли быть подвергнуты логарифмической трансформации. Для оценки прогностической значимости показателей использовали анализ ROC-кривых. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

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 локальным этическим комитетом ПСПБГМУ им. И.П. Павлова.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполненная модель соответствовала начальным стадиям ХБП, поскольку уровень мочевины у животных на всех сроках после NE не превышал 13,4 ммоль/л (рис. 1, А), что, согласно классификации D. Ormrod и T. Miller, соответствует умеренной уремии [21]. Уровень мочевины SO SHR не отличался от SO Wistar Kyoto (см. рис. 1, А). Суммарный фиброз почки был значительно выше у крыс с NE при сравнении с SO животными (см. рис. 1, Б–Е) и увеличивался у животных с большей продолжительностью наблюдения, но не превышал 25% от площади ткани, что также свидетельствует о начальных стадиях хронической дисфункции почек. Концентрация 25ОНD в сыворотке крови была снижена в группах с NE и сроками наблюдения 4 и 6 мес при сравнении с соответствующим контролем (см. рис. 1, В). В общей выборке животных уровень 25ОНD негативно коррелировал с площадью суммарного фиброза почек (см. рис. 1, Г). Кроме того, площадь реального фиброза коррелировала с показателями функции почек – креатинином ($r = 0,76$, $p < 0,001$) и мочевиной сыворотки ($r = 0,68$, $p < 0,001$), альбуминурией ($r = 0,64$, $p < 0,001$) и протеинурией ($r = 0,78$, $p < 0,001$), а также уровнем сывороточного неорганического фосфата ($r = 0,59$, $p < 0,001$), систолическим артериальным давлением ($r = 0,51$, $p < 0,001$) и диурезом ($r = 0,68$, $p < 0,001$). У крыс SHR исходные значения АД до операции составили $178,3 \pm 12,3$ мм рт. ст. и были значительно

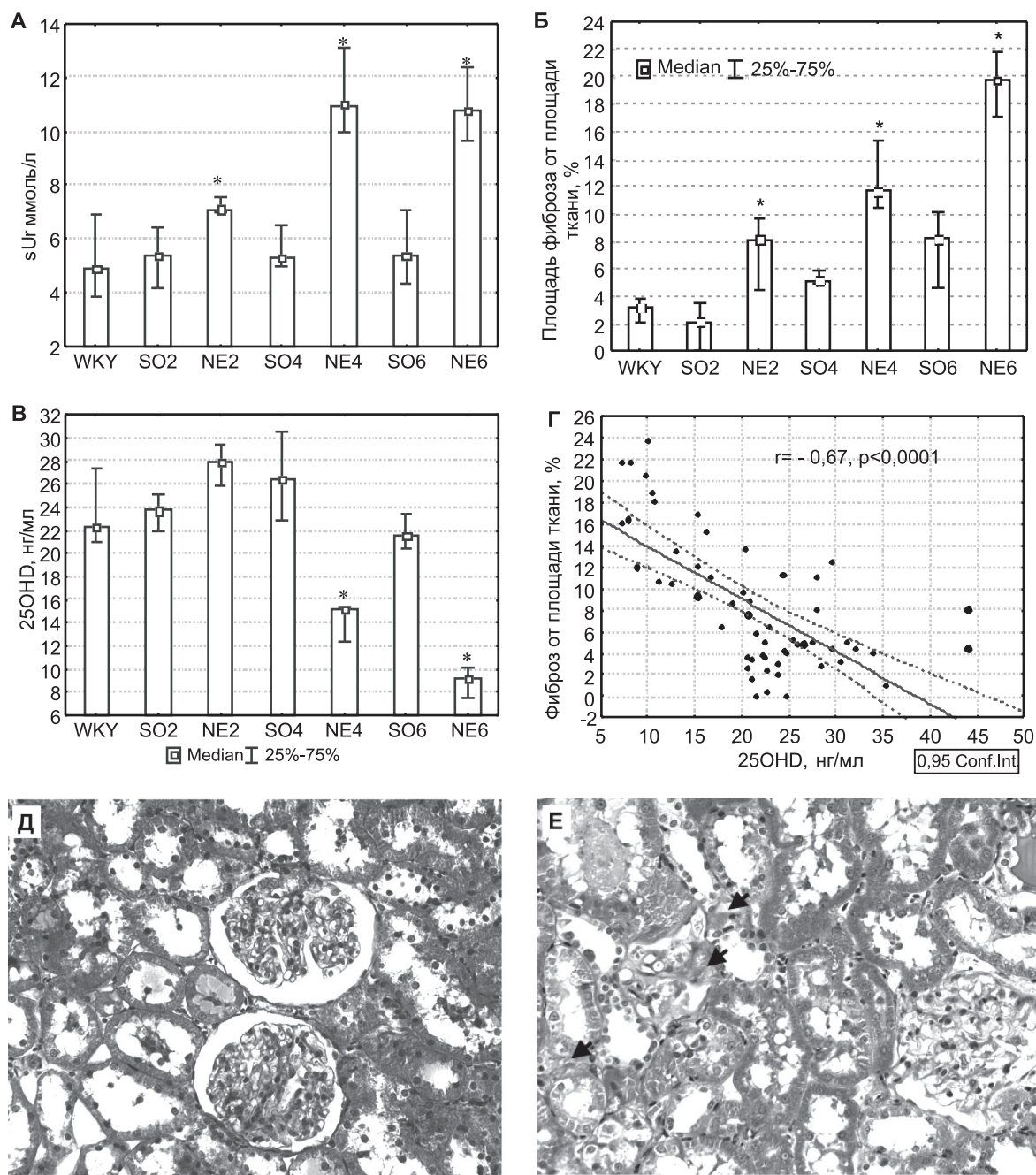


Рисунок 1. Функция почек и уровень 25OHD в моделях ХБП: А – концентрация мочевины в сыворотке крови (Ur); Б – площадь фиброза почки; В – концентрация 25OHD в сыворотке; Г – корреляция между уровнем 25OHD и ренальным фиброзом; Д – репрезентативные микрофотографии интерстициального фиброза (стрелки) почки ложнооперированного животного SO2 и Е – животного с нефрэктомией NE2 (трихромная окраска по Массону); * $p < 0,05$.

Figure 1. The kidney function and 25OHD in experimental CKD: А – serum urea (Ur), В – total renal fibrosis, С – serum 25OHD concentration, D – the correlation between 25OHD and renal fibrosis, E – representative micrographs of kidney interstitial fibrosis (arrows) in sham operated rat SO2 and E – nephrectomized rat NE2 (Masson's trichrome); * $p < 0,05$.

выше, чем у WKY – $131,8 \pm 12,1$ мм рт. ст. При сроке наблюдения 2 мес и NE происходил рост АД по сравнению с контролем ($p = 0,020$), при сроках 4 и 6 мес АД было повышено во всех группах по сравнению с SO2 ($p < 0,034$).

При множественном линейном регрессионном анализе с включением в модели лабораторных тестов, ассоциированных с фиброзом при корреля-

ционном анализе, обнаружена связь с уровнями 25OHD, креатинина сыворотки и систолическим артериальным давлением (табл. 2). Анализ ROC-кривых показал, что при выявлении почечного фиброза (более 10% от площади ткани почки) концентрация 25OHD в сыворотке крови является отличным классификатором, имеет большее значение AUC (площадь под кривой) (рис. 2, А)

Таблица 2 / Table 2

Множественный линейный регрессионный анализ связей между интерстициальным фиброзом почки и лабораторными показателями

Multiple linear regression analysis of associations between renal interstitial fibrosis and laboratory tests

Показатель, единицы измерения	β	SE(β)	p
25OHD, нг/мл	-0,37	0,09	<0,001
sCr, мкмоль/л	0,35	0,10	<0,001
sPi, ммоль/л	0,04	0,09	0,50
АД, мм рт. ст.	0,24	0,08	0,004
uAlb, мг/л	-0,05	0,10	0,62

Примечание. 25OHD – 25ОН-гидроксивитамин D; sCr – креатинин в сыворотке крови; Ur – мочевины; sPi – неорганический фосфат в сыворотке крови; BP – систолическое артериальное давление; D – диурез; uAlb – альбумин в моче; uTP – протеинурия. Скорректированный R^2 общей модели = 0,78 ($p < 0,001$). 25OHD – 25OH-hydroxyvitamin D, sCr – serum creatinine, Ur – urea, sPi – serum inorganic phosphate, BP – blood pressure, D – diuresis, uAlb – urine albumin, uTP – proteinuria. Adjusted $R^2 = 0,78$ ($p < 0,001$)

по сравнению с сывороточным креатинином (см. рис. 2, Б) и АД ($AUC = 0,73$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются опубликованные данные о взаимосвязи между активной формой витамина D и интерстициальным фиброзом [28–33]. Важнейшими механизмами ренального фиброза являются активация фибробластов и ЭМТ – процесс, при котором клетки почечных канальцев теряют свой эпителиальный фенотип и приобретают признаки мезенхимы [28]. Активация и пролиферация фибробластов запускаются локально секретируемыми фиброгенными цитокинами, такими как трансформирующий ростовой фактор- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор роста соединительной ткани

и хемотаксический белок-1 моноцитов [29, 30]. Среди этих фиброгенных цитокинов передача сигналов TGF- β инициирует проапоптотические эффекты и ЭМТ. Исследование на модели ренального фиброза показало, что активатор рецептора кальцитриола (VDR) парикальцитол эффективно предотвращает TGF- $\beta 1$ -индуцированное ЭМТ и накопление внеклеточного матрикса [31]. Согласно данным Yujing Sun и соавт., повышенный уровень витамина D, но не Pi или FGF23, может быть причиной значительно менее выраженного ренального фиброза у мышей с нокаутом гена *Klotho* (*kl/kl*) по сравнению с гетерозиготами *Kl/kl* при односторонней перевязке мочеточника [32]. Данные авторов указывали на то, что повышенный уровень витамина D у мышей *kl/kl* подавляет передачу сигналов TGF- β / Smad3, и это действие носит дозозависимый характер. Синтетический аналог витамина D, как сообщается X. Тап и соавт., ослабляет почечный интерстициальный фиброз при обструктивной нефропатии у мышей линии CD-1 посредством подавления экспрессии TGF- $\beta 1$ и его рецептора 1 типа [33]. Кроме того, фармакологические VDR-активаторы способствуют снижению протеинурии и фиброза почек, блокируя передачу сигналов Wnt / β -catenin при адриамицин-индуцированном повреждении подоцитов и протеинурии у мышей BALB/c [24]. Кальцитриол препятствует формированию миофибробластов и снижает экспрессию коллагена 1 типа за счет усиления экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что было показано на модели фиброза почек у мышей Swiss Webster [33]. У мышей с нокаутом гена *VDR* развивается более серьезное повреждение почек с выраженной канальцевой атрофией и интерстициальным фиброзом при односторонней перевязке мочеточ-

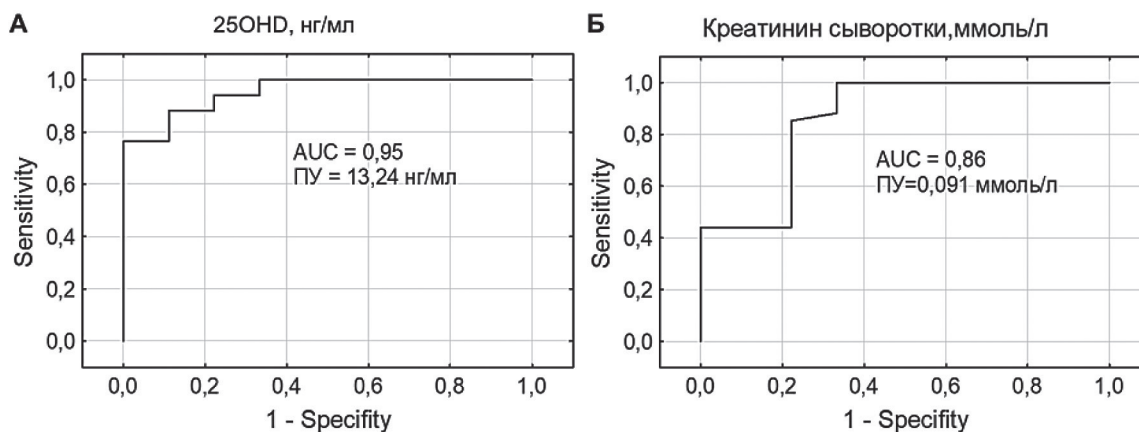


Рисунок 2. Анализ ROC-кривых для 25OHD (А), креатинина в сыворотке (Б) как показателей почечного фиброза (более 10 %). Figure 2. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for 25OHD (A) and serum creatinine (B) as variables of renal fibrosis (more than 10 %).

ника [24]. Таким образом, выявленная нами ассоциация между уровнем 25ОНD и фиброзом почки, с одной стороны, может быть обусловлена дефицитом субстрата (25ОНD) для синтеза D-гормона и снижением нефропротективного действия кальцитриола на начальных стадиях ХБП.

Принято считать, что снижение уровня циркулирующего 1,25(ОН)₂D₃ при ХБП связано с потерей 1α-гидроксилазы почек (CYP27B1) в результате повреждения канальцев нефронов [35, 36]. Однако низкий уровень 1,25(ОН)₂D₃ в сыворотке не во всех случаях ассоциирован с уменьшением экспрессии CYP27B1 [37]. Помимо нарушений синтеза 1,25(ОН)₂D₃, ускоренный катаболизм 1,25(ОН)₂D₃ и 25ОНD₃ также участвует в формировании дефицита кальцитриола при ХБП [24]. Предполагают, что митохондриальный цитохром CYP24 играет уникальную роль в катаболизме как 1,25(ОН)₂D₃, так и 25ОНD₃ при ХБП [38, 39]. Нокаут гена CYP24 значительно увеличивает период стабильности 1,25(ОН)₂D₃ и 25ОНD₃, подтверждая, тем самым, значимость данного цитохрома в гомеостазе витамина D [40, 41]. В уремической почке повышенный уровень экспрессии CYP24 сочетается с низким уровнем витамина D [24]. При экспериментальном моделировании хронического повреждения почек и у пациентов с ХБП наблюдается активация экспрессии мРНК и белка CYP24 [24]. Эти результаты показывают, что наблюдаемое нами снижение 25ОНD может объясняться катаболической активностью фермента CYP24. В данном случае связь с фиброзом является причиной дефицита предшественника D-гормона в условиях прогрессирования ХБП и роста активности CYP24. В то же время, наши данные полностью не исключают прямых эффектов 25ОНD в отношении почек, хотя возможные механизмы его действия требуют дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В экспериментальной модели начальных стадий хронической болезни почек и системной артериальной гипертензии выявлена отчетливая связь между снижением концентрации 25ОНD в сыворотке крови и выраженностью ренального фиброза. Молекулярные механизмы, которые могут лежать в основе этой ассоциации, требуют отдельного изучения.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№18-315-00342, №18-015-00425).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Okada H, Kalluri R. Cellular and molecular pathways that lead to progression and regression of renal fibro-genesis. *Curr Mol Med* 2005;5:467–474
- Tzilas V, Bouros E, Barbayanni I et al. Vitamin D prevents experimental lung fibrosis and predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;55:17–24. doi: 10.1016/j.pupt.2019.01.003
- Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver—Correlation or Cause? *Nutrients* 2018;10(4):496. doi: 10.3390/nu10040496
- Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(4):1039–1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009
- Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001;158:1733–1741.47. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64129-6
- Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526–F533. doi: 10.1152/ajprenal.00316.2003
- Tan X, Li Y, Liu Y. Therapeutic role and potential mechanisms of active vitamin D in renal interstitial fibrosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:491–496.34. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.011
- Deb DK, Sun T, Wong KE et al. Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes. *Kidney Int* 2010;77:1000–1009.35. doi: 10.1038/ki.2010.22
- Sanchez-Nino MD, Bozic M, Cordoba-Lanus E et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F647–F657. doi: 10.1152/ajprenal.00090.2011
- Tan X, Wen X, Liu Y et al. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappa B signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1741–1752. doi: 10.1681/ASN.2007060666
- Park JW, Bae EH, Kim IJ et al. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F301–F313. doi: 10.1152/ajprenal.00471.2009
- Park JW, Bae EH, Kim IJ et al. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int* 2010;77:1076–1085. doi: 10.1038/ki.2010.69
- Schwarz U, Amann K, Orth SR et al. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D3 on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53:1696–1705. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00951.x
- He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/beta-catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:90–103. doi: 10.1681/ASN.2009121236
- Garcia IM, Altamirano L, Mazzei L et al. Role of mitochondria in paricalcitol-mediated cytoprotection during obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F1595–F1605. doi: 10.1152/ajprenal.00617.2011
- Panichi V, Migliori M, Taccola D et al. Effects of 1,25(OH)₂D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001; 60:87–95. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00775.x
- Park JW, Cho JW, Joo SY et al. Paricalcitol prevents cisplatin-induced renal injury by suppressing apoptosis and proliferation. *Eur J Pharmacol* 2012;683:301–309. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.03.019
- Suh SH, Lee KE, Park JW et al. Antiapoptotic effect of paricalcitol in gentamicin-induced kidney injury. *Korean J Physiol Pharmacol* 2013;17:435–440. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.5.435
- Kim CS, Joo SY, Lee KE et al. Paricalcitol attenuates 4-hydroxy-2-hexenal-induced inflammation and epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells. *PLoS One* 2013;8:e63186. doi: 10.1371/journal.pone.0063186

20. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3382–3393. doi: 10.1681/ASN.2006050520
21. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008;74:1394–1402. doi: 10.1038/ki.2008.408
22. Zhang Y, Deb DK, Kong J et al. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F791–F801. doi: 10.1152/ajprenal.00247.2009
23. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238. doi: 10.1172/JCI15219
24. Helvig CF, Cuerrier D, Hosfield CM et al. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat. *Kidney Int* 2010;78(5):463–472. doi: 10.1038/ki.2010.168
25. Takahashi S, Okada K, Nagura Y et al. Three-quarters nephrectomy in rats as a model of early renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1991;33(1):27–31
26. Богданова ЕО, Береснева ОН, Семенова НЮ и др. Почечная экспрессия белка α Klotho ассоциирована с гипертрофией миокарда (экспериментальное исследование). *Артериальная гипертензия* 2014;20(6):522–530
- Bogdanova EO, Beresneva ON, Semenova NYu et al. Renal expression of α Klotho protein is associated with myocardial hypertrophy (experimental study). *Arterial'naya gipertenziya (Saint-Petersburg)* 2014;20(6):522–530 (In Russ.)
27. Hutchinson K, Healy M, Crowley V et al. Verification of Abbott 25-OH-vitamin D assay on the architect system. *Pract Lab Med* 2017;7:27–35. doi: 10.1016/j.plabm.2017.01.001
28. Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1247–1253. doi: 10.1681/ASN.2010060616
29. Sato M, Muragaki Y, Saika S et al. Targeted disruption of TGF- β 1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J Clin Invest* 2003;112:1486–1494. doi: 10.1172/JCI19270
30. Rampanelli E, Rouschop K, Teske GJ et al. CD44v3-v10 reduces the profibrotic effects of TGF- β 1 and attenuates tubular injury in the early stage of chronic obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F1445–F1454. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2013
31. Yoon HE, Yang CW. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy. *Korean J Intern Med* 2009;24:81–92. doi: 10.3904/kjim.2009.24.2.81
32. Sun Y, Zhou G, Gui T et al. Elevated serum 1,25(OH) $_2$ -vitamin D3 level attenuates renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in kl/kl mice. *Sci Rep* 2014;4:6563. doi: 10.1038/srep06563
33. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12):3382–3393
34. Arfian N, Budiharjo S, Sekar Kencana SM et al. Reduces Myofibroblast Formation and Collagen 1 Expression Through Upregulating eNOS Expression in Kidney Fibrosis Model in Mice. doi: 10.1109/BIOMIC.2018.8610552
35. Mawer EB, Taylor CM, Backhouse J et al. Failure of formation of 1,25-dihydroxycholecalciferol in chronic renal insufficiency. *Lancet* 1973;1:626–628. doi: 10.1016/s0140-6736(73)92197-1
36. Satomura K, Seino Y, Yamaoka K et al. Renal 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase in patients with renal disease. *Kidney Int* 1988;34:712–716. doi: 10.1038/ki.1988.237
37. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int* 2008;74:1343–1353. doi: 10.1038/ki.2008.453
38. Akiyoshi-Shibata M, Sakaki T, Ohyama Y et al. Further oxidation of hydroxycalcidiol by calcidiol 24-hydroxylase. A study with the mature enzyme expressed in *Escherichia coli*. *Eur J Biochem* 1994;224:335–343. doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.00335.x
39. Beckman MJ, Tadikonda P, Werner E et al. Human 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase, a multicatalytic enzyme. *Biochemistry* 1996;35:8465–8472. doi: 10.1021/bi960658i

droxyvitamin D3-24-hydroxylase, a multicatalytic enzyme. *Biochemistry* 1996;35:8465–8472. doi: 10.1021/bi960658i

40. St-Arnaud R, Arabian A, Travers R et al. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 2000;141:2658–2666. doi: 10.1210/endo.141.7.7579

41. Masuda S, Byford V, Arabian A et al. Altered pharmacokinetics of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in the blood and tissues of the 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (Cyp24a1) null mouse. *Endocrinology* 2005;146:825–834. doi: 10.1210/en.2004-1116

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

Сведения об авторах:

Богданова Евдокия Олеговна, 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 биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.ru

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@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. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

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. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Проф. Каюков Иван Глебович, 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, руководитель лаборатории клинической физиологии почек. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Проф. Добронравов Владимир Александрович, 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, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии по научной работе. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

About the authors:

Evdokia O. Bogdanova, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher

Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.ru

Olga V. Galkina, PhD in Biology

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Irina M. Zubina, PhD in Biology

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice-Director. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Поступила в редакцию: 23.08.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 23.08.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

© Коллектив авторов, 2019

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-108-109

МАЙЯ СЕРГЕЕВНА ИГНАТОВА

MAYA SERGEEVNA IGNATOVA

Для цитирования: Майя Сергеевна Игнатова. *Нефрология* 2019;23(6):108-109. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-108-109

For citation: Maya Sergeevna Ignatova. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):108-109. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-108-109

18 августа 2019 г. на 90-м году жизни скоропостижно скончалась Майя Сергеевна Игнатова, выдающийся ученый, талантливый врач и наш бессменный учитель.

Майя Сергеевна родилась в 1929 г. в Ростове-на-Дону в семье врача. После окончания Львовского медицинского института она проходила ординатуру и аспирантуру по педиатрии в Московском ЦИУВ (1953–1959), где с успехом защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Активность неспецифической антигиалуронидазы при ревматизме у детей». С 1961 г. Майя Сергеевна работала на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством акад. Г.Н. Сперанского, сначала ассистентом клиники старшего возраста, затем – доцентом. В 1968 г. ею была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Патогенетические основы терапии гломеруло-нефрита у детей». С 1970 г. жизнь и работа Майи Сергеевны связана с МНИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РСФСР и возглавляемым ею отделом нефрологии. При активном участии Майи Сергеевны в отечественную педиатрическую нефрологию было внедрено морфобиоптическое исследование почек, включающее методы иммуногистохимии и электронной микроскопии. Вместе с проф. Ю.Е. Вельтищевым Майя Сергеевна положила начало изучению врожденных и наследственных болезней почек, результатом которого было появление первой в мире монографии «Врожденные и наследственные болезни почек у детей» (1978). Любознательность, гибкость ума, способность выслушивать альтернативную точку зрения всегда были особенностью Майи Сергеевны. Удивительная способность Майи Сергеевны выделять перспек-



тивные направления исследований и успешно развивать их привела к внедрению в педиатрическую отечественную нефрологию новых методов терапии, включая использование цитостатиков и афферентных методов лечения у больных с гломерулонефритом.

Майя Сергеевна является автором более 600 научных работ, в том числе широко известных монографий по нефрологии. Многие нефрологи и врачи других специальностей в СССР, России и других странах учились детской нефрологии по ее научным трудам и книгам. Профессор, заслуженный деятель науки РФ Майя Сергеевна Игнатова активно популяризировала новейшие медицинские знания, проводя циклы усовершенствования по детской нефрологии во всех концах страны (Архангельск, Калуга, Ижевск, Иркутск, Пермь, Сочи и т.д.), а также в Казахстане, Грузии, Азербайджане. Ее лекции по нефрологии с

интересом слушали в Польше, Венгрии, Великобритании, Индии, США, Перу и других странах. Многие видные деятели современной нефрологии считают себя учениками и последователями Майи Сергеевны. Под ее руководством были защищены более 10 докторских и 20 кандидатских диссертаций, неocenим ее вклад в рецензирование научных трудов. Она являлась членом редколлегии и редакционных советов ряда отечественных и зарубежных журналов.

В 1967 г. вместе с Ю.Е. Вельтищевым и М.П. Матвеевым М.С. Игнатова стояла у истоков зарождения Европейской Ассоциации педиатров-нефрологов, включающей в себя на тот момент 40 представителей из 20 стран Европы. В последующие годы Майя Сергеевна принимала активное участие в работе консультативных советов международных нефрологических обществ, а также была членом президиума Правления Всесоюзного общества нефрологов. В 1997 г. вместе с единомышленниками она основала Российское общество педиатров-нефрологов «Творческое Объеди-

нение детских нефрологов», долгое время являясь его президентом.

До последнего времени М.С. Игнатова продолжала научную и консультативную работу в родном отделе, помогала молодым ученым и ученикам. Последние 5 лет практически ежегодно выходили ее научные труды – монографии и руководства для врачей. Широкую известность получила одна из последних ее книг – «Наследственные болезни органов мочевой системы у детей». Майя Сергеевна стала одним из первых лауреатов Премии по педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева (2015).

Коллектив института, отдела наследственных и приобретенных болезней почек, многочисленные ученики и соратники, все, кто знал Майю Сергеевну, скорбят о её неожиданной кончине, выражают соболезнование родным и близким в связи с горькой утратой.

Поступила в редакцию: 27.08.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 27.08.2019

Accepted for publication: 06.11.2019

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 23 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2019 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Дейдра Крю, Амину Белло, Гамаль Саади. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи. №2, с. 9.

2. Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Савицкая Л.Н. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва. №1, с. 9.

3. Иванов Д.О., Савенкова Н.Д. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология. №5, с. 9.

4. *Комментарий редакции:* Д.Д. Иванов, А.И. Гоженко, Л.Н. Савицкая. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва. №1, с. 15.

5. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., Добронравов В.А., Храброва М.С., Захарова Е.В., Никитин Е.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Рамеев В.В., Батюшин М.М., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Пирогова О.В., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клонориентированной терапии. №6, с. 9.

6. Смирнов А.В., Наточин Ю.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая. №4, с. 9.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

7. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. №3, с. 21.

8. Бегляров Рауф Орудж оглу. Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом. №5, с. 65.

9. Вагазин А.В., Артемов Д.В., Зулькарнаев А.Б. Профилактика и лечение синдрома ишемии-реперфузии. №2, с. 41.

10. Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Хроническая болезнь почек у детей. №5, с. 29.

11. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В. Постконтрастное острое повреждение почек. Обновленные рекомендации Комитета по безопасности контрастных средств Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2018. Часть 1. №3, с. 10.

12. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. №5, с. 47.

13. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., Салова О.А. Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: распространен-

ность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. №1, с. 37.

14. Лебедева Е.Н., Вялкова А.А., Афонина С.Н., Чеснокова С.А. Дислипидемия как патогенетический фактор прогрессирования хронической болезни почек. №5, с. 56.

15. Лиознов Д.А., Дунаева Н.В., Чунг Н.Х., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы. №4, с. 36.

16. Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Панина И.Ю., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение второе. №1, с. 18.

17. Минеев В.Н., Пфейфер А.А. Эктопические ренальные «обонятельные» рецепторы. №1, с. 32.

18. Минту П. Турахия, Петер Дж. Бланкештин, Хуан-Хесус Карреро, Катерин М. Клазе, Райат Део, Чарльз А. Герцог, Скотт Е. Каснер, Род С. Пассам, Роберто Пекуа-Фийо, Холгер Райнеке, Гаутам Р. Шрофф, Войцех Зареба, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкельмайер, Кристоф Ваннер. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. №2, с. 18.

19. Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. №2, с. 49.

20. Савенкова Н.Д., Чахалян М.И. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей (обзор литературы). №5, с. 17.

21. Санджив Сети, Фернандо К. Фервенца. Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита. №4, с. 27.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

22. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Течение аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. №5, с. 77.

23. Баширова З.Р. Клинико-прогностическое значение факторов протеолиза у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. №2, с. 91.

24. Бондаренко Н.Б., Батюшин М.М., Гасанов М.З., Сарвилина И.В., Голубева О.В. Убиквитин-независимая внутриклеточная деградация белка у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии. №1, с. 73.

25. Борисов Е.Н., Иваницкий Л.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Павликова Е.П., Камалов А.А. Взаимосвязь аллельных вариантов генов си-

стемы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. №2, с. 77.

26. Васильева И.А., Голубев Р.В., Васильев А.Н., Смирнов А.В. Качество жизни больных с сахарным диабетом, находящихся на лечении гемодиализом. №4, с. 80.

27. Вишневский К.А., Фролова Е.В., Домашенко О.М., Прошина Т.В., Макарова О.В., Румянцев А.Ш., Земченков А.Ю. Скрининг-диагностика болезни Фабри среди пациентов с хронической болезнью почек в Северо-Западном регионе России. №1, с. 51.

28. Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Абрамова И.М., Нечаева Е.В., Галкина О.В., Белякова Л.А. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек. №1, с. 60.

29. Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Анпилова А.О., Богданова Е.О., Левыкина Е.Н., Кучер А.Г. Оценка эффективности использования биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме (пилотное исследование). №6, с. 61.

30. Гасанов М.З., Батюшин М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом. №3, с. 65.

31. Добронравов В.А., Карунная А.В., Казимирчик А.В., Смирнов А.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы. №6, с. 29.

32. Добронравов В.А., Мужецкая Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. №6, с. 45.

33. Козыро И.А., Сукало А.В. Иммуноглобулин М (IgM)-нефропатия у детей: клинико-иммунопатологические, морфологические особенности. №5, с. 71.

34. Крутько Д.М., Мазуренко С.О., Старосельский К.Г., Ермолаева Л.Г. Влияние нутриционного статуса на прогноз пациентов, получающих лечение гемодиализом. №4, с. 59.

35. Кузярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М., Голубева О.В. Миостатин при белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. №3, с. 36.

36. Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. №3, с. 49.

37. Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н., Рамеев В.В., Андросова Т.В., Варшавский В.В., Когарко И.Н., Рошупкина С.В. Значимость выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля. №2, с. 82.

38. Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В., Мокаева М.К., Нагацуева А.Л., Махиева А.Т. Оценка влияния нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на течение хронической болезни почек у де-

тей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. №3, с. 59.

39. Минеев В.Н., Вторникова Н.И. Порог чувствительности к вкусовым рецепторам глутамата натрия («умами вкус») и скорость клубочковой фильтрации при бронхиальной астме. №4, с. 53.

40. Настаушева Т.Л., Боева Е.Е., Звягина Т.Г., Кулакова Е.Н., Настаушева Н.С., Волосовец Г.Г. Влияние терапии преднизолоном на физическое развитие детей с нефротическим синдромом. №5, с. 88.

41. Прометная Г.А., Батюшин М.М., Бондаренко Н.Б. Взаимосвязь показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка с композиционным составом тела у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе: результаты когортного исследования. №3, с. 29.

42. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии пероральным парикальцитолом пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом. №1, с. 67.

43. 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. №4, с. 65.

44. Слободян Е.И., Каладзе Н.Н., Говдалюк А.Л. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения на уровень β 2-микроглобулина сыворотки крови и мочи у детей, больных хроническим пиелонефритом. №3, с. 70.

45. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. №3, с. 42.

46. Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. №1, с. 45.

47. 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. №4, с. 73.

48. Цед А.Н., Смирнов А.В., Дулаев А.К., Румянцев А.Ш., Ананьев А.Н. Патологические повреждения костей и суставов у больных на программном гемодиализе в Санкт-Петербурге. №6, с. 73.

49. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Горбань Е.Г., Костоева З.А. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы. №3, с. 54.

50. 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. №4, с. 47.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

51. Богданова Е.О., Береснева О.Н., Зубина И.М., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Галкина О.В., Каю-

ков И.Г., Добронравов В.А. Ингибиторы канонического сигнального пути WNT и нарушение обмена неорганического фосфата при экспериментальной дисфункции почек. №6, с. 83.

52. Богданова Е.О., Иванова Г.Т., Галкина О.В., Зубина И.М., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Уровень 25-гидроксивитамина D в циркуляции ассоциирован с выраженностью фиброза почки (экспериментальное исследование). №6, с. 100.

53. Жариков А.Ю., Баландович Б.А., Щекочиных Р.О., Жарикова Г.В. Функция почек в условиях экспериментального сахарного диабета. №1, с. 79.

54. Иванова Г.Т., Лобов Г.И., Береснева О.Н., Парастаева М.М. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. №4, с. 88.

55. Каюков И.Г., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Куликов А.Н., Кучер А.Г., Карал-Оглы Д.Д., Орлов С.В. Протеины соли противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. №6, с. 92.

56. Соколова И.Б., Иванова Г.Т., Лобов Г.И. NO-зависимый механизм вазодилатации в пиальных артериях нефрэктомированных крыс. №5, с. 96.

V. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

57. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. №4, с. 96.

58. Неворотин А.И., Авсиевич А.И., Суханов И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 2. №5, с. 116.

59. Неворотин А.И., Авсиевич А.И., Суханов И.М. Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 1. №4, с. 119.

60. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии ANCA-ассоциированных ренальных васкулитов у детей и подростков. №5, с. 107.

61. Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. №4, с. 112.

62. Фридл К., Цитт Э. Место этелкальцетида в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом: обзор текущих данных. №1, с. 84.

VI. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

63. Аксенова М.Е., Генералова Г.А., Хачатрян Л.А. Тромботическая микроангиопатия и острый лимфобластный лейкоз: редкое сочетание или патогенетически связанные состояния? №5, с. 102.

64. Дзгоева Ф.У., Козловская Н.Л., Бестаева Т.Л., Кучиева А.М., Бекузарова Г.Г. Комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия или сепсис с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови – что первично? №3, с. 78

65. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Енгибарян М.М., Микуляк М.С., Беспалова А.В., Бондаренко Т.В. Особенности ведения беременности у пациентки с хронической болезнью почек 4 стадии. №2, с. 109.

66. Папиж С.В., Пирузиева О.Р. Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF1 β)–ассоциированное заболевание. Клиника, диагностика, лечение (литературный обзор и клиническое наблюдение). №2, с. 100.

VII. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

67. Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т., Петкова-Валькова Д. Белок Тамма–Хорсфалла: личности, представленные эпонимом. №2, с. 117.

VIII. ЮБИЛЕИ

68. Профессор Александр Николаевич Шишкин (к 70-летию со дня рождения). №5, с. 122.

IX. НЕКРОЛОГ

69. Майя Сергеевна Игнатова. №6, с. 108.

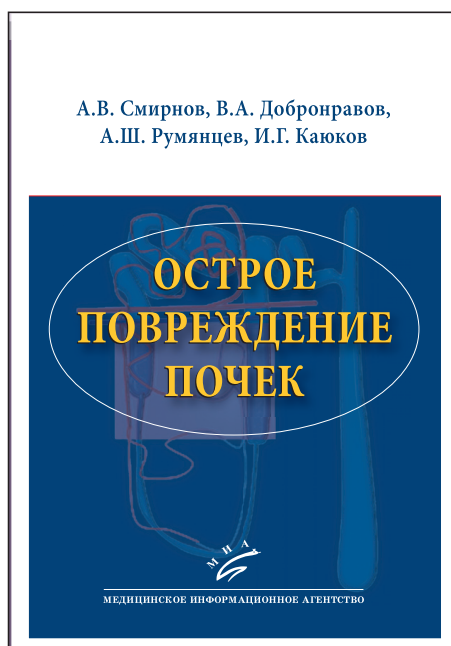
X. УКАЗАТЕЛИ

70. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 23 журнала «Нефрология» в 2019 г. №6, с. 110.

71. Именной указатель (ссылки даны на порядковый указатель). №6, с. 113.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на порядковый указатель)

- Абрамова И.М. 28
 Авсиевич А.И. 58, 59
 Агранович Н.В. 7
 Акименко В. 16
 Аксенова М.Е. 63
 Алботова Л.В. 7
 Амину Белло 1
 Ананьев А.Н. 48
 Андреева Э.Ф. 22
 Андросова Т.В. 37
 Анпилова А.О. 29
 Антонова Т.В. 15
 Артемов Д.В. 9
 Афанасьев Б.В. 5
 Афонина С.Н. 14
- Баландович Б.А.** 53
 Батюшин М.М. 5, 24, 30, 35, 41
 Баширова З.Р. 23
 Бегляров Рауф Орудж оглу 8
 Беженарь В.Ф. 46
 Бекузарова Г.Г. 64
 Белякова Л.А. 28
 Береснева О.Н. 51, 52, 54, 55
 Беспалова А.В. 65
 Бестаева Т.Л. 64
 Бижева Д.В. 38
 Бирюкова Л.С. 5
 Бобкова И.Н. 5
 Богданова Е.О. 29, 51, 52
 Боева Е.Е. 40
 Бондаренко Н.Б. 24, 41
 Бондаренко Т.В. 65
 Борисов Е.Н. 25
- Варшавский В.В.** 37
 Васильев А.Н. 26
 Васильева Г.В. 50
 Васильева И.А. 26
 Ватазин А.В. 9
 Вишневский К.А. 27
 Войцех Зареба 18
 Волкова А.Р. 28
 Волосовец Г.Г. 40
 Вольфганг К. Винкельмайер 18
 Воробьев Е.А. 29
 Вторникова Н.И. 39
 Вялкова А.А. 10, 14
- Галкина О.В.** 28, 29, 51, 52, 61
 Галунска Б.Т. 67
 Гамаль Саади 1
 Гасанов М.З. 24, 30, 35
 Гаутам Р. Шрофф 18
 Генералова Г.А. 63
 Говдалюк А.Л. 44
 Гоженко А.И. 2, 4
 Голодова А.О. 50
 Голубев Р.В. 26
 Голубева О.В. 24, 35
- Горбань Е.Г. 49
 Горчакова О.В. 15
- Дарская Е.И. 5
 Дейдра Крю 1
 Демьянова К.А. 65
 Деревянченко М.В. 45
 Дзгоева Ф.У. 11, 64
 Добронравов В.А. 5, 31, 32, 51, 52
 Домашенко О.М. 27
 Дулаев А.К. 48
 Дунаева Н.В. 15
 Дыгун О.Д. 28
 Дэвид К. Вилер 18
- Егорова М.В.** 47
 Енгибарян М.М. 65
 Ермолаева Л.Г. 34
- Жариков А.Ю.** 53
 Жарикова Г.В. 53
 Жежа В.В. 13
- Захарова Е.В.** 5
 Зверев Я.Ф. 57
 Звягина Т.Г. 40
 Земченков А.Ю. 27
 Земченков Г.А. 19
 Зорин И.В. 10
 Зубина И.М. 29, 51, 52
 Зилькарнаев А.Б. 9
- Иваницкий Л.В.** 25
 Иванов Д.Д. 2, 4
 Иванов Д.О. 3
 Иванова Г.Т. 51, 52, 54, 55, 56
 Игнатова М.С. (о ней) 69
 Инарокова А.М. 38
 Исканова Г.Х. 12
 Исраилова Н.А. 12
- Казимирчик А.В.** 31
 Каладзе Н.Н. 44
 Камалов А.А. 25
 Карал-Оглы Д.Д. 55
 Каримджанов И.А. 12
 Карунная А.В. 31
 Катерин М. Клазе 58
 Каюков И.Г. 51, 52, 55
 Квиткова Л.В. 47
 Классова А.Т. 7
 Князева А.И. 50
 Когарко И.Н. 37
 Козловская Л.В. 5
 Козловская Н.Л. 64, 65
 Козыро И.А. 33
 Коротчаева Ю.В. 65
 Костоева З.А. 36, 49
 Кочоян З.Ш. 32
 Краснова Т.Н. 25
- Кристоф Ваннер 18
 Крутько Д.М. 34
 Кузьмин О.Б. 13
 Кузярова А.С. 35
 Кулакова Е.Н. 40
 Кулибаба Т.Г. 43
 Куликов А.Н. 55
 Кучер А.Г. 29, 55
 Кучиева А.М. 64
- Ландарь Л.Н. 13
 Лебедева Е.Н. 14
 Левыкина Е.Н. 29
 Летифов Г.М. 36, 49
 Лин Д.И. 32
 Лиознов Д.А. 15
 Лобов Г.И. 54, 56
 Лукичев Б.Г. 16
 Лысенко Л.В. 37
- Мазуренко С.О.** 34
 Майкл Чеунг 18
 Макарова О.В. 27
 Мамбетова А.М. 38
 Махиева А.Т. 38
 Менделеева Л.П. 5
 Микуляк М.С. 65
 Минеев В.Н. 17, 39
 Минту П. Турахия 18
 Моисеев И.С. 5
 Мокаева М.К. 38
 Мрыхин Н.Н. 37
 Мужецкая Т.О. 32
- Нагацуева А.Л.** 38
 Настаушева Н.С. 40
 Настаушева Т.Л. 40
 Наточин Ю.В. 6
 Неворотин А.И. 58, 59
 Нечаева Е.В. 28
 Никитин Е.А. 5
 Новикова В.П. 61
- Орлов С.В.** 55
- Павликова Е.П.** 25
 Панина И.Ю. 16
 Папиж С.В. 66
 Парастаева М.М. 51, 52, 54, 55
 Паскалев Д.Н. 67
 Петер Дж. Бланкештин 18
 Петкова-Валькова Д. 67
 Пилипович Л.А. 7
 Пирогова О.В. 5
 Пирузиева О.Р. 66
 Плотникова С.В. 10
 Поддубная И.В. 5
 Прокопьева Н.Э. 61
 Прометная Г.А. 41
 Прошина Т.В. 27
- Пфайфер А.А. 17
- Райат Део** 18
 Рамеев В.В. 5, 37
 Ремизов О.В. 11
 Роберто Пекуа-Фийо 18
 Род С. Пассам 18
 Рошупкина С.В. 37
 Рудакова А.В. 42
 Румянцев А.Ш. 16, 19, 27, 43, 48
 Рыкунова А.Я. 57
- Сабодаш А.Б.** 19
 Савенкова Н.Д. 3, 20, 22, 60
 Савицкая Л.Н. 2, 4
 Салова О.А. 13
 Самоходская Л.М. 25
 Санджив Сети 21
 Сарвилина И.В. 24
 Скотт Е. Каснер 18
 Слепых Л.А. 43
 Слободян Е.И. 44
 Смакотина С.А. 47
 Смирнов А.В. 5, 6, 26, 31, 46, 48
 Смирнова Н.Н. 61
 Соколова И.Б. 56
 Соловьева О.М. 43
 Старосельский К.Г. 34
 Стаценко М.Е. 45
 Сукало А.В. 33
 Суханов И.М. 58, 59
- Темирбулатов Р.Р.** 46
- Фернандо К. Фервенца** 21
 Фомина Н.В. 47
 Фридл К. 62
 Фролова Е.В. 27
- Хачатрян Л.А.** 63
 Холгер Райнеке 18
 Храброва М.С. 5
 Хуан-Хесус Карреро 18
 Худякова Н.В. 43
- Цед А.Н.** 48
 Цитт Э. 62
- Чарльз А. Герцог** 18
 Чахалия М.И. 20
 Чеботарева Н.В. 37
 Чеботарева Ю.Ю. 36, 49
 Чеснокова С.А. 10, 14
 Чунг Н.Х. 15
- Шабалова Н.Н.** 38
 Шевелева М.А. 43
 Шишкин А.Н. (о нем) 68
 Шишкин А.Н. 50
 Шекочихина Р.О. 53



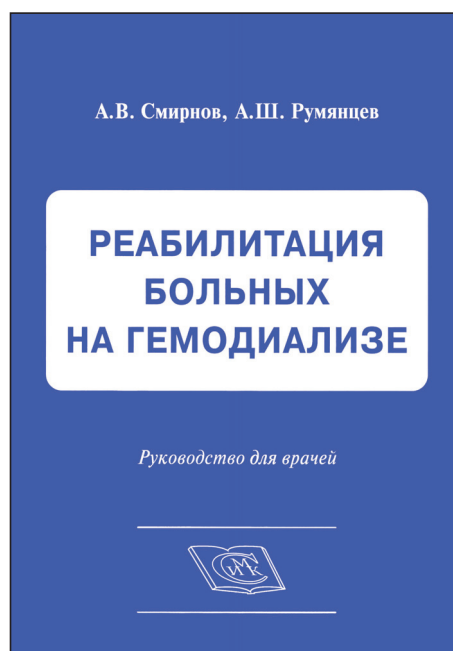
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)	305
5.1. Профилактика ОПП	305
5.2. Лечение преренального ОПП	320
5.3. Лечение ренального ОПП	329
5.4. Лечение постренального ОПП	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
Литература	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей	368
Литература	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев)	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3. Профилактика сепсиса	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе	379
Литература	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев)	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни	388
Литература	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1. Терминология и определения	393
6.4.2. Этиопатогенез	394
6.4.3. Эпидемиология	395
6.4.4. Клиника и диагностика	396
6.4.5. Профилактика и лечение	397
6.4.6. Заключение	411
Литература	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков)	415
Литература	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова)	430
Литература	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
Литература	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редакционной коллегии. 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-го кегля через 2 интервала с полями 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 подписями 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:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. 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. 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 (материал 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 других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

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 всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Обьединение 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 публи-

кации, 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 методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных

медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого 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 список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны

быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). 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 с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

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.) doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9-21. 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.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

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