

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРОТЕИНУРИЯ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
Proteinuria in nephrotic syndrome

УРОМОДУЛИН И ПОЧКИ
Uromodulin and kidneys

ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС
ПРИ ВОЛЧАНОЧНОМ НЕФРИТЕ
Oxidative status in lupus nephritis

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН У ДЕТЕЙ
Phosphorus-calcium metabolism in children

ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА
Hemodialysis problems

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК
Acute kidney disease

ЮБИЛЕИ
Anniversaries

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

1

2020 ТОМ 24
VOL. 24

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)

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. Natchin, 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 • 2020

Volume 24 • № 1 • 2020

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ
ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 01.12.2018 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, М.М. Батюшин (Ростов-на-Дону, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России), И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Ватазин (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.Г. Гадаев (Ташкент, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор, А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор, В. М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Я.Ф. Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор, И.Г. Каюков (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор, С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии), М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор (Волгоград), А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, академик НАН Беларуси, А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

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 – П3973.

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 16.12.2019. Подписан в печать 27.01.2020.
Формат бумаги 60х90¹/₈. 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, 2020

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. акад. 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. Есян

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://1spbgtu.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

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЗВЕРЕВ Я.Ф., РЫКУНОВА А.Я.
Некоторые причины развития протеинурии
при нефротическом синдроме

ХАСУН М., ОРЛОВА С.А., КАЮКОВ И.Г., ГАЛКИНА О.В.,
БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., КУЧЕР А.Г.,
МОСИНА Н.В.
Уромодулин и почки

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

СМИРНОВА Е.В., ПРОСКУРНИНА Е.В., КРАСНОВА Т.Н.
Особенности оксидативного статуса у больных
волчаночным нефритом

ЛОБАНОВ Ю.Ф., ЛАТЫШЕВ Д.Ю., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ТЕКУТЬЕВА Н.А., МИХЕЕВА Н.М.
Особенности фосфорно-кальциевого обмена
у детей с нейрогенными расстройствами
мочеиспускания

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ФИЛИНЮК П.Ю.,
КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю., ПАНИНА И.Ю.
Скрининг инсулинорезистентности у больных
на гемодиализе

ЛАВРИЩЕВА Ю.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЗАХАРОВ М.В.,
КУЛАЕВА Н.Н., СОМОВА В.М.
Саркопения – актуальная проблема при хронической
болезни почек 5д стадии

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ**

СМИРНОВ А.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Острое повреждение почек. Часть I

REVIEWS AND LECTURES

9 ZVEREV Ya.F., RYKUNOVA A.Ya.
Several reasons for the development of proteinuria
in nephrotic syndrome

22 KHASUN M., ORLOVA S.A., KAYUKOV I.G.,
GALKINA O.V., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M.,
KUCHER A.G., MOSINA N.V.
Uromodulin and kidneys

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

39 SMIRNOVA E.V., PROSKURNINA E.V., KRASNOVA T.N.
Features of the oxidative status in patients
with lupus nephritis

45 LOBANOV Yu.F., LATYSHEV D.Y., ZVEREV Ya.F.,
TEKUTEVA N.A., MIKHEEVA N.M.
Features of phosphorus-calcium metabolism in children
with neurogenic disorders of urination

51 RUMYANTSEV A.Sh., FILINYUK P.Yu.,
KOROSTELEVA N.Yu., PANINA I.Yu.
Screening of insulin resistance in patients with
hemodialysis

60 LAVRISHCHEVA I.V., RUMYANTSEV A.Sh.,
ZAKHAROV M.V., KULAeva N.N., SOMOVA V.M.
Sarcopenia is an actual problem in chronic kidney
disease of the 5d stage

**PROGRAM ON CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION
ON NEPHROLOGY**

67 SMIRNOV A.V., RUMYANTSEV A.Sh.
Acute kidney disease. Part I

НЕВОРОТИН А.И., АВСИЕВИЧ И.В., СУХАНОВ И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 3	96	NEVOROTIN A.I., AWSIEWITSCH I.V., SUKCHANOV I.M. Publication of a scientific article in for an english-language journal. Part 3
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
Профессор Ванчакова Нина Павловна (к юбилею)	103	Professor Vanchakova Nina Pavlovna (To the anniversary)
САВЕНКОВА Н.Д. Профессор Александра Антоновна Валентинович (к 110-летию со дня рождения)	105	SAVENKOVA N.D. Professor Alexandra Antonovna Valentinovich (To the 110th anniversary of birth)
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	112	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2020
УДК 616.633.96-02 : 616.61-008.6

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21

Я.Ф. Зверев¹, А.Я. Рыкунова²

НЕКОТОРЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПРОТЕИНУРИИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

¹Кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия; ²кафедра криминалистики, Барнаульский юридический институт, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре рассматриваются некоторые причины возникновения протеинурии при нефротическом синдроме, обусловленные внепочечными механизмами. Отмечены идентифицированные в последние годы аутоантитела, участвующие в нарушении селективной проницаемости фильтрационного барьера при мембранозной нефропатии. Анализируется прямая связь между уровнем гипергликемии и протеинурией при диабетической нефропатии. Подчеркивается роль в развитии этого заболевания активных форм кислорода, конечных продуктов гликирования, ангиотензина II, трансформирующего фактора роста β -1, эпителиально-мезенхимальной трансформации подоцитов, Rho ГТФаз, внутриклеточного сигнального пути mTOR, Wnt/ β -катенин сигнального каскада. Особое внимание уделено проблеме поиска и идентификации циркулирующих факторов проницаемости в патогенезе идиопатического нефротического синдрома при болезни минимальных изменений и фокально-сегментарном гломерулосклерозе: фактор сосудистой проницаемости (VPF), вазодилататор-стимулированный фосфопротеин (VASP), гемопексин (Hpx), растворимый активатор рецептора плазминогена уриказного типа (suPAR), кардиотропиноподобный цитокин-1 (CLCF-1) и анти-CD40 антитела. Отмечено, что роль таких факторов сегодня не подвергается сомнению, однако с позиций доказательной медицины эта роль нуждается в серьезном подтверждении в соответствии со специально сформулированными критериями.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, диабетическая нефропатия, идиопатический нефротический синдром, циркулирующие факторы проницаемости

Ya.F. Zverev¹, A.Ya. Rykunova²

SEVERAL REASONS FOR THE DEVELOPMENT OF PROTEINURIA IN NEPHROTIC SYNDROME

¹Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ²Department of Criminology, Barnaul Law Institute, Barnaul, Russia

ABSTRACT

The review discusses some of the causes of proteinuria in nephrotic syndrome due to extrarenal mechanisms. Autoantibodies identified in recent years are involved in the violation of the selective permeability of the filtration barrier in membranous nephropathy. The direct relationship between the level of hyperglycemia and proteinuria in diabetic nephropathy is analyzed. The role of reactive oxygen species, end products of glycation, angiotensin II, transforming growth factor β -1, epithelial-mesenchymal transformation of podocytes, Rho GTPases, intracellular signaling pathway mTOR, Wnt/ β -catenin signaling cascade is emphasized. Particular attention is paid to the problem of searching and identifying circulating permeability factors in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in patients with minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis: vascular permeability factor (VPF), vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP), soluble hemopexin (Hpx) receptor-receptor type (suPAR), cardiotropin-like cytokine-1 (CLCF-1) and anti-CD40 antibodies. It is noted that the role of such factors is not in doubt today, however, from the standpoint of evidence-based medicine, this role needs serious confirmation by specially formulated criteria.

Keywords: membranous nephropathy, diabetic nephropathy, idiopathic nephrotic syndrome, circulating permeability factors

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме. *Нефрология* 2019; 24(1):9-21. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21

For citation: Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Several reasons for the development of proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):9-21. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21

*Зверев Я.Ф. Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет. Тел.: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

* Zverev Y.F. Russia, 656038, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University. Phone: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Иммунологические механизмы в основе протеинурии при мембранозной нефропатии

Заболевание представляет собой яркий пример возникновения протеинурии (ПУ) в результате иммунокомплексного поражения почечных клубочков. Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной НС у взрослых. Подробности эволюции взглядов на механизмы развития МН и современное проникновение в особенности патогенеза заболевания представлены в недавних исчерпывающих обзорах исследователей под руководством И.Н. Бобковой [1, 2]. Здесь лишь отметим длительно продолжавшиеся поиски аутоантигенов у человека, к которым образуются аутоантитела (в основном IgG4), в результате чего запускается механизм формирования иммунного комплекса с активацией комплекса (МАК), что обуславливает отложение субэпителиальных депозитов в клубочках. Это приводит к сублетальному повреждению подоцитов за счет стимулирования образования активных форм кислорода и протеиназ, повышающих проницаемость мембран, активирования стресса эндоплазматического ретикулума и апоптоза, повреждения актинового цитоскелета и щелевидной дивфрагмы (ЩД) почечных клубочков. Все это обуславливает повышение проницаемости клубочкового фильтрационного барьера (КФБ) и возникновение массивной ПУ [1].

Основная проблема заключалась в длительном и на первых этапах безуспешном поиске аутоантигенов, запускающих описанную иммунную реакцию. Эти поиски длились около 50 лет и лишь в начале XXI века увенчались успехом. В 2002 году французским исследователям под руководством Pierre Ronco удалось идентифицировать первый подоцитарный антиген, вызывающий редкий неонатальный вариант МН у человека [3]. Этим антигеном оказалась нейтральная эндопептидаза подоцитов (NEP), генетически отсутствовавшая у матери. В результате образовавшиеся у матери антитела к NEP отца во время последнего триместра беременности с помощью плацентарного трансфера вызвали МН у плода. Выяснилось, что причиной отсутствия NEP у матери являются мутации гена MME, кодирующего NEP [4].

В 2009 году был идентифицирован первый антиген, ответственный за развитие МН у взрослых. Им оказался PLA2R, рецептор фосфолипазы A₂ М-типа [5]. Эта публикация, по мнению многих, стала важной вехой в истории изучения

МН, поскольку представила неопровержимые доказательства аутоиммунного происхождения заболевания [6]. А вскоре у больных с МН были обнаружены циркулирующие и фиксированные в субэпителиальных депозитах анти-PLA2R антитела, принадлежащие к подклассу IgG4 [1]. И наконец, в 2014 году был описан другой мембран-ассоциированный белок, являющийся подоцитарным антигеном – домен тромбоспондина I типа, содержащий 7A (THSD7A). Выявленные вскоре у больных с МН антитела к THSD7A вызывали при введении мышам типичное поражение клубочков почки [7, 8].

Сегодня установлено, что антитела к PLA2R выявляются у 52–78% пациентов с МН, антитела к THSD7A – у значительно меньшего числа больных, составляющих 2–5%. Изредка встречаются лица, у которых выявлены оба отмеченных аутоантитела [9]. Клиническую значимость может иметь факт значительно более частой ассоциации антител к THSD7A со злокачественными новообразованиями [10,11]. При этом установлено, что 20% THSD7A-позитивных пациентов давали малигнизацию, выявляемую в течение 3 мес [11, 12].

Отдельно отметим, что сегодня примерно у 10% пациентов с МН не удается выявить описанных выше антител, что, по-видимому, открывает пути для обнаружения антител к еще не идентифицированным новым антигенам подоцитов [9].

Связь гипергликемии и протеинурии при диабетической нефропатии

Давно известно, что альбуминурия (АУ), а затем и выраженная ПУ являются одним из основных проявлений диабетической нефропатии (ДН). При этом нарушение проницаемости КФБ возникает как прямое следствие гипергликемии. Повышение содержания глюкозы в крови обуславливает индукцию множества факторов, обеспечивающих в конечном счете повреждение клубочков, развитие гломерулосклероза и почечной недостаточности. Увеличение содержания глюкозы приводит к стимуляции альтернативных метаболических изменений, включая активацию полиолового, гексозаминового и миоинозитольного путей. В результате повышается образование продвинутых конечных продуктов гликирования (КПП), активация протеинкиназы С (PKC) и, наконец, увеличение образования ряда провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) в основном за счет активации процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях. Кроме того, источником АФК является НАДФН-оксидазная

система, стимуляцию которой в диабетических почках в значительной степени осуществляет активация локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) за счет возбуждения ангиотензином II (АП II) своих рецепторов [13,14]. Накопившиеся АФК, КПП, активированная РАС стимулируют разнообразные внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к изменению экспрессии целого ряда генов и клеточной дисфункции. Это и приводит к возникновению ДН с последующим развитием терминальной почечной недостаточности (тПН).

В последние годы выяснено, что в результате упомянутых событий теряется интегративность КФБ вследствие экспансии мезангиального матрикса, возникновения дефектов в ЩД, утолщения ГБМ, нарушений взаимоотношений между клубочковым эндотелием и другими слоями КФБ, но главным образом наблюдается повреждение структуры и функции подоцитов [15]. Установлено, что в основе ПУ лежит повреждение подоцитов, их гипертрофия, отслойка от гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), апоптоз, а также эпителиально-мезенхимальная трансформация [16–18]. При этом удалось выяснить, что повреждение подоцитов в значительной степени связано с нарушением стабильности нефрина, что обуславливает потерю пластичности цитоскелета и увеличение проницаемости КФБ. Недавно показано, что в условиях высокой концентрации глюкозы повышается экспрессия гистон деацетилазы 4 (HDAC4), вызывающей гипометиляцию гена нефрина. В результате этого дефектный нефрин становится мишенью для убиквитирования и последующей деградации с помощью протеасомы 26S [19]. Приведенные авторы создали диабетических трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих микроРНК miR-29a [19]. Но еще до этого было показано, что экспрессия HDAC4 транскрипционно ослабляется этой микроРНК [20]. Таким образом, косвенно было установлено, что сверхэкспрессия miR-29a снижает экспрессию HDAC4, повышает экспрессию ацетилированного нефрина, уменьшает повреждение подоцитов и облегчает течение ПУ при ДН [15].

Гипертрофия подоцитов, возникающая при ДН, обусловлена увеличением размеров, но не числа подоцитов, высокоорганизованных, конечно-дифференцированных клеток, утративших в процессе эволюции способность к делению. Таким способом подоциты пытаются компенсировать дефекты обнаженной ГБМ, возникшие после потери части клеток. В цитируемом обзоре [16]

подчеркивается, что существенную роль в гипертрофии подоцитов играет АП II. В экспериментах *in vitro* показано, что механическое растяжение подоцитов индуцировало их гипертрофию [21]. Об этом же говорит уменьшение гипертрофии подоцитов в диабетической почке при применении блокаторов ангиотензиновых рецепторов I типа [22]. Позднее был показан увеличенный уровень АП II вместе с повышенной экспрессией ангиотензина и ангиотензиновых рецепторов I типа в подоцитах под влиянием высоких концентраций глюкозы [23]. Выяснено также, что гипертрофия подоцитов, обусловленная воздействием АП II, ведущим к образованию АФК, активацией трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и внутриклеточного протеина mTOR, в свою очередь, обеспечивает повышенную экспрессию протеинкиназ ERK1/2, Akt/PKB и белков p27Kip1 и SKI5, регулирующих клеточный цикл [18]. Касаясь других биохимических аспектов механизмов возникновения гипертрофии подоцитов, отметим недавнее предположение, согласно которому этот процесс связан с локальным сигнальным путем, начинающимся от интерлейкина-6 (ИЛ-6), с последующей стимуляцией элемента сигнальной трансдукции Gp130 и активатора сигнальной транскрипции STAT3 [24]. По мнению приведенных авторов, этот процесс является ключевым механизмом, обеспечивающим гипертрофию подоцитов в среде с высоким содержанием глюкозы.

У 80% больных с СД 2 типа, имеющих ПУ, и у 53% пациентов с АУ в моче выявляются подоциты, причем некоторые из них – жизнеспособные [25, 26]. Зафиксированная подоцитурия определенно указывает на отрыв подоцитов от ГБМ, что и обеспечивает данный феномен. Выяснилось, что гипергликемия как у человека, так и у крыс, вызывает снижение экспрессии интегрина $\alpha 3\beta 1$, с помощью которого подоциты присоединяются к ГБМ [27–29]. Было высказано предположение, согласно которому отслойка подоцитов от ГБМ происходит на ранних стадиях ДН, и что наличие подоцитов в моче можно расценивать как более ранний биомаркер развития ДН, чем ПУ [18].

В настоящее время установлено, что важную роль в потере подоцитов при ДН играет апоптоз. Недавно подтверждена активирующая роль АП II в обеспечении этого процесса. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что под влиянием АП II происходила индукция апоптоза параллельно с активацией С-терминальной Src-киназы, а блокатор этой киназы предотвращал вызываемый АП II апоптоз [30]. Не подлежит также сомнению важ-

ная роль КПП и TGF- β 1 в индуцировании апоптоза подоцитов и посредством этого повышении проницаемости КФБ. Так, накопление КПП при гипергликемии обусловило TGF- β 1-зависимую активацию белка SMAD, внутриклеточного сигнального преобразователя, который, ингибируя активность NF- κ B, приводил к апоптозу. Кроме того, зафиксировано, что TGF- β 1 посредством стимулирования p38 MAP-киназы усиливал экспрессию проапоптозного белка Вах и способствовал высвобождению из митохондрий цитохрома С с последующей активацией эффекторной каспазы-3 [18, 31]. Не исключено, что вклад в иницирование апоптоза под влиянием гипергликемии вносит стимулирование под влиянием АФК ионного канала Trpсб, что обуславливает повышение внутриклеточного Ca²⁺ [32]. Кроме того, было показано, что у мышей с экспериментальным СД гипергликемия стимулировала образование внутриклеточных АФК посредством НАДФН-оксидазы, что, в свою очередь, увеличивало экспрессию проапоптозной p38 MAP-киназы и каспазы-3, резко усиливало апоптоз и продуцировало ПУ [33]. Наконец, не так давно идентифицирован очередной механизм через стимулирование Notch-зависимого сигнального пути, что приводило к активируемому белком p53 апоптозу у мышей [34].

Изучение механизмов развития ДН показало, что в процессе заболевания подоциты теряют свои характерные особенности и постепенно приобретают фенотип мезенхимальных клеток. Этот феномен получил название эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). В ходе ЭМТ подоциты теряют способность экспрессировать такие специфические белки, как нефрин, подоцин, Р-кадгерин, ZO-1 и начинают производить FSP1, десмин, MMP-9, PAX-2, вилинтин, актин α -гладких мышц (α -SMA), маркеры мезенхимальных клеток [16,18]. Это индуцирует исчезновение межклеточных контактов в КФБ, нарушение клеточной полярности, способствует отслоению подоцитов и потере их с мочой. По-видимому, ЭМТ осуществляется с помощью двух биохимических каскадов. Один из них, индуцируемый TGF- β 1 в культивируемых подоцитах в условиях высокой глюкозы посредством сигнального пути TGF- β 1/SMAD, приводил к увеличению экспрессии белка Snail, обеспечивающего ЭМТ подоцитов. В экспериментах *in vitro* было показано, что повышенная концентрация глюкозы увеличивала экспрессию Snail и подавляла экспрессию Р-кадгерина и нефрина [35]. Второй путь, иницируемый АПГ, способствовал образованию комплекса β -катенин/

LEF-1, который транслоцировался в ядро посредством повышенного содержания ИЛК, что активировало ЭМТ [18]. В результате в мочевом осадке у 86 % из 109 пациентов с СД 2 типа, наряду с ПУ, определялись FSP1-позитивные клетки [36].

Кроме того, недавно было показано, что подоциты, инкубированные с повышенной концентрацией глюкозы, продемонстрировали активацию сигнального пути PI3K/Akt, что сопровождалось повышенной экспрессией белков α -SMA и десмина и снижением экспрессии подокаликсина и нефрина [37]. Это указывает на то, что, вероятно, ЭМТ подоцитов функционально тесно связана с сигнальным каскадом PI3K/Akt.

Перечисленные патофизиологические механизмы, определяющие развитие ДН, осуществляются благодаря вовлечению многих сигнальных путей, влияющих на функционирование подоцитов. Не вдаваясь в подробное описание этих путей, назовем основные, которые, по современным представлениям, могут участвовать в возникновении ПУ и служить потенциальными мишенями в лечении ДН.

Так, показана важная роль сигнального пути mTOR (mammalian target rapamycin), контролирующего состояние ряда внутриклеточных процессов, в том числе после воздействия глюкозы на рецепторы клеточной поверхности [38]. Оказалось, что образующийся на основе mTOR комплекс mTORC1 (mTOR-G β L-Раптор) играет ключевую регуляторную роль при повреждении подоцитов на модели ДН у мышей [39]. Полагают, что такой эффект mTOR обусловлен ингибирующим воздействием этого белка на процесс аутофагии, защищающей подоциты от воздействия ряда неблагоприятных факторов [40]. По крайней мере, рапамицин, известный ингибитор mTOR, активировал аутофагию и защищал подоциты [41]. По-видимому, активность mTOR в значительной степени зависит и связана с функционированием серин-треониновой киназы АМПК, которая играет жизненно важную роль в метаболических изменениях, характерных для СД. Эта киназа активируется при повышении содержания глюкозы и, являясь антагонистом сигнального пути mTOR, усиливает аутофагию и, вероятно, противодействует факторам, способствующим развитию ДН в целом и ПУ в частности [18,42].

Как уже упоминалось, важное значение в функционировании КФБ имеют Rho ГТФазы RhoA, Rac1 и Cdc42. Мощными стимулами к активации Rho-киназ являются АФК и АПГ [43]. Показано, что в условиях гипергликемии повышенная ак-

тивность Ras1 быстро индуцирует АУ с локальным сглаживанием ножковых отростков (НО), указывая на апоптоз подоцитов и снижение экспрессии белков ШД [44, 45]. Выяснилось также, что в условиях ДН гипергликемия и образование АФК, КПП и окисленных ЛПНП сопровождались повышенной активностью Rho ГТФаз [18, 46].

В последние годы появляется все больше сведений относительно участия сигнального пути Wnt/ β -катенина в патобиохимии ДН. Сегодня не подлежит сомнению, что Wnt/ β -зависимый или канонический сигнальный каскад принимает активное участие во многих физиологических и патологических процессах, включая воспаление, ангиогенез и развитие фиброза. Протеины сигнального пути Wnt/ β -катенина, очевидно, необходимы для регуляции подвижности подоцитов, процессов адгезии и апоптоза. В условиях ДН повышенное сигнализирование в пределах этого пути через стимуляцию β -катенина приводит к активации транскрипции ряда таргетных генов, обеспечивающих развитие заболевания. К сожалению, на сегодняшний день единой точки зрения на роль пути Wnt/ β -катенина не существует. С одной стороны, у ряда исследователей не возникает сомнений относительно патогенетического вклада этого пути в прогрессирование ДН. Показана, например, активация Wnt/ β -катенина у людей с ДН и мышей с экспериментальным СД, а также повышенная экспрессия белков этого пути в подоцитах таких животных. Появились сведения относительно дисфункции подоцитов в условиях активации Wnt/ β -катенина и восстановлении функции этих клеток с параллельным снижением ПУ при использовании антагонистов этого сигнального пути [17, 47]. Кроме того, показано, что активация Wnt/ β -катенина в подоцитах подавляла экспрессию нефрина в подоцитах и индуцировала активность транскрипционного фактора Snail, вовлеченного в ЭМТ. Приведенные и другие данные позволили сделать вывод о том, что сигнальный путь Wnt/ β -катенина играет критическую роль в повреждении подоцитов и ПУ при ДН [18]. С другой стороны – нельзя не привести аргументы тайваньских исследователей, которые убеждены в благоприятном воздействии активированного сигнального каскада Wnt/ β -катенина на течение и прогрессирование ДН главным образом за счет улучшения функционирования мезенхимальных клеток [15]. В серии работ, проведенных отмеченными специалистами, было показано, что именно подавление сигнализирования Wnt/ β -катенина инициирует апоптоз клеток клубочкового мезан-

гия, а успешное лечение крыс со стрептозотоциновым СД сопровождалось параллельной активацией этого сигнального пути [48]. Ингибирование же пути Wnt/ β -катенина, сочетающееся с развитием ДН, по мнению авторов, связано с повышенным образованием АФК [48, 49]. Кроме того, показано, что делеция β -катенина в подоцитах, как и сверхэкспрессия ингибитора Wnt Dkk1, приводили к углублению тяжести течения ДН на фоне стрептозотоцинового СД у животных [50]. Не рискуя определить свое место в развернувшейся дискуссии, присоединимся к осторожному мнению Н.Като и др., согласно которому необходимым условием нормальной проницаемости КФБ является сбалансированная экспрессия сигнального пути Wnt/ β -катенина, тогда как инактивация, равно как и сверхактивация сигналов в пределах этого каскада, способствуют повреждению почек при ДН [51].

Роль предполагаемых циркулирующих факторов проницаемости в патогенезе идиопатического нефротического синдрома

Сегодня превалирует точка зрения, согласно которой наличие циркулирующих факторов проницаемости (ЦФП) имеет ключевое значение в индуцировании ПУ при болезни минимальных изменений (БМИ) и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС). До сих пор нет единого взгляда на принципиальные отличия этих двух заболеваний. Более того, существует мнение, что эти заболевания следует рассматривать как определенные стадии одного процесса, объединяемого термином «идиопатический нефротический синдром» (ИНС). Не ставя своей целью детально разобраться в этом непростом вопросе, будем рассматривать роль ЦФП в целом, не разделяя эти заболевания.

Однако, первое предположение о наличии ЦФП связывают с известной работой R.J. Shalhoub, который в 1974 году высказал идею о том, что Т-лимфоциты являются источником некой субстанции, вызывающей ПУ при ИНС [52]. Эта идея не имела экспериментального подтверждения и базировалась на клинических наблюдениях, согласно которым не было признаков вовлечения гуморального иммунитета, а ремиссия ИНС в ряде случаев возникала на фоне коревой инфекции, вызывающей супрессию клеточного иммунитета, а также применения стероидных препаратов и иммунодепрессантов. Кроме того, было замечено, что развитие лимфомы иногда сопровождается нефротическим синдромом, а ее успешное лече-

ние приводило к прекращению ПУ [53, 54]. С тех пор нефрологи представили множество фактов, косвенно указывающих на наличие ЦФП, некоторые из которых выглядят весьма убедительными.

В 1991 году А. Коуата и др. провели оригинальное исследование, не повторенное до сих пор [55]. Они ввели крысам супернатант Т-клеток гибридомы, полученный из крови пациентов с БМИ, и зафиксировали возникновение ПУ и сглаживание НО подоцитов. В настоящее время в пользу этиологической и патогенетической роли ЦФП при ИНС говорят следующие клинические и экспериментальные наблюдения.

1. Рецидивирование ФСГС у 30–40% больных после почечной трансплантации. При этом частота вторичных рецидивов после потери аллотрансплантата превышает 80–85% [56–58].

2. Ремиссия, часто наблюдающаяся после проведения плазмафереза и иммуноадсорбции с белком А [59, 60].

3. Возникновение тяжелой преходящей ПУ у младенцев, матери которых имели ФСГС, что указывает на перенос ЦФП от матери к ребенку [61, 62].

4. Нарушение ГБФ с развитием ПУ у крыс после введения им плазмы или ее фракций, взятых у пациентов с ФСГС [58, 63, 64].

Наиболее ярким примером представляется не так давно описанный случай. В этом сообщении 27-летнему пациенту с тПН, обусловленной первичным ФСГС, была произведена пересадка почки от своей 24-летней здоровой сестры. Несмотря на повторное проведение плазмафереза, на второй день после операции развилась тяжелая ПУ с прогрессирующим ухудшением экскреторной функции почек и признаками рецидива ФСГС при биопсии аллотрансплантата на 6-й день после трансплантации. На 14-й день после операции аллотрансплантат был удален и ретрансплантирован 66-летнему мужчине с тПН, развившейся на фоне СД 2 типа. Немедленно после пересадки аллотрансплантат восстановил функцию со значительным уменьшением ПУ с 25 до 1,2 г/сут. Повторные биопсии, проведенные на 8-й и 25-й дни после операции, показали восстановление нормальной морфологической структуры аллотрансплантата, а ПУ через 8 мес после пересадки составила 0,27 г/сут [65]. Таким образом, удалось накопить достаточно свидетельств наличия ЦФП (одного или нескольких), являющихся причиной или, по крайней мере, в значительной мере определяющих патогенез ИНС. Последние четверть века ознаменованы активными поисками, которые привели к появлению

целого ряда предполагаемых кандидатов, ни один из которых, впрочем, пока не признан безоговорочным ЦФП.

Можно считать установленным, что появление ЦФП обусловлено дисфункцией Т-лимфоцитов с высвобождением определенных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе БМИ, повреждая подоциты и повышая проницаемость КФБ [53, 66–69]. При этом, по-видимому, наблюдается сдвиг соотношения Т-хелперных лимфоцитов (Th2 и Th17) и Т-регуляторных клеток (Treg) в сторону первых с последующим ростом целого ряда провоспалительных цитокинов у пациентов и на животных моделях БМИ [70–72]. Ряд экспериментальных исследований поддерживают роль Treg клеток в развитии ПУ. При этом прослеживается обратная зависимость между Treg и ПУ, что подтверждается на различных моделях НС. Так, в условиях адрианомицинового нефроза у животных увеличение концентрации Treg сопровождалось ослаблением ПУ, а прямая инфузия Treg крысам сочеталась со снижением ПУ и регрессом почечного повреждения [73]. Кроме того, имеются сведения о нефротоксическом эффекте незрелых («наивных») Т-клеток, генерированных гемопоэтическими стволовыми клетками CD34+ [54, 70]. Что касается продуктов, индуцируемых Т-киллерами, особое внимание уделяется значимости ИЛ-13 [67, 68, 74]. В недавних экспериментах на крысах были зафиксированы снижение экспрессии белков ЩД и другие нарушения в подоцитах под влиянием ИЛ-13, подобно тому, что наблюдается при БМИ. При этом некоторые авторы полагают, что описываемый эффект обусловлен фосфорилированием гена *Vav1* с активацией ГТФазы *Rac1* и последующей перестройкой актинового цитоскелета подоцитов [75]. Другой потенциальной мишенью для Т-лимфоцитов при БМИ является белок CD80 (известный также как B7-1), локализованный на мембранах подоцитов, и экскреция которого была увеличена при этом заболевании, как и его содержание на подоцитах крыс и мышей с экспериментальной патологией [73, 76–78]. Наконец, упомянем и о возможной связи между активацией Т-хелперов и участием ядерного фактора транскрипции каппа (NF-κB) в патогенезе НС [70]. Отдельно отметим, что подавляющее большинство приведенных данных не являются безусловно доказанными и нуждаются в дальнейшем тщательном изучении. Также не до конца понятно участие В-лимфоцитов в патогенезе БМИ, по поводу чего имеются весьма противоречивые сведения [67, 68, 73, 79].

Весьма вероятными кандидатами на роль ЦФП при БМИ является фактор сосудистой проницаемости VPF и циркулирующие плазменные протеазы вазодилатор-стимулированный фосфопротеин (VASP) и гемопексин (Нрх). VPF является лимфокином, вырабатываемым стимулированными конканавалином А (ConA) и фитогемагглютинином (РНА) Т-лимфоцитами, как полагают, у пациентов с ИНС. По-видимому, секреция VPF повышается интерлейкинами-12 и -15 и ингибируется интерлейкинами-4, -10, -13, а также трансформирующим фактором роста бета 1 (TGF- β 1). Предположительно, этот лимфокин повышает проницаемость системных капилляров и КФБ, способствуя развитию ПУ у пациентов с НС [80–83]. Имеются сведения, согласно которым активность VPF ассоциировалась с рецидивированием и ремиссиями БМИ и ингибировалась циклоспорином [84, 85]. И все же активность VPF выявлялась хотя и у большинства, но не у всех пациентов с БМИ. С другой стороны – активность VPF определялась не только при БМИ, но и при других клубочковых заболеваниях. Так что данный фактор сосудистой проницаемости нельзя считать специфичным при этой форме ИНС. Кроме того, до сих пор не установлена и точная структура VPF, как и нет прямых свидетельств его влияния на проницаемость стенки капилляров и клубочка и на возникновение ПУ [83].

В свое время в лаборатории W.Bakker была выделена вазоактивная плазменная фракция, воздействовавшая на сиалогликопротеины клубочков пациентов с БМИ [86,87]. Основным белком этой фракции, вырабатываемой в печени, был идентифицирован как Нрх с Мв 80–85 kDa. При введении человеческого или рекомбинантного Нрх крысам фиксировалась обратимая ПУ, возникавшая на фоне сглаживания НО подоцитов. Оказалось, что Нрх индуцировал нефрин-зависимую перестройку цитоскелета в культивируемых подоцитах и повышал проницаемость КФБ за счет влияния на эндотелиальный слой, по-видимому, путем воздействия на гликокаликс [88–90]. При этом было показано, что в условиях рецидива БМИ происходит активация до этого неактивного Нрх, который начинает функционировать как сериновая протеаза [89]. Не исключено, что возможными триггерами активации Нрх являются LPS и TNF- α [91]. А поскольку Нрх проявляет сериновую протеазную активность, он может стимулировать матриксные металлопротеиназы, имеющие гомологичные Нрх домены, через рецепторы PAR1, обуславливая подоцин-зависимое фосфорилирование связанного с актином белка VASP. Не так давно была

выявлена активность VASP в плазме пациентов с доказанным с помощью биопсии ФСГС [92]. У 10 пациентов с ФСГС регистрировалось фосфорилирование этой протеазы в условиях рецидива, но не ремиссии. Цитируемые авторы отмечают, что VASP является одним из организаторов активного цитоскелета подоцитов, влияя на подвижность этих клеток [92].

Кроме того, в качестве кандидатов на роль ЦФП в многочисленных исследованиях последних лет упоминаются отдельные молекулы или молекулярные комплексы, такие как аполипопротеин А-I, рецептор ангиотензина II типа 1, ангиотензин-подобный фактор 4 (ANGPTL4), С-Mip, катепсин-L, CD80, TNF- α [73, 79, 93]. К сожалению сегодня пока их роль в этом качестве нельзя считать доказанной, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Наиболее реальными претендентами на место ЦФП при ФСГС сегодня рассматриваются растворимый активатор рецептора плазминогена урокиназного типа (suPAR), кардиотропиноподобный цитокин-1 (CLCF-1) и анти-CD40-антитела (анти-CD40).

Но прежде чем проанализировать эти возможные ЦФП, целесообразно, на наш взгляд, обратиться к весьма своевременно сформулированным R. Maas и др. [83] критериям, которые позволяют более объективно оценить полученные ранее сведения и помогут в дальнейших поисках ЦФП. Названные критерии выглядят следующим образом:

1. Фактор проницаемости должен проявлять свои биологические эффекты *in vitro* и *in vivo*, что должно быть подтверждено проверочными исследованиями.

2. Идентификация фактора проницаемости должна проводиться у хорошо фенотипированных пациентов, а не в соответствующих контрольных группах; валидация – на независимых когортах пациентов.

3. Должно быть доказано наличие временной связи фактора проницаемости с активностью и ремиссией заболевания.

4. Специфическое удаление или ингибирование фактора проницаемости должно блокировать его биологический эффект *in vivo*.

Как же в контексте перечисленных критериев выглядят названные выше кандидаты?

suPAR

Наиболее изученным является uPAR и его растворимая форма suPAR, сигнальный белок, экспрессированный во многих клетках, в том числе

в канальцевом эпителии и подоцитах. Недавнее исследование, выяснявшее происхождение циркулирующего suPAR, концентрация которого в сыворотке крови повышается при протеинурических почечных заболеваниях, выявило, что главным внепочечным источником повышенного патологического уровня этого белка являются незрелые миелоидные клетки из костного мозга [94]. Приведенные авторы нашли, что количество Gr-1^{lo} незрелых миелоидных клеток значительно увеличено в костном мозге протеинурических животных с высоким содержанием suPAR, и эти клетки воспроизводят такие заболевания при введении здоровым мышам. Первое свидетельство об uPAR, как о вероятном кандидате в ЦФП, было опубликовано С. Wei и др. еще в 2008 году [95]. Было установлено, что uPAR является гликозилфосфатидилинозитол (GPI)-заякоренным трехдоменным (DI, DII, и DIII) белком. Поскольку uPAR лишен трансмембранных и внутриклеточных доменов, для проявления активности ему необходимы трансмембранные ко-рецепторы, такие как интегрины и витронектин. Протеолитическое расщепление белка у мембранного якоря и связывающего региона между DI и DII приводит к образованию ряда циркулирующих растворимых фрагментов uPAR, взаимодействующих с урокиназой, а также с разнообразными трансмембранными рецепторами, включая интегрины, обеспечивая развитие многих сигнальных эффектов [58, 83, 96]. В исследовании С. Wei и др. была выявлена повышенная активность uPAR в почечных клубочках мышей как на модели ДН, так и ФСГС. Используя нокаутных по uPAR животных (Plaug^{-/-}), они определили, что повышенная активность uPAR обусловила развитие ПУ на LPS-индуцированной модели в результате активации $\alpha_v\beta_3$ -интегрина с последующим сглаживанием НО и повышенной подвижностью подоцитов [95]. Этой же группой исследователей было показано, что рекомбинантный suPAR и сыворотка от пациентов с рецидивирующим ФСГС индуцировали активацию интегрин $\alpha_v\beta_3$ как *in vitro*, так и *in vivo* с последующим повреждением подоцитов и ПУ [97]. Цитируемые авторы нашли повышенную концентрацию suPAR в сыворотке пациентов с ФСГС, но не при БМИ, МН и ПЭ. При этом наибольшая концентрация этого белка определялась у больных с рецидивирующим ФСГС. А через 1 год после почечной трансплантации пациенты с развившимся рецидивом ФСГС имели значительно более высокий уровень suPAR, чем больные, не имевшие рецидива. Приведенные данные позволили определить весь-

ма условную границу, превышающую 3000 пг/мл suPAR у $\frac{2}{3}$ пациентов с ФСГС в отличие от других протеинурических заболеваний почек [97]. Полученные результаты позволили предположить, что suPAR можно считать как биомаркером, так и патогенетическим фактором развития первичного ФСГС, что вызвало бурную дискуссию в среде нефрологов [Wada, Nangaku, 2015]. Следующим этапом в изучении роли suPAR при первичном ФСГС стало известное определение содержания этого белка в двух когортах пациентов, включавших 70 взрослых и 94 ребенка, используя предложенный сывороточный уровень 3000 пг/мл [98]. В первой когорте заявленный уровень suPAE был повышен у 84,3%, во второй – у 55,3% пациентов. Кроме того, сывороточный уровень suPAR не коррелировал с выраженностью воспаления, определявшейся по содержанию С-реактивного белка. И наконец, положительный терапевтический эффект микофенолата мофетила прямо ассоциировался со снижением уровня suPAR [98]. Близкие результаты были получены и в ряде других клинических исследований [99, 100].

В то же время, появились значительное количество исследований, ставящих под сомнение значение suPAR как биомаркера и фактора патогенеза ФСГС [96, 101]. Во-первых, отметим описание пациентов с рецидивом ФСГС, у которых не было зафиксировано повышенного уровня suPAR [102]. Во-вторых, не во всех клинических наблюдениях удалось подтвердить высокий уровень сывороточного suPAR в условиях первичного ФСГС [103, 104]. В-третьих, был зарегистрирован высокий уровень содержания suPAR в сыворотке при целом ряде заболеваний (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, злокачественные опухоли, бактериальные и вирусные инфекции ЦНС, ряд других инфекционных заболеваний), не ассоциированных с развитием ПУ [105]. Кроме того, возникли вопросы к объективности и адекватности выборки пациентов в ряде работ, подтверждающих роль suPAR в качестве ЦФП. Так, было замечено, что в некоторых исследованиях контрольные пациенты и больные с ФСГС не были сопоставимы по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а уровень suPAR в сыворотке и плазме отрицательно коррелировал с почечной функцией [106, 107]. Поэтому логичным выглядит предположение, согласно которому увеличение suPAR обусловлено скорее снижением СКФ и соответствующим повышением сывороточного уровня suPAR [58, 96, 108, 109]. Так что на текущий момент нельзя пока считать suPAR, полностью со-

ответствующим основным критериям ЦФП, предложенным R.J. Maas и др. [83].

CLCF-1

Около 25 лет посвятила поиску ЦФП исследовательская группа V.J. Savin [63, 110, 111]. С целью идентификации ЦФП этой группой была создана специальная модель для изучения клубочковой проницаемости *in vitro* [112]. На этой модели изолированные клубочки почек крыс помещали в изотоническую онкотическую альбуминовую среду, которую затем заменяли раствором меньшей концентрации бычьего альбумина. Это приводило к набуханию нормальных клубочков в силу онкотического градиента. Если же клубочки инкубировались в присутствии сыворотки у пациентов с ФСГС, набухание клубочков было значительно меньшим из-за размывания в этих условиях онкотического градиента вследствие повышения клубочковой проницаемости. Исходя из этого, выводили количественный показатель Palb, нормальная величина которого стремилась к 0, а при нарушении проницаемости показатель существенно возрастал, приближаясь к 1. На этой модели оказалось, что CLCF-1 давал эффект, близкий к действию сыворотки от пациентов с ФСГС, и значительно увеличивал Palb. В то же время, добавление антител к CLCF-1 упраздняло описываемое действие [113, 114].

CLCF-1 является членом семейства цитокина ИЛ-6 с рассчитанным Mw 22 kDa и оказался единственным цитокином, найденным в активной фракции после проведения галактозной афинной хроматографии сыворотки, полученной от пациентов с рецидивирующим ФСГС. При этом концентрация CLCF-1 у них была в 100 раз выше, чем у здоровых лиц [57]. Исследователи этой же группы показали, что инкубирование мышечных подоцитов с CLCF-1 приводило к разрыву актинового цитоскелета зависимым от времени и концентрации способом, приводя к повышенной подвижности подоцитов [108, 113]. Благодаря дальнейшим исследованиям было выяснено, что в культивируемых подоцитах мыши и человека CLCF-1 нарушает актиновый цитоскелет одновременно с активированием STAT3. Как оказалось, подоциты экспрессируют преимущественно киназы JAK2 и STAT3, каждая из которых активируется фосфорилированием с помощью CLCF-1 на специфических сайтах [113]. Релевантность этого вывода подтверждается тем, что активация Palb при добавлении CLCF-1, как и сыворотки у пациентов с ФСГС, нивелировалась специфическими

ингибиторами JAK2 и STAT3. Аналогичным образом активность Palb и фосфорилирование STAT в подоцитах ингибировались гетеродимерным комплексом, образованным CLCF-1 с CRLF-1, другим ко-секретируемым цитокином, в результате чего активность CLCF-1 теряется [114]. Кроме того, интересным является тот факт, что поскольку CLCF-1 был обнаружен в активной фракции при галактозной афинной хроматографии, авторы предположили, что ЦФП из ФСГС-плазмы имеет сильный аффинитет к галактозе, а его активность блокируется этим углеводом [115]. Первые попытки проверить эффект галактозы в клинике в лечении ФСГС дали пока противоречивые результаты [116–118].

Таким образом, идентификация CLCF-1, как потенциального ЦФП, выглядит весьма перспективным. Однако основные данные получены пока *in vitro* и на моделях, так что его роль в качестве биомаркера и патофизиологического фактора нуждается во всестороннем изучении в нефрологической клинике.

Анти-CD40-антитела

Недавно M. Delville и др. [119] провели скрининговое исследование антител в сыворотке у 64 пациентов с рецидивирующим и нерезидивирующим ФСГС и 36 контрольных лиц без этой патологии. В результате скрининга 9000 антигенов пред-трансплантационной сыворотки было отобрано 10 антител, наиболее часто таргетировавших гломерулярные антигены. И среди этих идентифицированных белков, с 92% точностью предсказавших рецидив ФСГС после трансплантации почки, наибольшую корреляцию с риском рецидива проявили анти-CD40 антитела. CD40, член суперсемейства TNF, экспрессирован в различных клетках, в том числе и в подоцитах человека. Он играет важную роль в развитии воспалительного процесса за счет повышения экспрессии цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и других медиаторов [120]. Иммуногистохимические эксперименты подтвердили возможное участие анти-CD40 антител в патогенезе ФСГС. Опыты показали, что кроличьи поликлональные первичные антитела против CD40 не влияли на нормальную почечную ткань, тогда как подоциты от пациентов с рецидивирующим ФСГС, помеченные CD40, давали положительный сигнал. Кроме того, в экспериментах *in vitro* CD40 антитела, очищенные из сыворотки рецидивирующего ФСГС, разрывали актиновый цитоскелет подоцитов [58, 93, 108]. Далее эксперименты M. Delville и др. показали, что в

действие анти-CD40 антител вовлечен описанный ранее путь uPAR-интегрин $\alpha_v\beta_3$ [119]. Оказалось, что повреждающее действие анти-CD40 антител, очищенных из сыворотки пациентов с ФСГС, на культивируемые подоциты человека значительно ослаблялось при применении моноклональных антител против uPAR или малых молекул, блокирующих активность $\alpha_v\beta_3$. Подобным образом введение мышам анти-CD40 антител, полученных от пациентов с ФСГС, вызывало мягкую, но существенную альбуминурию, которая значительно усиливалась в присутствии рекомбинантного suPAR [119]. Полученные данные указывают на возможное вовлечение анти-CD40 антител в патогенез ФСГС, что нуждается в дальнейшем изучении.

В заключение отметим, что состоявшийся консенсус нефрологов [58, 93, 108, 109, 113] заключается в следующем:

1. имеющиеся экспериментальные и клинические данные доказывают присутствие одного или нескольких циркулирующих факторов проницаемости, вносящих вклад в патогенез нефротического синдрома.

2. с позиций доказательной медицины точно идентифицировать ЦФП пока не удалось.

3. развитие современных методических подходов и технологий вселяет уверенность в том, что выявление ЦФП будет произведено в самое ближайшее время.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Бобкова ИН, Кахсуруева ПА, Ставровская ЕВ, Филатова ЕЕ. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. *Альманах клин мед* 2017; 45 (7): 553–564
Bobkova IN, Kakhsurueva PA, Stavrovskaya EV, Filatova E.E. Evolution in the understanding of idiopathic membranous nephropathy pathogenesis: from experimental models to the clinic. *Al'manach klin med* 2017; 45 (7): 553–564 (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564
2. Камышова ЕС, Бобкова ИН, Горелова ИА и др. Генетические детерминанты развития и течения мембранозной нефропатии. *Тер архив* 2018; 90 (6): 105–111
Kamyshova ES, Bobkova IN, Gorelova IA et al. Genetic determinants of the development and course of membranous nephropathy. *Ter arkh* 2018; 90 (6): 105–111. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh2018906105-111
3. Debiec H, Guignon V, Mougnot B et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346 (26): 2053–2060. doi: 10.1056/NEJMoa012895
4. Debiec H, Nauta J, Coulet F et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and glomerulopathies. *Lancet* 2004; 364 (9441): 1252–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17142-0
5. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G et al. M-type phospholipase A₂ receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
6. Pozdzik A, Brocherlou I, David C et al. Membranous nephropathy and anti-podocytes antibodies: implications for the diagnostic workup and disease management. *Biomed Res Int* 2018; 6281054. doi: 10.1155/2018/6281054
7. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014; 371 (24): 2277–2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354
8. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest* 2016; 126 (7): 2519–2532. doi: 10.1172/JCI85265
9. Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 (6): 983–997. doi: 10.2215/CJN.11761116
10. Timmermans SA, Ayalon R, van Paassen P et al. Limburg Renal Registry: Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62 (6): 1223–1225. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.019
11. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2016; 374 (20): 1995–1996. doi: 10.1056/NEJMc1511702
12. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (2): 520–531. doi: 10.1681/ASN.2016010050
13. Kanwar YS, Wada J, Sun L et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 232 (1): 4–11. doi: 10.3181/0705-MR-134
14. Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carillo-Ibarra S, Miranda-Diaz AG. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy. *Int Endocrinol* 2018; 2018: 1875870. doi: 10.1155/2018/1875870
15. Tung CW, Hsu YC, Shih YH et al. Glomerular mesangial cell and podocyte injures in diabetic nephropathy. *Nephrology* 2018; 23 (Suppl 4): 32–37. doi: 10.1111/nep.13451
16. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Шукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015; 19 (2): 33–44
Bobkova IN, Shestakova MV, Schukina AA. Diabetic nephropathy – focus on podocytes damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015; 19 (2): 33–44. (In Russ)
17. Bose M, Almas S, Prabhakar S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy. *J Investig Med* 2017; 0: 1–9. doi: 10.1136/jim-2017-000456
18. Dai H, Liu Q, Liu B. Research progress on mechanism of podocyte depletion in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 2615286. doi: 10.1155/2017/2615286
19. Lin CL, Lee PH, Hsu YC et al. MicroRNA-29a promotion of nephrin acetylation ameliorates hyperglycemia-induced podocyte dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (8): 1698–1709. doi: 10.1681/ASN.2013050527
20. Winbanks CE, Wang B, Beyer C et al. TGF-beta regulates miR-29a and miR-29 to control myogenic differentiation through regulation of HDAC4. *J Biol Chem* 2011; 286 (16): 13805–13814. doi: 10.1074/jbc.M110.192625
21. Petermann AT, Pippin J, Durvasula R et al. Mechanical stretch induces podocyte hypertrophy *in vitro*. *Kidney Int* 2005; 67 (1): 157–166. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00066.x
22. Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR et al. Angiotensin II receptor blocker inhibitors p27Kip1 expression in glucose-stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. *Kidney Int* 2005; 67 (3): 944–952. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00158.x
23. Yoo TH, Li JJ, Kim JJ et al. Activation of the renin-angiotensin system within podocytes in diabetes. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1019–1027. doi: 10.1038/sj.ki.5002195
24. Jo HA, Kim JG, Yang SH et al. The role of local IL6/JAK2/STAT3 signaling in high glucose-induced podocyte hypertrophy. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 35 (4): 212–218. doi: 10.1016/j.krcp.2016.09.003
25. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S et al. Urinary excretion

of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (9): 1379–1383

26. Wogelmann SU, Nelson WJ, Meyers BD et al. Urinary excretion of podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285 (1): F40–F48. doi: 10.1152/ajprenal.00404.2002

27. Regoli M, Bendayan M. Alterations in the expression of the alpha 3 beta 1 integrin in certain membrane domains of the glomerular epithelial cells (podocytes) in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40 (1): 15–22

28. Chen HC, Chen CA, Guh JY et al. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes. *Life Sci* 2000; 67 (19): 2345–2353

29. Chen J, Gui D, Chen Y et al. Astragaloside IV improves high glucose-induced podocyte adhesion dysfunction via alpha-3beta1 integrin upregulation and integrin-linked kinase inhibition. *Biochem Pharmacol* 2008; 76 (6): 796–804. doi: 10.1016/j.bcp.2008.06.020

30. Zhang L, Ren Z, Yang Q, Ding G. Csk regulates angiotensin II-induced podocyte apoptosis. *Apoptosis* 2016; 21 (7): 846–855. doi: 10.1007/s10495-016-1256-z

31. Li JH, Huang XR, Zhu HJ et al. Advanced glycation end products activate Smad signaling via TGF-beta-dependent and independent mechanisms: implications for diabetic renal and vascular disease. *FASEB J* 2004; 18 (1): 176–178. doi: 10.1096/fj.02-1117fje

32. Liu BC, Song X, Lu XY et al. High glucose induces podocyte apoptosis by stimulating TRPC6 via elevation of reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833 (6): 1434–1442. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.02.031

33. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55 (1): 225–233

34. Niranjan T, Bielez B, Gruenwald A et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease. *Nat Med* 2008; 14 (3): 290–298. doi: 10.1038/nm1731

35. Li Y, Kang YS, Dai C et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172 (2): 299–308. doi: 10.2353/ajpath.2008.070057

36. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (4): 653–664. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.05.009

37. Xing L, Liu Q, Fu S et al. PTEN inhibits high glucose-induced phenotypic transition in podocytes. *J Cell Biochem* 2015; 116 (8): 1776–1784. doi: 10.1002/jcb.25136

38. Четина ЕВ. Сигнальные пути нутриентов и ревматические заболевания. *Научно-практ ревматол* 2013; 51 (3): 313–323

Chetina EV. Nutrient signaling pathways and rheumatic diseases. *Nauchno-prakt revmatol* 2013; 51 (3): 313–323. (In Russ.)

39. Inoki K, Mori H, Wang J et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2181–2196. doi: 10.1172/JCI44771

40. Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy. *J Endocrinol* 2015; 224 (1): R15–R30. doi: 10.1530/JOE-14-0437

41. Sharma K, RamachandraRao S, Qiu G. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118 (5): 1645–1656. doi: 10.1172/JCI32691

42. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК и МТОР в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина. *Пробл эндокрин патол* 2016; (3): 77–90

Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tron'ko ND. Role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. Mechanism of action of metformin. *Probl endocrin patol* 2016; (3): 77–90. (In Russ.)

43. Тарасова ОС, Гайнуллина ДК. Rho-киназа как ключевой

участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артер гипертенз* 2017; 23 (5): 383–394

Tarasova OS, Gaynullina DK. Rho-kinaza kak klyuchevoj uchastnik regulyatsii tonusa sosudov v norme i pri sosudistich rasstroystvach. *Arter gipertenz* 2017; 23 (5): 383–394. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394

44. Yu H, Suleiman H, Kim AH et al. Rac1 activation in podocytes induces rapid foot process effacement and proteinuria. *Mol Cell Biol* 2013; 33 (23): 4755–4764. doi: 10.1128/MCB.00730-13

45. Ishizaka M, Gohda T, Takagi M et al. Podocyte-specific deletion of Rac1 leads to aggravation of renal injury in STZ-induced diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467 (3): 549–555. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.09.158

46. Peng F, Wu D, Gao B et al. RhoA/Rho-kinase contribute to the pathogenesis of diabetic renal disease. *Diabetes* 2008; 57 (6): 1683–1692. doi: 10.2337/db07-1149

47. Xiao L, Wang M, Yang S et al. A glimpse of the pathogenic mechanisms of Wnt/ β -catenin signaling in diabetic nephropathy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 987064. doi: 10.1155/2013/987064

48. Lin CL, Wang JY, Huang YT et al. Wnt/ β -catenin signaling modulates survival of high glucose-stressed mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (10): 2812–2820. doi: 10.1681/ASN.2005121355

49. Lin CL, Wang JY, Ko JY et al. Superoxide destabilization of β -catenin augments apoptosis of high-glucose-stressed mesangial cells. *Endocrinology* 2008; 149 (6): 2934–2942. doi: 10.1210/en.2007-1372

50. Wang Q, Wang Y, Minto AW et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J* 2008; 22 (12): 4126–4135. doi: 10.1096/fj.08-112326

51. Kato H, Gruenwald A, Suh H et al. Wnt/ β -catenin pathway in podocytes integrates cell adhesion, differentiation, and survival. *J Mol Biochem* 2011; 286 (29): 26003–26015. doi: 10.1074/jbc.M111.223164

52. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 1974; 2 (7889): 556–560

53. Смирнов АВ, Трофименко ИИ, Сиповский ВГ. Болезнь минимальных изменений у взрослых. *Нефрология* 2013; 17 (6): 9–36

Smirnov AV, Trofimenko II, Sipovskiy VG. Minimal change disease in adults. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17 (6): 9–36. (In Russ.)

54. Savin VJ, Sharma M, Zhou J et al. Multiple targets for novel therapy of FSGS associated with circulating permeability factor. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6232616. doi: 10.1155/2017/6232616

55. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M et al. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40 (3): 453–460

56. Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005; 5 (6): 1179–1185. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00968.x

57. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (11): 2115–2121. doi: 10.2215/CJN.03800609

58. Wada T, Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. *Clin Kidney J* 2015; 8 (6): 708–715. doi: 10.1093/ckj/sfv090

59. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Effects of plasma-protein A immunoabsorption on idiopathic nephrotic syndrome recurring after renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 (Suppl 1): 48–51

60. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56 (4): 271–278

61. Lagrue G, Branellec A, Niaudet P et al. Transmission of nephrotic syndrome to two neonates. Spontaneous regression. *Presse Med* 1991; 20 (6): 255–257

62. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med*

- 2001; 344 (5): 386–387. doi: 10.1056/NEJM200102013440517
63. Sharma M, Sharma R, Reddy SR et al. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* 2002; 73 (3): 366–372
64. Avila-Casado Mdel C, Perez-Torres J, Auron A et al. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 133–143. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00715.x
65. Gallon L, Leventhal J, Skaro A et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med* 2012; 366 (17): 1648–1649. doi: 10.1056/NEJMc1202500
66. Грене ГИ, Кисс Е. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 2: Болезнь минимальных изменений, фокально сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит. *Нефрология* 2007; 11 (4): 88–94
- Grene GY, Kiss E. Nephrotic syndrome: histopathological differential diagnostics. Part 2: Disease of minimal changes, focal segmental glomerulosclerosis, membranous glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007; 11 (4): 88–94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-4-88-94
67. Цыгин А. Нефротический синдром при болезни минимальных изменений. *Врач* 2013; (6): 2–6
- Tsygin A. Nephrotic syndrome in minimal change disease. *Vrach* 2013; (6): 2–6. (In Russ.)
68. Петросян ЭК, Длин ВВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни минимальных изменений у детей. *Нефрология* 2015; 19 (3): 90–96
- Petrosjan JK, Dlin VV. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of minimal change disease in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015; 19 (3): 90–96. (In Russ.)
69. Cho MN, Hong EH, Lee TH, Ko CW. Pathophysiology of minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology* 2017; 12: S11–S14. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00875.x
70. Обухова ВА. Патогенетические механизмы развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59 (4): 10–15
- Obukhova VA. Pathogenic mechanisms of idiopathic minimal-change nephrotic syndrome. *Ros vestn perinatol i pediater* 2014; 59 (4): 10–15. (In Russ.)
71. Bierzynska A, Saleem M. Recent advances in understanding and treating nephrotic syndrome. *F1000Res* 2017; 6: 121. doi: 10.12688/f1000research.10165.1
72. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 332–345. doi: 10.2215/CJN.05000516
73. Bertelli R, Bonanni A, Caridi G et al. Molecular and cellular mechanisms for proteinuria in minimal change disease. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 170. doi: 10.3389/fmed.2018.00170
74. D'Agati VD. The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17 (3): 271–281. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f94a96
75. Chan CY, Ng KH, Chen J et al. Novel role of Vav1-Rac1 pathway in actin cytoskeleton regulation in interleukin-13-induced minimal change-like nephropathy. *Clin Sci* 2016; 130: 2317–2317. doi: 10.1042/CS20160312
76. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113 (10): 1390–1397. doi: 10.1172/JCI20402
77. Lai KW, Wei CL, Tan LK et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1476–1485. doi: 10.1681/ASN.2006070710
78. Garin EH, Mu W, Arthur JM et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010; 78 (3): 296–302. doi: 10.1038/ki.2010.143
79. Saleem MA, Kobayashi Y. Cell biology and genetics of minimal change disease. *F1000Res* 2016; 5: 412. doi: 10.12688/f1000research.7300.1
80. Lagrue G, Xheneumont S, Branellac A et al. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975; 23 (1): 37–40
81. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Interleukin-18 and interleukin-12 synergize to stimulate the production of vascular permeability factor by T lymphocytes in normal subjects and in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 85 (2): 127–133. doi: 10.1159/000045645
82. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Transforming growth factor-beta 1 inhibits vascular permeability factor release by T cells in normal subjects and in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephron* 2001; 87 (2): 111–117. doi: 10.1159/000045898
83. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (12): 2207–2216. doi: 10.1093/ndt/gfu355
84. Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa N et al. Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1985; 41 (2): 157–160. doi: 10.1159/000183572
85. Maruyama K, Tomizawa S, Seki Y et al. Inhibition of vascular permeability factor production by ciclosporin in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1992; 62 (1): 27–30. doi: 10.1159/000186990
86. Bakker WW, Baller JF, van Luijk WH. A kallikrein-like molecule and plasma vasoactivity in minimal change disease. Increased turnover in relapse versus remission. *Contrib Nephrol* 1988; 67: 31–36
87. Cheung PK, Klok PA, Bakker WW. Minimal change-like glomerular alterations induced by a human plasma factor. *Nephron* 1996; 74 (3): 586–593. doi: 10.1159/000189457
88. Cheung PK, Klok PA, Baller JF et al. Induction of experimental proteinuria in vivo following infusion of human plasma hemopexin. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1512–1520. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00996.x
89. Bakker WW, Borghuis T, Harmsen MC et al. Protease activity of plasma hemopexin. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 603–610. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00438.x
90. Lennon R, Singh A, Welsh GI et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (11): 2140–2149. doi: 10.1681/ASN.2007080940
91. Kapojs JJ, Poelstra K, Borghuis T et al. Regulation of plasma hemopexin activity by stimulated endothelial or mesangial cells. *Nephron Physiol* 2004; 96 (1): P1–P10. doi: 10.1159/000075574
92. Harris JJ, McCarthy HJ, Ni L et al. Active proteases in nephrotic plasma lead to a podocin-dependent phosphorylation of VASP in podocytes via protease activated receptor – 1. *J Pathol* 2013; 229 (5): 660–671. doi: 10.1002/path.4149
93. Wen Y, Shah S, Campbell KN. Molecular mechanisms of proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Med* 2018; 5: 98. doi: 10.3389/fmed.2018.00098
94. Hahm E, Wei C, Fernandez I et al. Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2017; 23 (1): 100–106. doi: 10.1038/nm.4242
95. Wei C, Moller CC, Alintas MM et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14 (1): 55–63. doi: 10.1038/nm.1696
96. Reiser J, Nast CC, Alachkar N. Permeability factor in focal and segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21 (5): 417–421. doi: 10.1053/j.ackd.2014.05.010
97. Wei C, El Hindi S, Li J et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17 (8): 952–960. doi: 10.1038/nm.2411
98. Wei C, Trachtman H, Li J. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (12): 2051–2059. doi: 10.1681/ASN.2012030302
99. Cara-Fuentes G, Wei C, Segarra A et al. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental

glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (8): 1363–1371. doi: 10.1007/s00467-013-2679-1

100. Li F, Zheng C, Zhong Y et al. Relationship between serum soluble urokinase plasminogen activator receptor level and steroid responsiveness in FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 (11): 1903–1911. doi: 10.2215/CJN.02370314

101. Naesens M, Meijers B, Sprangers B. suPAR and FSGS: the gap between bench and bedside. *Transplantation* 2013; 96 (4): 368–369. doi: 10.1097/TP.0b013e31829e6d40

102. Sever S, Trachtman H, Wei C, Reiser J. Is there clinical value in measuring suPAR levels in FSGS? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (8): 1273–1275. doi: 10.2215/CJN.06170613

103. Maas RJH, Wetzels JFM, Deegens JKJ. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. *Kidney Int* 2012; 81 (10): 1043–1044. doi: 10.1038/ki.2012.32

104. Bock ME, Price HE, Gallon L, Langman CB. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single center report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (8): 1304–1311. doi: 10.2215/CJN.07680712

105. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009; 27 (3): 157–172. doi: 10.3233/DMA-2009-0657

106. Taniguchi Y, Shimamura Y, Horino T et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86 (1): 209–210. doi: 10.1038/ki.2014.136

107. Spinale JM, Mariani LH, Kapoor S et al. A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease. *Kidney Int* 2015; 87 (3): 564–574. doi: 10.1038/ki.2014.346

108. Konigshausen E, Sellin L. Circulating permeability factors in primary focal segmental glomerulosclerosis: a review of proposed candidates. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3765608. doi: 10.1155/2016/3765608

109. Peev V, Hahm M, Reiser J. Unwinding focal segmental glomerulosclerosis. *F1000Res* 2017; 6: 466. doi: 10.12688/f1000research.10510.1

110. Savin VJ, Sharma R, Sharma M et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (14): 878–883. doi: 10.1056/NEJM199604043341402

111. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. The FSGS factor: enrichment and *in vivo* effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (3): 552–561

112. Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, Welling DJ. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 (6): 1260–1269

113. Savin VJ, Sharma M, Zhou J et al. Renal and hematological effects of CLCF-1, a B-cell-stimulating cytokine of the IL-6 family. *J Immunol Res* 2015; 2015: 714964. doi: 10.1155/2015/714964

114. Sharma M, Zhou J, Gauchat J et al. Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 inhibitors attenuate the effect of cardiotrophin-like cytokine factor 1 and human focal segmental glomerulosclerosis serum on glomerular filtration barrier. *Transl Res* 2015; 166 (4): 384–398. doi: 10.1016/j.trsl.2015.03.002

115. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R et al. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res* 2008; 151 (6): 288–292. doi: 10.1016/j.trsl.2008.04.001

116. De Smet E, Rioux JP, Ammann H et al. FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (9): 2938–2940. doi: 10.1093/ndt/gfp278

117. Kopac M, Meglic A, Rus RR. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (3): 269–272. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00949.x

118. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (11): 2131–2135. doi: 10.1007/s00467-013-2539-z

119. Delville M, Sigdel TK, Wei C et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014; 6 (256): 256ra136. doi: 10.1126/scitranslmed.300853

120. Chatzigeorgiou A, Lyberis M, Chatzilymperis G et al. CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease. *Biofactors* 2009; 35 (6): 474–483. doi: 10.1002/biof.62

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

Сведения об авторах:

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 49. Барнаульский юридический институт, кафедра криминалистики. Тел.: 8(3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru ORCID: 0000-0002-5889-7071

About the authors:

Prof. Yakov F. Zverev MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Anna Ya. Rykunova, MD

Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Chkalov st., 49. Barnaul Law Institute, Department of Criminology. Phone: 8(3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru ORCID: 0000-0002-5889-7071

Поступила в редакцию: 10.05.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 10.05.2019

Accepted for publication: 16.01.2020

© М. Хасун, С.А. Орлова, И.Г. Каюков, О.В. Галкина, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, 2020
УДК612.398.145.3 : 612.46

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

М. Хасун¹, С.А. Орлова¹, И.Г. Каюков^{2,3}, О.В. Галкина², О.Н. Береснева²,
М.М. Парастаева², А.Г. Кучер¹, Н.В. Мосина²*

УРОМОДУЛИН И ПОЧКИ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ²Научно-исследовательский институт нефрологии, ³кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Уромодулин (УМО) – многофункциональный гликопротеин, экспрессирующийся в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле. В настоящее время накоплено достаточно сведений о механизмах биосинтеза, апикального и базолатерального транспорта УМО, изменениях концентрации в моче и крови при повреждении различных компартментов почки, роли УМО в защите почек от инфекций, поддержании минерального гомеостаза, развитии артериальной гипертензии и участии этого гликопротеина в других физиологических и патологических процессах. В статье обсуждается клиническое значение УМО в развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП), прогностическое значение оценки концентрации УМО в моче и крови в плане риска сердечно-сосудистых заболеваний и вероятности развития острого повреждения почек у больных с сердечно-сосудистой патологией. Кратко освещаются вопросы мутации гена УМО и развития аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек.

Ключевые слова: уромодулин, тубулоинтерстиций, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, мутации гена уромодулина

M. Khasun¹, S.A. Orlova¹, I.G. Kayukov^{2,3}, O.V. Galkina², O.N. Beresneva²,
M.M. Parastaeva², A.G. Kucher¹, N.V. Mosina²*

UROMODULIN AND KIDNEYS

¹Department of Propedeutics of Internal Diseases, ²Research Institute of Nephrology, ³Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Uromodulin (UMO) is a multifunctional glycoprotein expressed in the epithelial cells of the thick ascending part of the loop of Henle. Currently a lot of data about mechanisms of biosynthesis, apical and basolateral transport of UMO, changes in urine and blood concentrations in different kidney compartments damage, roles of UMO in protecting kidneys from infections, maintaining mineral homeostasis, development of arterial hypertension and the participation of this glycoprotein in other physiological and pathological processes has been accumulated. The article discusses the clinical significance of UMO in the development and progression of chronic kidney disease, prognostic value of UMO urine and blood concentrations in terms of the risk of cardiovascular diseases and probability of acute kidney damage in patients with cardiovascular pathology. Briefly highlights issues of UMO gene mutation and development of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease.

Keywords: uromodulin, tubulointerstitium, chronic kidney disease, acute kidney damage, uromodulin gene mutation

Для цитирования: Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г., Галкина О.В., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Мосина Н.В. Уромодулин и почки. *Нефрология* 2020;24(1):22-38. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

For citation: Khasun M., Orlova S.A., Kayukov I.G., Galkina O.V., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Kucher A.G., Mosina N.V. Uromodulin and kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1): 22-38. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

ВВЕДЕНИЕ

Уромодулин впервые был обнаружен И. Таммом и Ф.Л. Хорсфаллом в 1950 году, когда они выделили из мочи протеин, который ингибировал гемагглютинацию вирусов [1, 2]. Сначала по имени авторов белок получил название «белок Там-

ма–Хорсфалла» (ТХБ). В 1985 году А.В. Muchmore и J.M. Decker выделили из мочи беременных женщин белок, который получил название уромодулин (УМО), поскольку он проявлял иммуносупрессивные эффекты в отношении Т-клеток *in vitro* [3]. Вскоре D. Pennica и соавт. продемонстри-

*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

ровали, что аминокислотные последовательности УМО и ТХБ практически идентичны [4]. С того времени УМО и ТХБ используются как синонимы для обозначения одного и того же белка.

К настоящему времени накоплено много убедительных данных о том, что ТХБ является многофункциональным белком. Он критически важен для модуляции активности почечных ионных каналов, водно-солевого баланса, ренального и системного воспалительных ответов, межканальцевых взаимодействий, минеральной кристаллизации мочи и бактериальной адгезии. Кроме того, мутации гена УМО вызывают группу врожденных заболеваний почек, а изменения экспрессии ТХБ ассоциируются с повышением риска инфекций мочевых путей, камнеобразования, гипертензии, гиперурикемии и острого повреждения или хронической болезни почек [5]. Тем не менее, многие вопросы, прежде всего касающиеся участия УМО в физиологических и патологических процессах, остаются крайне противоречивыми («парадоксы уромодулина») [6]. Краткое рассмотрение ряда этих проблем и является целью настоящего сообщения.

1.1. Структура, синтез и секреция уромодулина

УМО – гликопротеин с молекулярной массой 80–90 кДа [3, 4, 7, 8], экспрессирующийся в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле (ТлВОПГ) [9, 10] и, возможно, начальных отделов дистального канальца [6, 7, 11]. Этот белок кодируется геном *UMOD*. ТХБ состоит из нескольких доменов и в значительной степени гликозилирован (30% молекулярной массы) [7, 8].

УМО представляет собой гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ)-заякоренный протеин с интересной структурой и уникальными свойствами [7]. Белок-предшественник состоит из 640 аминокислот [4]. Участки, идентифицированные в первичной последовательности ТХБ, включают сигнальную последовательность, направляющую его на секреторный путь (остатки 1–24), один домен, подобный эпидермальному фактору роста (EGF-подобный домен) (остатки 31–64), два кальций-связывающих EGF-подобных домена (остатки 65–107 и 108–149), домен D8C, содержащий восемь цистеиновых доменов (остатки 199–287), четвертый EGF-подобный домен (остатки 295–319) [12], один домен *zona pellucida* (ZP) (остатки 334–585), восемь потенциальных N-гликозилированных доменов и ГФИ-связывающий домен (остаток 614). В образовании 24 дисульфидных мостиков участвуют 48 цистеиновых остатков. Предполагает-

ся, что EGF-подобные домены опосредуют взаимодействия белка ТНР, а домен ZP способствует самоагрегации и полимеризации [13].

В ТлВОПГ УМО сосредотачивается преимущественно на апикальном полюсе, чему дополнительно способствует наличие ГФИ-якоря, играющего роль «целевого апикального сигнала» [14, 15]. При секреции УМО в мочу протеазы отщепляют его ГФИ-якорь от протеина [16].

В ходе биосинтеза предшественник УМО транслоцируется в эндоплазматический ретикулум (ЭР), где сигнальный пептид удаляется, а белок гликозилируется на семи из восьми его потенциальных сайтов гликозилирования [17]. Образуются дисульфидные связи, и на С-терминаль (скорее всего на S614) прикрепляется предварительно сформированный ГФИ-якорь [15]. После этого ТХБ транспортируется в аппарат Гольджи, где после ряда превращений к молекуле присоединяются сложные гликаны. Как зрелые гликаны, так и ГФИ-якорь, направляют белок преимущественно на апикальную мембрану эпителиальных клеток ТлВОПГ [18,19].

Предполагается, что УМО достигает люменальной стороны плазматической мембраны в неподходящей для полимеризации конформации, сохраняющейся в результате взаимодействия двух гидрофобных мотивов. Один из них расположен внутри домена ZP и называется внутренним гидрофобным пятном (ИНР, остатки 430–462); другой находится между доменом ZP и сайтом ГФИ-якоря (внешнее гидрофобное пятно – ЕНР, остатки 598–607) [12, 20].

Протеолитическое расщепление недавно идентифицированной гепсиновой протеазой нарушает гидрофобное взаимодействие между ИНР и ЕНР и генерирует способный к полимеризации мономер, который впоследствии собирается в полимерные нити [21, 22]. В конечном итоге ТХБ секретруется в мочу в виде высокомолекулярного полимера (M_r ¼ 1–10 106 Да), который при электронной микроскопии выглядит как фибриллярная матрица, способная принимать гелеобразную структуру в зависимости от ионной силы [23]. Мочевой мономер УМО состоит из 563 аминокислот. Мономерные формы этого гликопротеина в моче были зарегистрированы после добавления мочевины [24]. Также из мочи можно выделить усеченную форму ТХБ, в которой отсутствует часть домена полимеризации ZP [13]. Эта форма преимущественно мономерная, хотя она также может образовывать димеры, так как он сохраняет N-концевую часть ZP домена [25].

Считается, что скорость созревания ТХБ ограничивается процессингом в ЭР. Это обусловлено сложной третичной структурой белка вследствие наличия большого числа цистеиновых остатков (48,7% от содержания аминокислот), которые участвуют в образовании внутримолекулярных дисульфидных мостиков [7]. В ЭР, как уже отмечалось выше, гликозилирование инициируется на семи из восьми потенциальных N-связанных сайтов гликозилирования. В комплексе Гольджи все гликановые цепи превращаются в сложные расщепленные углеводы с остатками сиаловой кислоты на концах, за исключением N274, который сохраняет фрагмент с высоким содержанием маннозы [17]. Возможно также O-связанное гликозилирование [26]. Таким образом, гликозилирование вносит значительный вклад в молекулярную массу ТНР (как уже указывалось выше, примерно, 30%). Такое высокое содержание углеводов, как полагают, важно для физико-химических свойств и функций ТХБ [13].

В независимых исследованиях было показано наличие меньшей по величине, но значимой базолатеральной секреции УМО, т.е. выделения белка в кровь [9, 27]. Например, при использовании иммуноэлектронной микроскопии почек крыс S. Bachmann и соавт. показали, что отношение апикальной/базальной секреции УМО составляет 2:1 [9]. Известно, что УМО определяется в сыворотке крови здоровых людей в концентрациях 30–540 нг/мл [28–30]. Значимость и механизмы базолатерального трафика УМО окончательно не выяснены. Однако установлено, что циркулирующие формы ТХБ, преимущественно, мономерны [13]. Также остается непонятным, почему УМО в системной циркуляции не агрегируется, несмотря на полную длину молекул [6, 11].

Наконец, мало что известно об изменениях синтеза и соотношении апикальных и базолатеральных вариантов транспорта УМО при острых и хронических повреждениях тубулоинтерстициального компартмента почек. Некоторые исследователи считают, что базолатеральный транспорт УМО может даже преобладать (или, во всяком случае, страдать меньше) над апикальным при развитии повреждения почек [31]. Отсюда возникает обоснованное желание использовать отношение базальной и апикальной секреции ТХБ в качестве оценочного показателя, характеризующего состояние тубулоинтерстициального компартмента почечной паренхимы. Однако нет единой точки зрения в отношении преобладания или, наоборот, снижения того или иного

вида секреции по мере развития повреждения тубулоинтерстиция [31]. В доступной литературе мы встретили только одну работу, выполненную на современном уровне, в которой была оценена величина апикальной (в моче) и базальной (в кровь) секреции УМО в зависимости от степени выраженности морфологических изменений, установленных при нефробиопсии [32]. В этой работе у пациентов с различными вариантами ХБП максимальная степень тубулярной атрофии отмечена при одновременном снижении уровней уромодулина в сыворотке крови и моче [32]. Т. е., ответ на поставленный выше вопрос о большем или меньшем повреждении того или иного трафика ТХБ получен не был.

В недавно опубликованной работе, выполненной с участием некоторых из нас, было установлено, что у пациентов с гломерулопатиями концентрация ТХБ в сыворотке крови уменьшается при меньшей степени почечной дисфункции, чем экскреция этого гликопротеина с мочой. Такие данные дают основания полагать, что базолатеральный транспорт уромодулина при данной патологии страдает раньше, чем люменальный. Это может иметь определенный биологический смысл: более длительное поддержание приемлемых уровней ТХБ в моче противодействует камнеобразованию и инфекциям мочевых путей у пациентов с довольно выраженной почечной дисфункцией [33].

По результатам ряда исследований суточная экскреция УМО с мочой у здоровых людей составляет от 9 до 66 мг [29, 30, 34–36], хотя некоторые авторы приводили и более высокие значения: 70–113 мг [28, 37]. Можно полагать, что определенный вклад в вариабельность данного параметра вносят различия в массе действующих нефронов среди участников исследований, использование разных методов измерения УМО в моче и небольшое число наблюдений в каждой отдельной работе.

Экскреция УМО возрастает от момента рождения до взрослого возраста и остается стабильной примерно до 60 лет, после чего начинает снижаться [38, 39]. В то же время, отношение уромодулин мочи/креатинин мочи остается относительно постоянным с четырехлетнего возраста до седьмого десятилетия жизни. Экскреция УМО позитивно коррелирует с величинами рСКФ, объема мочи, потребления соли и белка [30, 36, 40].

Время полужизни УМО в крови составляет у людей около 16 ч [41].

В моче УМО присутствует, главным обра-

зом, в виде высокомолекулярного полимера (M_r 1–10×10⁶ Да) в форме фибрилл. При электронно-микроскопическом анализе фибриллы имеют ширину около 100 Å и среднюю длину около 25 000 Å. УМО – полианионная макромолекула, интенсивно сиализированная и сульфатированная N-связанными гликанами [42]. В растворах УМО, агрегируясь, проявляет гель-подобные свойства при концентрациях NaCl и CaCl₂, близких к 100 и 1 ммоль/л соответственно [19, 18], что может служить объяснением физиологическому факту появления единичных гиалиновых цилиндров в осадке мочи при дегидратации (например у спортсменов), которая обуславливает повышение концентрации электролитов в моче. Секретировавшийся УМО формирует медленно перемещающийся гель, который взаимодействует с молекулами того же самого белка, заякоренными на плазматической мембране. Это потенциально может вносить вклад в коллоидно-осмотическое давление мочи и замедление пассажа катионов в толстом восходящем отделе петли Генле, способствуя, таким образом, их реабсорбции и транспорту в данном сегменте нефрона [11, 43], что, в конечном итоге, влияет на деятельность противоточно-множительной системы почек.

Исследования *in vivo* на нокаутных по *UMOD*-гену мышам свидетельствуют о том, что УМО снижает риск инфекций мочевых путей [44, 45] и уролитиаза, возможно, за счет конкурентного взаимодействия с фимбриями типа 1 *Escherichia coli* и последующего связывания микроорганизма с уроплакинами (белками, выстилающими клетки мочевого пузыря и выполняющими, в том числе, защитную функцию), и противодействия агрегации кристаллов кальция соответственно [46, 47].

Факторы, которые контролируют синтез, секрецию и экскрецию ТХБ, раскрыты далеко не полностью. Тем не менее, известно, что печеночный нуклеарный фактор транскрипции 1β (HNF1B) позитивно регулирует экспрессию *UMOD*, связываясь с промоутерными элементами гена. Инактивация HNF1B *in vivo* ассоциируется со снижением транскрипции *UMOD* [48].

Мутации гена *HNF1B* приводят к развитию семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии [49], возможно за счет уменьшения синтеза УМО.

Факторами, способными усиливать экспрессию или экскрецию УМО, являются: повышенное потребление соли само по себе или в комбинации с фуросемидом [40,50] и высокое содержание белка в рационе [51].

Считается, что ассоциации между потреблением хлорида натрия и экскрецией УМО наиболее выражены при соль-чувствительной гипертензии [50]. Увеличение содержания соли в рационе крыс-самцов линии Sprague-Dawley приводит к относительно стойкому нарастанию мРНК и уровня УМО в моче. Это указывает на то, что в данной ситуации нарастание содержания ТХБ в моче отражает усиление его интратрениального синтеза [40]. Уменьшению синтеза ТХБ и его экскреции с мочой способствуют ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента [52], возможно, колхицин [53, 54] и селективные ингибиторы циклооксигеназы типа 2 [55].

1.2. Потенциальное клиническое значение уромодулина. Результаты исследований по полногеномному поиску ассоциаций

Интерес к УМО возрос в результате исследований по полногеномному поиску ассоциаций (ППАС; genome-wide association studies – GWASs). В таких исследованиях было показано наличие взаимосвязей между общим однонуклеотидным полиморфизмом в восходящей (upstream) области гена *UMOD* с состоянием экскреторной функции почек и артериальной гипертензией [56–59]. Результаты молекулярно-генетических исследований внесли новый и значительный вклад в понимание механизмов вовлечения ТХБ в механизмы регуляции функционирования почечных канальцев, гомеостаза натрия и артериального давления. Последнее потенциально может послужить основой для создания новых подходов к лечению артериальной гипертензии [60, 61].

С помощью ППАС у здоровых людей было установлено, что аллели гена *UMOD*, ассоциированные с низким содержанием УМО в моче (rs12917707, rs4293393, rs13333226), соотносятся с более высокими значениями СКФ [56–59].

Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов гена *UMOD* с СКФ наводят на мысль о том, что именно они являются причиной вариаций величины скорости клубочковой фильтрации у здоровых людей [62]. Исходя из результатов, цитированных выше исследований [56–59], следовало бы ожидать, что при наиболее низких концентрациях УМО в моче СКФ должна принимать наиболее высокие значения. Однако у мышей, нокаутных по гену УМО (*UMOD*–/–), неожиданно были выявлены значимо меньшие значения СКФ по сравнению с животными дикого типа [60, 63]. Одно из имеющихся объяснений на этот счет связано со сведениями о том, что скорректированная суточная мочевая экскреция ТХБ (выраженная в

мкг/мл клиренса креатинина) нарастает у пациентов с ХБП [36] и у больных сахарным диабетом на ранних стадиях диабетической нефропатии без отчетливого снижения СКФ как в том, так и в другом случае [64].

Интерпретировать эти данные можно следующим образом. Редукция общей массы действующих нефронов в начальных стадиях хронического повреждения почечной паренхимы сопровождается компенсаторной гиперфилтрацией в оставшихся нефронах (поэтому СКФ остается на нормальном уровне) и гиперфункцией клеток толстого восходящего отдела петли Генле (поэтому количество УМО в отдельно взятом функционирующем нефроне возрастает) [62].

Следовательно, у пациентов на ранних стадиях ХБП с сохранной СКФ можно ожидать увеличения общей мочевой экскреция ТХБ [64]. Однако более выраженное снижение СКФ, отражающее уменьшение массы функционирующих нефронов вследствие их необратимого повреждения, может сопровождаться конкордантным падением концентрации ТХБ в моче (уменьшение синтеза ТХБ из-за уменьшения массы функционирующих канальцев) [30, 36].

Другое объяснение базируется на результатах, полученных L.A. Graham и соавт. В их исследованиях, в том числе, сравнивались изменения клиренса креатинина у интактных и нокаутных (*UMOD*^{-/-}) мышей после солевой нагрузки. Было обнаружено, что клиренс креатинина значительно снижается у нокаутных животных в базальных условиях, но существенно нарастает после солевой нагрузки [60].

Это наводит на мысль о том, что на ранних стадиях ХБП с сохранной СКФ и вопреки ожиданиям низкой, а не высокой концентрацией УМО в моче, причиной может быть высокое потребление соли [62, 60].

В целом, сведения о причинной роли УМО в модуляции функции почек, исходя из данных различных доступных исследований, противоречивы, а поиск механизмов, патогенетически связывающих геномные изменения, выявленные в результате ППАС, с величиной СКФ, пока еще не завершен [65].

1.3. Значение ТХБ в развитии и прогрессировании ХБП

Результаты многих исследований, в том числе выполненных в последние годы, свидетельствуют о том, что экскреция УМО с мочой снижается по мере ухудшения функционального состояния почек [32, 66, 67].

В то же время, J. Zhou и соавт. [68] не нашли связи между уровнем концентрации ТХБ в моче и базальным уровнем рСКФ при обследовании 344 пациентов с IgA-нефропатией. В связи с этим стоит иметь в виду, что в их исследование включались пациенты с относительно сохранной функцией почек (среднее \pm ошибка средней рСКФ: $83,7 \pm 1,6$ мл/мин/1,73 м²). Последнее обязательно, на наш взгляд, могло воспрепятствовать выявлению подобной ассоциации.

В свою очередь, A. Köttgen и соавт. получили данные, скорее свидетельствующие о повышении концентрации УМО в моче при уменьшении СКФ [57]. Однако их результаты были получены на материалах популяционных исследований Framingham Heart Study (FHS) и Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). При этом меньшие уровни СКФ и большие значения концентрации УМО в моче отмечались у гомозигот по С-аллелю носителей полиморфизма rs4293393 гена *UMOD*.

В последнее время появились отдельные исследования, в которых изучались ассоциации между ренальной экскрецией ТХБ и морфологическими проявлениями повреждения структуры почек у пациентов с некоторыми вариантами гломерулопатий. При обследовании больных с IgA-нефропатией было обнаружено, что концентрация УМО в моче ниже в случаях выраженных проявлений тубулярной атрофии и интерстициального фиброза [68, 69]. У пациентов с ХБП максимальная степень тубулярной атрофии отмечена при одновременном снижении уровней УМО в сыворотке крови и моче [32].

Существуют предположения о том, что ТХБ может непосредственно участвовать как в развитии повреждения почек, так и обеспечивать нефропротекцию [6, 70]. Оба этих заключения выведены из весьма противоречивых, а порой даже парадоксальных результатов клинических и экспериментальных исследований.

Некоторые данные наводят на мысль о провоспалительной роли УМО, обладающего специфической способностью активировать нейтрофилы [71–73], моноциты [74, 75] и дендритные клетки [76].

УМО мочи беременных женщин усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов при участии простагландина E₂. При этом не исключается прямое специфическое взаимодействие ТХБ с мембранами нейтрофилов [75]. У *UMOD*^{-/-} мышей выявляется спленомегалия, ассоциированная с выраженной инфильтрацией белой пульпы макрофагами и увеличением концентраций TNF- α и интерлейкина-1.

Способность ТХБ активировать дендритные клетки костного мозга реализуется за счет его взаимодействия с Toll-подобными рецепторами типа 4 (TLR4). УМО выступает в качестве триггера, ориентирующего дендроциты на формирование зрелого материнского фенотипа [76]. Это имеет значение в воспалении и модуляции врожденного иммунного ответа.

Идентификация эндоцитозных образований, содержащих комплекс ГФИ с УМО, навела на мысль о наличии у ТХБ иммуносупрессора, которые реализуются путем связывания с фактором некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкином-1 [77, 78].

Макрофаги костномозгового происхождения также могут активироваться уромодулином. Внутривенное введение УМО сопровождается продукцией цитокинов макрофагального происхождения [79, 76]. Вместе с тем, результаты некоторых клинических и экспериментальных наблюдений показывают, что депозиты ТХБ в почечной ткани не имеют решающего значения в воспалительном процессе. В частности, R. Chambers и соавт. в биоптатах почек не нашли корреляции между аккумуляцией УМО в интерстиции и тяжестью воспалительных изменений канальцев [80]. Кроме того, отсутствие или малоинтенсивный воспалительный ответ на данный гликопротеин были выявлены в почечных трансплантатах с наличием интерстициальной патологии [81]. Хотя результаты экспериментов *in vitro* наводят на мысль о том, что образование антител к УМО может иметь решающее значение для закрепления воспалительной реакции [82], такие антитела не являются необходимыми для формирования ответа на этот белок *in vivo* [83].

Возвращаясь к вопросу о базолатеральном трафике ТХБ, отметим, что до настоящего времени остается неясным, появляется ли УМО в почечном интерстиции вследствие обратного заброса мочи или за счет секреции через базолатеральную тубулярную мембрану. Исследования при ишемическом повреждении показали, что УМО дрейфует от апикального к базолатеральному домену канальцевой клетки, что может подтверждать базолатеральное происхождение интерстициального УМО. Это ассоциируется с активацией по механизму обратной связи сигнальных путей воспаления в находящихся рядом проксимальных канальцах [31].

Т.М. El-Achkar и X.R. Wu, пытаясь как-то связать противоречивые и неоднозначные сведения о роли УМО в повреждении почек (в частности

в регуляции иммунной реакции), пришли к заключению о том, что ТХБ может проявлять провоспалительный эффект на миелоидные клетки и противовоспалительный – на эпителиальные [6]. При этом, согласно первому сценарию, эффект УМО преимущественно направлен на стимуляцию дендритных клеток, которые должны очистить ткань почек от клеточного детрита, образовавшегося при индукции почечного повреждения. Активация ТХБ в данном случае по механизму отрицательной обратной связи подавляет сигнальные пути воспаления в клетках эпителия. По второму сценарию УМО мочи и гликопротеин, поступающий в интерстиций вследствие базолатеральной секреции, обладают разными иммуногенными свойствами. Такие различия определяются особенностями гликозилирования этих двух типов протеина. УМО, произошедший вследствие базолатеральной секреции, взаимодействует с определенными рецепторами на мембранах тубулярных клеток, что приводит к угнетению в них сигнальных путей воспаления [6]. В данном контексте существенно, что в последнее время появились сведения о том, что части молекулы ТХБ могут использоваться (по крайней мере, в перспективе) для анти-TNF- α -терапии при воспалительных заболеваниях, антитела-истощающей терапии при аутоиммунных расстройствах и активации иммунитета при иммуносупрессированных состояниях [84].

Несмотря на определенную изящность научных схем Т.М. El-Achkar и X.R. Wu, нам представляется, что они далеко не в полной мере согласуются со многими имеющимися данными.

Важный вопрос: может ли ТХБ сам по себе модулировать повреждение почек за счет той же воспалительной реакции? Ответ на него неоднозначен. Например, S. Bachmann и соавт. не нашли каких-либо морфологических особенностей почечной ткани (в том числе на ультраструктурном уровне) у мышей, нокаутных по гену УМО, по сравнению с животными дикого типа.

Взаимодействие ТХБ с клетками и эффекторами иммунной системы характеризуется сложными и неоднозначными механизмами. Например, давно известно, что УМО обладает способностью связывать воспалительные цитокины и комплемент C1q [85–87]. При этом активация альтернативного пути комплемента вовлечена в развитие тубулоинтерстициального повреждения [88], а фактор Н комплемента (complement factor Н – CFH) является решающим в регуляции этого процесса [89]. Он может связываться с поверхностью

эпителиальных тубулярных клеток и ингибировать активацию комплемента при ишемическом повреждении почек [90]. Китайские специалисты смогли показать, что УМО, связываясь с CFH, активирует его. CFH, в свою очередь, взаимодействуя с С3b, ускоряет деградацию последнего. Все это, в конечном итоге, подавляет активацию комплемента по альтернативному пути, что ассоциируется с меньшей выраженностью повреждений почечной ткани у пациентов с различными нефропатиями [91]. Результаты другого уже цитированного клинического исследования показали, что низкий уровень экскреции УМО связан не только с большей тяжестью тубулоинтерстициальных повреждений, но и большим риском ускоренного снижения рСКФ у пациентов с IgA-нефропатией [68]. Эти данные, казалось бы, свидетельствуют о нефропротективном эффекте ТХБ. Однако в популяционных исследованиях было обнаружено, что повышенная концентрация УМО в моче, ассоциирующаяся с наиболее распространенным полиморфизмом *UMOD*, предшествует началу развития ХБП [58].

Наконец, у пациентов с нефропатиями были найдены позитивные зависимости между концентрациями ТХБ в сыворотке крови и целым рядом провоспалительных цитокинов [32].

Таким образом, имеющиеся сведения не дают однозначных доказательств ни в пользу повреждающей, ни в пользу нефропротективной роли ТХБ при нефропатиях, и данный вопрос требует дополнительных исследований.

1.4. Роль уромодулина в регуляции гомеостаза натрия и развитии артериальной гипертензии

Существуют согласующиеся и отчетливые свидетельства участия УМО в регуляции гомеостаза натрия и АД [59–61, 92]. Носители rs13333226 G-аллели *UMOD*-гена (ассоциирована с низким уровнем ТХБ) характеризуются низкой фракционной экскрецией натрия в условиях свободного потребления поваренной соли и низкой фракционной экскрецией эндогенного лития, что позволяет предполагать усиление реабсорбции натрия на уровне проксимальных канальцев [59]. Ассоциации генотипа rs13333226 и экскреции УМО с мочой становятся более отчетливыми при низком потреблении натрия, но ослабевают при высоком содержании этого катиона в рационе [59]. Такие данные наводят на мысль о том, что ассоциации гипертензии с rs13333226 опосредуются УМО и, возможно, его влиянием на гомеостаз натрия.

М. Trudu и соавт. и L.A. Graham и соавт. выполнили дополняющие друг друга эксперименты, обеспечив дальнейшие доказательства важной роли ТХБ в регуляции баланса натрия и развитии артериальной гипертензии [61, 60]. L.A. Graham и соавт. показали, что *UMOD*^{-/-} мыши характеризуются значимо меньшими уровнями систолического АД по сравнению с животными дикого типа [60]. Нокаутные мыши оказались резистентными к соль-индуцированным изменениям АД, и у них наблюдалось смещение влево кривой давление–натрийурез [60]. М. Trudu и соавт., напротив, нашли, что сверхэкспрессия *UMOD*-гена (исследование на трансгенных мышцах) вызывает дозозависимую активацию и увеличение экскреции УМО, ассоциированных с ростом АД [61]. Они также смогли показать, что фуросемид значительно повышает натрийурез и снижает АД как у трансгенных мышей, так и у гипертензивных индивидуумов, гомозиготных по аллелям, ассоциированным с высоким уровнем ТХБ [61].

Наконец, в недавней работе было показано, что у молодых, нокаутных по *UMOD*, мышей наблюдаются почечные потери соли и воды, однако с возрастом у таких животных развивается выраженная олигурия, которая связана с активацией компенсаторной реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных и дистальных канальцах. Такая реакция, по-видимому, частично опосредуется активацией ренина с последующим развитием артериальной гипертензии [93].

Эти исследования подтверждают, что связь между УМО и гипертензией опосредуется через транспорт натрия в толстом восходящем отделе петли Генле. В свою очередь, влияние УМО на реабсорбцию натрия в ТлВОПГ реализуется через фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и натрий/калий/2 хлор-котранспортер (NKCC2) [94–99].

В упрощенном виде место ТХБ в регуляции транспорта натрия в ТлВОПГ, опосредованное через NKCC2, представлено на рисунке.

При этом, УМО, секретировавшийся в просвет канальца, связывает там TNF- α , который, в свою очередь, не может взаимодействовать со своим рецептором (TNFR) и проявить присущий ему ингибирующий эффект на NKCC2 (см. рисунок). В конечном итоге оказывается, что под влиянием ТХБ NKCC2 становится более активным, а транспорт ионов в ТлВОПГ усиливается.

Результаты большинства рассмотренных выше экспериментальных работ в основном согласуются с предположением о том, что УМО способен активировать тубулярную реабсорбцию натрия и,

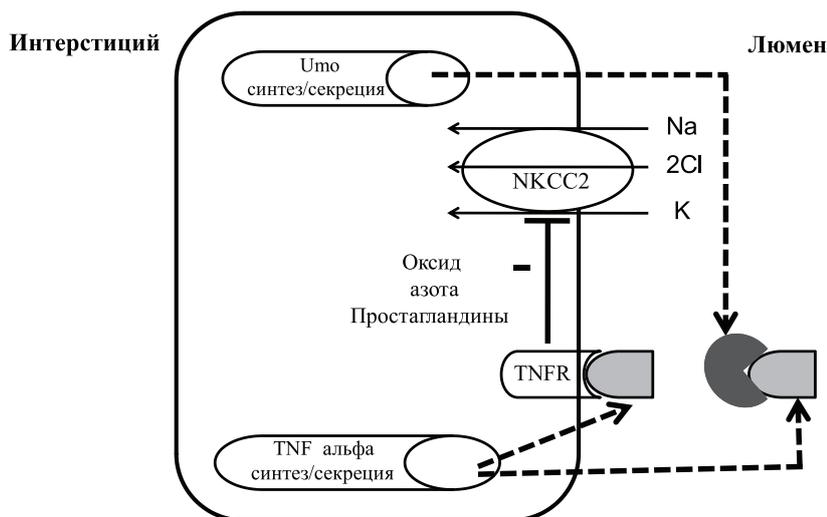


Рисунок. Упрощенная схема взаимодействия между уромодулином (Umo), Na, K, 2Cl-котранспортером (NKCC2) и фактором некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) в толстом восходящем отделе петли Генле [60, 61, 100, 101]. TNFR – рецептор фактора некроза опухоли-альфа.

Figure. A simplified diagram of the interaction between uromodulin (Umo), Na, K, 2Cl-cotransporter (NKCC2) and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in a thick ascending loop of Henle [60, 61, 100, 101]. TNFR - tumor necrosis factor alpha receptor.

таким образом, уменьшать его почечную экскрецию. Однако данные, полученные в клинических и популяционных исследованиях, по большей части свидетельствуют о том, что экскреция УМО с мочой позитивно коррелирует с выведением натрия [59, 67, 102]. Причины таких противоречий остаются не вполне ясными, однако они подчеркивают необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

В последнее время появились сведения и том, что ТХБ может оказывать влияние на тубулярную реабсорбцию и других ионов, в частности, двухвалентных. Следует отметить, что изменения активности NKCC2 сами по себе отражаются на транспорте катионов, в первую очередь Ca и Mg в ТлВПГ (за счет воздействия на величину люмен-позитивной трансэпителиальной разности потенциалов). Поэтому можно ожидать, что вариации концентрации УМО в тубулярной жидкости могут оказать влияние на экскрецию этих катионов. Однако корреляции между суточной экскрецией ТХБ, объемом и осмоляльностью мочи, выведением Na, K и Ca или клиренсом свободной воды у здоровых людей не наблюдалось [36]. С другой стороны – получены сведения о том, что при избыточной экспрессии ТХБ (активирующая мутация) увеличивается реабсорбция натрия и, возможно, меняется тубулярный транспорт K, Cl, Ca и Mg [100]. При этом не исключено, что изменения транспорта кальция и магния также связаны с активирующим влиянием УМО на TRPV5 (нарастание реабсорбции Ca) и TRPV6 (нарастание реабсорбции Mg) [103–105]. Несмотря на то, что нарушения гомеостаза двухвалентных катионов могут иметь важное патогенетическое значение при ХБП и участвовать в развитии ее осложнений (в том числе, артериальной гипертензии), кли-

нических исследований по участию ТХБ в этом направлении, насколько нам известно, не проводилось. Поэтому мы считаем поиск ассоциаций между параметрами продукции/экскреции УМО и гомеостаза или экскреции двухвалентных катионов у пациентов с ХБП интересным и актуальным вопросом.

1.5. Уромодулин и сердечно-сосудистые заболевания

В последние годы появились сообщения о связи уровня УМО (как экскретируемого с мочой, так и сывороточного) с биомаркерами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), общей и сердечно-сосудистой смертностью, риском развития острого повреждения почек (ОПП) у пациентов, подвергающихся кардиохирургическому лечению (как пожилого, так и детского возраста) [106–109]. Традиционно оценка функционального состояния почек проводится с помощью рСКФ и соотношения альбумина/креатинина (АКС) мочи. Хотя дисфункция канальцев и приводит к развитию метаболического ацидоза, сосудистой кальцификации, анемии, т. е. факторам риска развития ССЗ, принятых мочевых показателей, характеризующих состояние канальцев, нет, соответственно, мало что известно о связи между ними и клиническими исходами.

При обследовании группы лиц пожилого возраста P.S. Garimella и соавт. показали, что у пациентов из группы с более высоким уровнем УМО мочи реже отмечались сахарный диабет, ИБС, инсульты, сердечная недостаточность, они имели меньшие значения систолического АД, индекса массы тела, С-реактивного белка, АКС, а также более высокие уровни СКФ [66]. Согласно данным, полученным в ходе исследования, более высокий уровень экскреции УМО с мочой был

связан с более низким риском прогрессирования ХБП и риском смертности при проведении мультивариантного анализа, включавшего поправку на рСКФ и АКС мочи [66]. Авторы рассматривают несколько потенциальных причин подобной зависимости. Во-первых, более высокий уровень УМО может отражать большее количество функционирующих канальцев и/или резерв канальцев, что, в свою очередь, может замедлять прогрессирование заболевания почек. Если это так, то ТХБ может отражать состояние канальцев и предоставлять прогностическую информацию в дополнение к клубочковым маркерам состояния почек (рСКФ и АКС). Во-вторых, более высокий уровень УМО мочи может быть показателем большей сохранности функции канальцев, таких как выработка эритропоэтина, поддержание кислотно-основного и минерального гомеостаза. Сохранение же этих канальцевых функций, в свою очередь, может снизить смертность. В-третьих, возможно, что более высокий уровень УМО мочи является защитным благодаря противовоспалительным свойствам, связыванию бактерий и предотвращению образования кристаллов [79, 82]. Авторы предполагают, что УМО мочи может быть маркером состояния канальцев, предоставляет прогностическую информацию независимо от расчетной СКФ и соотношения альбумина/креатинина мочи.

Этими же авторами [106] в другом исследовании пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам в условиях искусственного кровообращения на работающем сердце, было показано, что чем ниже уровень УМО в моче перед оперативным вмешательством, тем больше риск развития острого повреждения почек (ОПП) в послеоперационном периоде. Кроме того, отмечено, что пациенты, у которых имело место развитие ОПП, были старше по возрасту, имели более низкие значения рСКФ и соотношения уромодулина/креатинина, у них чаще отмечалась сердечная недостаточность. Чаще ОПП развивалось у больных, которым выполнялась операция на клапанах сердца, а также у тех, кто имел большее время сердечно-легочного шунтирования [106]. M.R. Bennett и соавт. при обследовании детей, подвергшихся оперативному кардиохирургическому вмешательству, также показали увеличение частоты развития ОПП у детей с более низким предоперационным уровнем УМО [109].

ОПП – это серьезное осложнение у этой категории больных, в качестве главной причины которого рассматривается развитие острого тубулярного некроза. Показано, что у мышей, нокау-

тированных по гену *UMOD*, уровень креатинина в сыворотке крови увеличивается по сравнению с мышами дикого типа [110], и выявляются более выраженные гистологические изменения с диффузным тубулярным некрозом, затрагивающим преимущественно сегменты S3 наружного мозгового вещества [110, 31]. Воспаление является важным фактором патогенеза ОПП [108], и у мышей, нокаутированных по гену *UMOD*, выявляется большая степень инфильтрации нейтрофилами, особенно вокруг поврежденных сегментов S3, по сравнению с мышами дикого типа после ишемического повреждения [31]. Во время ишемически-реперфузионного повреждения интерстициальный уромодулин связан с подавлением воспалительной сигнализации в смежных проксимальных канальцах S3, что указывает на роль уромодулина в создании защитных канальцевых перекрестных помех во время ОПП [6, 31]. У мышей, нокаутированных по гену *UMOD*, также наблюдается нарушение выздоровления от ОПП, вплоть до 5 нед после ишемического повреждения, тогда как у мышей дикого типа восстановление почек происходит в течение 1 нед после повреждения [111]. Это говорит о том, что данный белок может быть необходим для восстановления после ОПП.

В настоящее время предоперационная оценка состояния почек ограничивается определением рСКФ и АКС. В последние годы выделены ряд биомаркеров повреждения канальцев почек для диагностики раннего ОПП в послеоперационном периоде, однако оценка состояния функции канальцев перед операцией не является рутинной практикой. P.S. Garimella и соавт. [106] полагают, что оценка предоперационного уровня УМО в моче может иметь прогностическое значение в отношении риска развития острого повреждения почек у данной категории пациентов.

Обследуя группу пациентов, подвергавшихся коронароангиографии, G.E. Delgado и соавт. [107] впервые проанализировали соотношение уровня сывороточного УМО с биомаркерами сердечнососудистого риска, а также с общей и сердечнососудистой смертностью, как и в указанном выше предыдущем исследовании. Было показано, что чем выше был уровень сывороточного ТХБ, тем ниже уровень общей и сердечнососудистой смертности, даже после проведения мультивариантного анализа с корректировкой на рСКФ. Выявлена значимая обратная корреляция уровня сывороточного УМО с маркерами сердечнососудистого риска. Кроме того, авторы показали, что включение данного показателя в

принятую Европейским обществом кардиологов шкалу суммарного сердечнососудистого риска SCORE значительно улучшило прогнозирование риска у участников, не имевших ранее сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, результаты данных исследований позволяют рассматривать низкий мочевого и/или сывороточный уровень УМО как один из потенциальных маркеров не только повреждения почек у больных с сердечно-сосудистой патологией, но и как предиктор неблагоприятного исхода у таких пациентов, подвергающихся кардиохирургическим операциям. Представляет большой интерес продолжение исследований в этой области.

1.6. Показатели экскреции уромулина с мочой в диагностике тяжести ХБП и дифференциальной диагностике различных вариантов гломерулопатий

Существуют отдельные сообщения, в которых изучались ассоциации в основном между характеристиками ренальной экскреции УМО и проявлениями повреждения структуры почек у пациентов с некоторыми вариантами гломерулопатий. При обследовании больных с IgA-нефропатией [68, 69] или другими заболеваниями почек [32] было обнаружено, что концентрация УМО в моче ниже в случаях выраженных проявлений тубулярной атрофии и интерстициального фиброза. Это позволило предложить использование величины экскреции ТХБ в качестве индикатора тубулярной функции [112–116].

Четкая специфичность места биосинтеза УМО наводит на мысль о том, что экскреция этого гликопротеина с мочой может характеризовать не только тубулоинтерстициальный компартмент почек, но и их состояние в целом, в том числе уровень массы действующих нефронов. Этому имеются ряд косвенных подтверждений [117]. Интересно, однако, что с данной задачей (интегральная характеристика состояния почек), на наш взгляд, лучше справляется не мочевого экскреция ТХБ, а концентрация этого белка в сыворотке крови (см. ниже).

Накопленные к настоящему времени сведения также позволяют полагать, что оценка параметров апикального (параметры почечной экскреции) и базолатерального (концентрация в сыворотке крови) транспорта УМО может иметь значение не только для прогноза прогрессирования ХБП, но и для решения других диагностических и дифференциально-диагностических задач.

С другой стороны – выявление определенных ассоциаций между особенностями клинических и морфологических проявлений нефропатий с ря-

дом показателей метаболизма и транспорта ТХБ побудило проверить возможности использования таких данные в целях дифференциальной диагностики. Такие направления в настоящее время начинают разрабатываться. Одной из основных задач этих подходов является разработка технологий, позволяющих, в частности, выявлять форму гломерулопатии, не прибегая к нефробиопсии. Они чаще всего основаны на результатах протеомного анализа мочи и(или) сыворотки крови. Так, при исследовании протеомики мочи было показано, что непролиферативные формы гломерулопатий [болезнь минимальных изменений (БМИ) и мембранозная нефропатия (МН)] ассоциируются с более высокими уровнями фрагментов альфа1-антитрипсина и низкими УМО. В свою очередь, при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) содержание в моче того же фрагмента УМО (m/z 1945) было столь же высоким, как и при пролиферативных вариантах гломерулярного повреждения (мембранопротролиферативный гломерулонефрит, МПГН и IgA-нефропатия) [118]. В следующей работе той же группы каталонских авторов были развиты идеи дифференциальной диагностики БМИ и ФСГС. При этом содержание в моче одного из фрагментов УМО у пациентов с ФСГС оказалось значимо выше, чем у больных БМИ. Тогда как мочевые уровни дериватов альфа1-антитрипсина, в целом, были выше при БМИ, чем при ФСГС. На основе полученных данных эти исследователи разработали компьютерную программу, позволяющую с довольно высокой степенью уверенности различать такие варианты гломерулопатий [119]. Была также подтверждена возможность отделять IgA-нефропатию от других вариантов гломерулопатий на основе содержания в моче фрагмента УМО m/z 1913.14 [120].

Результаты цитированных выше исследований основаны на использовании методов протеомного анализа мочи. Такие способы обычно позволяют выявлять те или иные фрагменты соответствующих белковых молекул (в частности ТХБ), но эти методы труднодоступны в клинической практике. Поэтому представляет интерес и дальнейшая оценка дифференциально-диагностической значимости изменений общей концентрации ТХБ в моче, особенно в комплексе с изменениями экскреции других протеинов и уровня ТХБ в сыворотке крови.

1.7. Диагностическое значение концентрации уромулина в сыворотке крови

Следует иметь в виду, что большинство исследований, в которых пытались оценить связь УМО с особенностями функционального состояния по-

чек, клиническими проявлениями нефропатий или морфологическими изменениями в почечной ткани у людей, базировались в основном на изучении параметров почечной экскреции ТХБ. Однако в последние годы стал проявляться серьезный интерес к величинам концентрации этого белка в сыворотке (плазме) крови, в том числе в плане диагностики. При этом, как уже указывалось, величина сывороточной концентрации УМО тесно позитивно коррелирует с уровнем рСКФ у пациентов с ХБП [33, 121–125], а ее изменения позволяют раньше выявлять наличие хронического повреждения почек, чем некоторые другие маркеры почечной дисфункции (например даже цистатин С) [124]. Кроме того, недавно было показано, что пациенты с низким уровнем сывороточного УМО имеют значимо больший шанс развития ХБП, чем люди с высокой концентрацией данного гликопротеина [125]. Важно подчеркнуть, что в цитированных выше исследованиях изучены очень большие по объему когорты пациентов. Например, L. Risch и соавт. обследовали 279 участников, а D. Steubl и соавт. – 426 [121, 122]. Все это может служить косвенным подтверждением высказанного выше предположения о том, что концентрация ТХБ в сыворотке крови в определенной мере является достаточно четким отражением состояния почек в целом.

В связи с этим остается только пожалеть, что в большинстве работ, оценивающих диагностическое значение сывороточного УМО, обычно не изучались мочевые уровни этого белка. Как уже отмечалось выше, в доступной литературе мы обнаружили только одну работу, в которой пытались непосредственно проанализировать связи между концентрацией уромодулина в сыворотке крови, характеристиками его мочевой экскреции и морфологическими изменениями в почечной ткани у больных различными вариантами нефропатий [32]. В этой работе у пациентов с ХБП максимальная степень тубулярной атрофии отмечена при одновременном снижении уровней УМО в сыворотке крови и моче [32]. Однако в отличие от L. Risch и соавт., D. Steubl и соавт. и других S. Prajczek и соавт. не нашли отчетливой ассоциации между рСКФ и концентрацией УМО в сыворотке крови [32, 121, 122]. Более того, их данные, скорее, дают основания полагать, что взаимоотношения между этими параметрами носят обратный характер ($RS=-0,1821$; $P=0,1083$).

Результаты уже цитированной работы с нашим участием [33] свидетельствуют о том, что у пациентов с гломерулопатиями концентрация уромодулина в сыворотке крови, по-видимому, более

тесно ассоциирована с рСКФ, тяжестью гломерулярных и тубулоинтерстициальных изменений в паренхиме почек и, скорее всего, может служить лучшей интегральной характеристикой состояния этого органа, чем концентрация этого белка в моче или величина его мочевой экскреции. Однако как интегральная оценка состояния почек, сывороточная концентрация ТХБ все же не превосходит СКФ, но, возможно, позволяет раньше выявлять повреждения тубулоинтерстициального компартмента почки, чем скорость клубочковой фильтрации [33].

Исходя из представленных выше сведений, приходится признать, что взаимосвязи (особенно в комплексе) характеристик продукции/экскреции УМО с особенностями функционального состояния почек, клиническими проявлениями нефропатий или морфологическими изменениями в почечной ткани изучены недостаточно, а некоторые данные противоречивы.

1.8. Уромодулин и аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек

Завершая настоящий обзор, обратим внимание еще на один аспект возможного участия ТХБ в развитии почечной патологии. Речь идет о некоторых генетически детерминированных заболеваниях почек. Как известно, ХБП – полиэтиологическое состояние, причем далеко не все причины, вызывающие хронические повреждения почек, хорошо известны. Объем знаний о наследственных и врожденных заболеваниях почек непрерывно увеличивается [126]. По имеющимся к настоящему времени данным, моногенные расстройства все же являются причиной ХБП менее чем в 10% случаев. С другой стороны – в диализной популяции пациентов часто прослеживается труднообъяснимая «семейственность». Это позволяет предполагать, что истинная частота генетически детерминированных заболеваний почек недооценена [126–128].

Результаты многолетних наблюдений, подтвержденные данными последних молекулярно-генетических исследований, показали, что мутации гена УМО (не путать с генетическими полиморфизмами *UMOD*!) могут быть причиной ХБП и вызывать: семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию (OMIM 162000), медуллярную кистозную болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) или гломерулярную кистозную болезнь почек (OMIM 609886) [129–135].

Продолжают описываться все новые случаи и анализироваться группы пациентов с нефропатиями, ассоциированными с мутациями *UMOD*, что

Таблица / Table

**Новая классификация и терминология различных типов АДТБП
на генетической основе [143]**
New classification and terminology of various types of ADTPD on a genetic basis [143]

Ген	Предлагаемая терминология	Ранее используемая терминология
<i>UMOD</i> (уромодулин)	АДТБП- <i>UMOD</i>	УБП (уромодулиновая болезнь почек) УАБП (уромодулин-ассоциированная болезнь почек) СЮГН (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия) МКБП2 тип 2 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 2)
<i>MUC1</i> (муцин)	АДТБП- <i>MUC1</i>	МБП (муцин-1 болезнь почек) МКБП1 тип 1 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 1)
<i>REN</i> (ренин)	АДТБП- <i>REN</i>	СЮГН2 (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия тип 2)
<i>HNF1B</i> (Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox beta)	АДТБП- <i>HNF1B</i>	МОДИ (MODY – maturity onset diabetes of the young type 5; диабет зрелого типа у молодых тип 5), КПСД (кисты почек и синдром диабета)
Неизвестен (например, конкретно не указан, генетически не тестирован или результаты генетического тестирования неудовлетворительны)	АДТБП-NOS	–

позволяет уточнить особенности клинических проявлений и генетических дефектов, лежащих в основе данных заболеваний [136–142].

Детальное изучение данного вопроса позволило прийти к заключению о том, что все состояния, упомянутые выше, представляют собой разные фенотипы одной и той же генетически детерминированной болезни, наследующейся по аутосомно-доминантному типу и неизбежно приводящей к поражениям тубулоинтерстициального компартмента, связанным со значительным уменьшением секреции данного белка в просвет канальца [143]. Такие фенотипы объединяет наличие: гиперурикемии (возможно, с проявлениями повреждений суставов по типу подагры), низкой фракционной экскреции мочевой кислоты (менее 5%) и, напротив, – отсутствие: гипертензии в начале заболевания, уменьшения концентрации уромодулина в моче, тубулоинтерстициальных повреждений, прогрессирующего снижения функции почек.

Ряд исследований продемонстрировали, что к сходной клинической картине могут приводить мутации не только *UMOD*, но и генов, кодирующих синтез некоторых других белков (муцина, ренина и др.). Однако основными объединяющими признаками для таких состояний остаются аутосомно-доминантное наследование и развитие тубулоинтерстициальных повреждений почек. Все это в 2015 г. позволило прийти к консенсусу в отношении наличия новой генетически детерминированной почечной патологии – аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП) (таблица) [143].

При этом общими клиническими проявлениями у пациентов с АДТБП становятся уже не раз упомянутые аутосомно-доминантное наследование, прогрессирующее снижение функции почек, скудный мочевой осадок, отсутствие или незначительная альбуминурия/протеинурия, отсутствие выраженной гипертензии в начале заболевания, отсутствие указаний на прием лекарственных средств, способных вызвать тубулоинтерстициальные повреждения почек, нормальные или уменьшенные размеры почек при сонографии, никтурия или энурез у детей (вследствие снижения концентрационной способности почек) [143, 144].

Согласно нашему опыту, пациенты (в том числе женского пола), с гиперурикемией, проявлениями подагрического артрита, возникающими в сравнительно молодом возрасте, снижением функции почек, отсутствием выраженной протеинурии и/или изменений мочевосадка встречаются не так уж редко. Они представляют непростую диагностическую проблему, поскольку бывает трудно свести их диагноз только к раннему развитию подагры и подагрической нефропатии. С учетом приведенных выше сведений нельзя исключить, что, по крайней мере, у части из них может иметь место АДТБП-*UMOD*. Во всяком случае, исследование у таких больных концентрации и параметров почечной экскреции ТХБ может представлять несомненный интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время сведения в отношении значения изменений метаболизма и экскреции УМО у пациентов с ХБП вследствие

различных нефропатий (в том числе, гломерулопатий) свидетельствуют лишь о том, что экскреция (и возможно, продукция) этого гликопротеина уменьшается по мере нарастания выраженности почечной дисфункции. Есть ряд свидетельств о потенциальном участии ТХБ в прогрессировании нефропатий, модуляции почечного транспорта ионов и развитии артериальной гипертензии при ХБП. Определенную перспективу может иметь возможное диагностическое значение характеристик биосинтеза и выведения. Однако конкретные данные по всем этим вопросам зачастую недостаточны или противоречивы («парадоксы уромодулина») [6]. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Tamm I, Horsfall FL. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;74(1):106–108
- Tamm I, Horsfall FL. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J Exp Med* 1952;95(1):71–97. doi: 10.1084/jem.95.1.71
- Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 1985;229(4712):479–481. doi: 10.1126/science.2409603
- Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science* 1987;236(4797):83–88. doi: 10.1126/science.3453112
- Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;Jan 14. doi: 10.1093/ndt/gfy394
- El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander or protector? *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):452–461. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054
- Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):658–676. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00829-1
- Serafini-Cessi F, Malagolini N, Hoops TC, Rindler MJ. Biosynthesis and oligosaccharide processing of human Tamm-Horsfall glycoprotein permanently expressed in HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194(2):784–790. doi: 10.1006/bbrc.1993.1890
- Bachmann S, Koeppen-Hagemann I, Kriz W. Ultrastructural localization of Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) in rat kidney as revealed by protein A-gold immunocytochemistry. *Histochemistry* 1985;83(6):531–538. doi: 10.1007/bf00492456
- Hoyer JR, Sisson SP, Vernier RL. Tamm-Horsfall glycoprotein: ultrastructural immunoperoxidase localization in rat kidney. *Lab Invest* 1979;41(2):168–173
- Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80(4):338–347. doi: 10.1038/ki.2011.134
- Bokhove M, Nishimura K, Brunati M et al. A structured interdomain linker directs self-polymerization of human uromodulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(6):1552–1557. doi: 10.1073/pnas.1519803113
- Micanovic R, Khan S, Janosevic D et al. Tamm-Horsfall protein regulates mononuclear phagocytes in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(3):841–856. doi: 10.1681/asn.2017040409
- Ferguson MA, Williams AF. Cell-surface anchoring of proteins via glycosyl-phosphatidylinositol structures. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:285–320. doi: 10.1146/annurev.bi.57.070188.001441
- Rindler MJ, Naik SS, Hoops TC, Peraldi MN. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein/uromucoid) is a phosphatidylinositol-linked membrane protein. *J Biol Chem* 1990;265(34):20784–20789
- Santambrogio S, Cattaneo A, Bernascone I et al. Urinary uromodulin carries an intact ZP domain generated by a conserved C-terminal proteolytic cleavage. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370(3):410–413. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.03.099
- van Rooijen JJ, Voskamp AF, Kamerling JP et al. Glycosylation sites and site-specific glycosylation in human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Glycobiology* 1999;9(1):21–30. doi: 10.1093/glycob/9.1.21
- Benting JH, Rietveld AG, Simons K. N-Glycans mediate the apical sorting of a GPI-anchored, raft-associated protein in Madin-Darby canine kidney cells. *J Cell Biol* 1999;146:313–320. doi: 10.1083/jcb.146.2.313
- Brown DA, Rose JK. Sorting of GPI-anchored proteins to glycolipid-enriched membrane subdomains during transport to the apical cell surface. *Cell* 1992;68:533–544
- Schaeffer C, Santambrogio S, Perucca S et al. Analysis of uromodulin polymerization provides new insights into the mechanisms regulating ZP domain-mediated protein assembly. *Mol Biol Cell* 2009;20(2):589–599. doi: 10.1091/mbc.e08-08-0876
- Brunati M, Perucca S, Han L et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of zona pellucida domain protein uromodulin. *Elife* 2015;4:e08887. doi: 10.7554/eLife.08887
- Santambrogio S, Cattaneo A, Bernascone I et al. Urinary uromodulin carries an intact ZP domain generated by a conserved C-terminal proteolytic cleavage. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370(3):410–413. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.03.099
- Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clin Chim Acta* 1987;162(3):329–340. doi: 10.1016/0009-8981(87)90052-0
- Cavallone D, Malagolini N, Monti A et al. Variation of high mannose chains of Tamm-Horsfall glycoprotein confers differential binding to type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 2004;279(1):216–222. doi: 10.1074/jbc.m308821200
- Wilburn DB, Swanson WJ. The «ZP domain» is not one, but likely two independent domains. *Mol Reprod Dev* 2017;84(4):284–285. doi: 10.1002/mrd.22781
- Easton RL, Patankar MS, Lattanzio FA et al. Structural analysis of murine zona pellucida glycans. Evidence for the expression of core 2-type O-glycans and the Sd(a) antigen. *J Biol Chem* 2000;275(11):7731–7742. doi: 10.1074/jbc.275.11.7731
- Jennings P, Aydin S, Kotanko P. Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):264–273. doi: 10.1681/ASN.2006020158
- Horton JK, Davies M, Woodhead JS, Weeks I. A new and rapid immunochemiluminometric assay for the measurement of Tamm-Horsfall glycoprotein. *Clin Chim Acta* 1988;174(2):225–237. doi: 10.1016/0009-8981(88)90389-0
- Dawnay AB, Thornley C, Cattell WR. An improved radioimmunoassay for urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. Investigation and resolution of factors affecting its quantification. *Biochem J* 1982;206(3):461–465. doi: 10.1042/bj2060461
- Lynn KL, Marshall RD. Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in renal disease. *Clin Nephrol* 1984;22(5):253–257
- El-Achkar TM, McCracken R, Rauchman et al. Tamm-Horsfall protein-deficient thick ascending limbs promote injury to neighboring S3 segments in an MIP-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(4):F999–F1007. doi: 10.1152/ajprenal.00621.2010
- Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1896–1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748
- Смирнов АВ, Хасун М, Каюков ИГ и др. Уромодулин сыворотки крови как ранний биомаркер атрофии канальцев и

интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями. *Тер арх* 2018;90(6):41–44. doi: 10.26442/terarkh201890641-47
Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG et al. Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Ter Arkh* 2018;90(6):41–44. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890641-47

34. Bichler KH, Ideler V, Harzmann R. Uromucoid excretion in normal individuals and stone formers. *Curr Probl Clin Biochem* 1979; 9:309–324

35. Glauser A, Hochreiter W, Jaeger P, Hess B. Determinants of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1580–1587. doi: 10.1093/ndt/15.10.1580

36. Thornley C, Dawney A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci (Lond)* 1985;68(5):529–535. doi: 10.1042/cs0680529

37. Romero MC, Zanaro N, Gonzalez L et al. Tamm-Horsfall protein excretion to predict the onset of renal insufficiency. *Clin Biochem* 2002;35(1):65–68. doi:10.1016/s0009-9120(02)00274-6

38. Ollier-Hartmann MP, Pouget-Abadie C, Bouillie J, Hartmann L. Variations of urinary Tamm-Horsfall protein in humans during the first thirty years of life. *Nephron* 1984;38(3):163–166. doi: 10.1159/000183300

39. Dulawa J, Kokot F, Kokot M, Pander HJ. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in normotensive and hypertensive elderly patients. *J Hum Hypertens* 1998;12(9):635–637. doi: 10.1038/sj.jhh.1000680

40. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney Int* 1998;54(4):1150–1156. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00117.x

41. Grant AM, Neuberger A. The turnover rate of rabbit urinary Tamm-Horsfall glycoprotein. *Biochem J* 1973;136(3):659–668. doi: 10.1042/bj1360659

42. van Rooijen JJ, Kamerling JP, Vliegenthart JF. Sulfated di-, tri- and tetraantennary N-glycans in human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Eur J Biochem* 1998;256(2):471–487. doi: 10.1046/j.1432-1327.1998.2560471.x

43. Vyletal P, Bleyer AJ, Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology—an update. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(6):456–475. doi: 10.1159/000321013

44. Pak J, Pu Y, Zhang ZT et al. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001;276:9924–9930. doi: 10.1074/jbc.m008610200

45. Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. *Am J Nephrol* 2005;25(6):570–578. doi: 10.1159/000088990

46. Bates JM, Raffi HM, Prasad K et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004;65(3):791–797. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00452.x

47. Mo L, Huang HY, Zhu XH et al. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004;66(3):1159–1166. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x

48. Gresh L, Fische E, Reimann A et al. A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J* 2004;23(7):1657–1668. doi: 10.1038/sj.emboj.7600160

49. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003;63(5):1645–1651. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00903.x

50. Torffvit O, Melander O, Hultén UL. Urinary excretion rate of Tamm-Horsfall protein is related to salt intake in humans. *Nephron Physiol* 2004;97(1):31–36. doi: 10.1159/000077600

51. Bachmann S, Dawney AB, Bouby N, Bankir L. Tamm-Horsfall protein excretion during chronic alterations in urinary concentration and protein intake in the rat. *Ren Physiol Biochem* 1991;14(6):236–245. doi: 10.1159/000173411

52. Guidi E, Giglioli A, Cozzi MG, Minetti EE. Which

urinary proteins are decreased after angiotensin converting-enzyme inhibition? *Ren Fail* 1998;20(2):243–248. doi: 10.3109/08860229809045108

53. Cairns HS, Dawney A, Woolfson RG, Unwin RJ. Evaluation of therapy for cast nephropathy: failure of colchicine to alter urinary Tamm-Horsfall glycoprotein excretion in normal subjects. *Exp Nephrol* 1994;2(4):257–258

54. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89(2):630–639. doi:10.1172/jci115629

55. Dou W, Thompson-Jaeger S, Lauderkind SJ et al. Defective expression of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in COX-2-deficient mice increases their susceptibility to urinary tract infections. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):49–60. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2004

56. Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009;41(6):712–717. doi: 10.1038/ng.377

57. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010;42(5):376–384. doi: 10.1038/ng.568

58. Köttgen A, Hwang SJ, Larson MG et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):337–344. doi: 10.1681/asn.2009070725

59. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet* 2010;6(10):e1001177. doi: 10.1371/journal.pgen.1001177

60. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ et al. Uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension* 2014;63(3):551–558. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.01423

61. Trudu M, Janas S, Lanzani C et al. Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH) team. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013;19(12):1655–1660. doi: 10.1038/nm.3384

62. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR et al. Uromodulin, an emerging novel pathway for blood pressure regulation and hypertension. *Hypertension* 2014;64(5):918–923. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03132

63. Bachmann S, Mutig K, Bates J et al. Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;288(3):F559–F567. doi: 10.1152/ajprenal.00143.2004

64. Torffvit O, Agardh CD. Urinary excretion rate of NC1 and Tamm-Horsfall protein in the microalbuminuric type I diabetic patient. *J Diabetes Complications* 1994;8(2):77–83. doi: 10.1016/1056-8727(94)90055-8

65. Köttgen A, Yang Q, Shimmin LC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and urinary uromodulin concentrations with rare variants identified by UMOD gene region sequencing. *PLoS One* 2012;7(5):e38311. doi: 10.1371/journal.pone.0038311

66. Garimella PS, Biggs ML, Katz R et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015;88(5):1126–1134. doi: 10.1038/ki.2015.192

67. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):70–80. doi: 10.2215/cjn.04230415

68. Zhou J, Chen Y, Liu Y et al. Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy. *PLoS One* 2013;8(8):e71023. doi: 10.1371/journal.pone.0071023

69. Graterol F, Navarro-Muñoz M, Ibernón M et al. Poor histological lesions in IgA nephropathy may be reflected in blood and urine peptide profiling. *BMC Nephrol* 2013;14:82. doi: 10.1186/1471-2369-14-82

70. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol*

2017;13(9):525–544. doi: 10.1038/nrneph.2017.101

71. Kreft B, Jabs WJ, Laskay T et al. Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes. *Infect Immun* 2002;70(5):2650–2656. doi: 10.1128/iai.70.5.2650-2656.2002

72. Wimmer T, Cohen G, Saemann MD, Hörl WH. Effects of Tamm-Horsfall protein on polymorphonuclear leukocyte function. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2192–2197. doi: 10.1093/ndt/gfh206

73. Horton JK, Davies M, Topley N et al. Activation of the inflammatory response of neutrophils by Tamm-Horsfall glycoprotein. *Kidney Int* 1990;37(2):7717–7260. doi: 10.1038/ki.1990.38

74. Su SJ, Chang KL, Lin TM et al. Uromodulin and Tamm-Horsfall protein induce human monocytes to secrete TNF and express tissue factor. *J Immunol* 1997;158(7):3449–3456

75. Yu CL, Lin WM, Liao TS et al. Tamm-Horsfall glycoprotein (THG) purified from normal human pregnancy urine increases phagocytosis, complement receptor expressions and arachidonic acid metabolism of polymorphonuclear neutrophils. *Immunopharmacology* 1992;24(3):181–190. doi: 10.1016/0162-3109(92)90074-m

76. Saemann MD, Weichhart T, Zeyda M et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005;115(2):468–475. doi: 10.1172/jci22720

77. Sabharanjak S, Sharma P, Parton RG, Mayor S. GPI-anchored proteins are delivered to recycling endosomes via a distinct cdc42-regulated, clathrin-independent pinocytotic pathway. *Dev Cell* 2002;2:411–423. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00145-4

78. Kirkham M, Fujita A, Chadda R et al. Ultrastructural identification of uncoated caveolin-independent early endocytic vesicles. *J Cell Biol* 2005;168(3):465–476. doi: 10.1083/jcb.200407078

79. Hoyer JR. Tubulointerstitial immune complex nephritis in rats immunized with Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 1980;17(3):284–292. doi: 10.1038/ki.1980.34

80. Chambers R, Groufsky A, Hunt JS et al. Relationship of abnormal Tamm-Horsfall glycoprotein localization to renal morphology and function. *Clin Nephrol* 1986;26(1):21–26

81. Howie AJ, Brewer DB. Extra-tubular deposits of Tamm-Horsfall protein in renal allografts. *J Pathol* 1983;139(2):193–206

82. Cavallone D, Malagolini N, Serafini-Cessi F. Binding of human neutrophils to cell-surface anchored Tamm-Horsfall glycoprotein in tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 1999;55(5):1787–1799. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00439.x

83. Fasth AL, Hoyer JR, Seiler MW. Extratubular Tamm-Horsfall protein deposits induced by ureteral obstruction in mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47(1):47–61. doi: 10.1016/0090-1229(88)90144-4

84. Wu TH, Li KJ, Yu CL, Tsai CY. Tamm-Horsfall Protein is a Potent Immunomodulatory Molecule and a Disease Biomarker in the Urinary System. *Molecules* 2018;23(1).pii:E200. doi: 10.3390/molecules23010200

85. Hession C, Decker JM, Sherblom AP et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines. *Science* 1987;237(4821):1479–1484. doi: 10.1126/science.3498215

86. Rhodes DC. Binding of Tamm-Horsfall protein to complement 1q measured by ELISA and resonant mirror biosensor techniques under various ionic-strength conditions. *Immunol Cell Biol* 2000;78:474–482. doi: 10.1111/j.1440-1711.2000.101-3-.x

87. Sherblom AP, Sathyamoorthy N, Decker JM et al. IL-2, a lectin with specificity for high mannose glycopeptides. *J Immunol* 1989;143(3):939–944

88. Hsu SI, Couser WG. Chronic progression of tubulointerstitial damage in proteinuric renal disease is mediated by complement activation: a therapeutic role for complement inhibitors? *J Am Soc Nephrol* 2003;14(suppl 2):S186–S191. doi: 10.1097/01.asn.0000070032.58017.20

89. Rodriguez de Cordoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E et al. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol* 2004;41(4):355–567. doi: 10.1016/j.molimm.2004.02.005

90. Renner B, Ferreira VP, Cortes C et al. Binding of factor H

to tubular epithelial cells limits interstitial complement activation in ischemic injury. *Kidney Int* 2011;80(2):165–173. doi: 10.1038/ki.2011.115

91. Liu M, Wang Y, Wang F et al. Interaction of uromodulin and complement factor H enhances C3b inactivation. *J Cell Mol Med* 2016;20(10):1821–1828. doi: 10.1111/jcmm.12872

92. Scolari F, Izzi C, Ghiggeri GM et al. Uromodulin: from monogenic to multifactorial diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(8):1250–1256. doi: 10.1093/ndt/gfu300

93. Liu Y, Goldfarb D, El-Achkar TM et al. Tamm-Horsfall Protein/Uromodulin Deficiency Elicits Tubular Compensatory Responses Leading to Hypertension and Hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;314:F1062–F1076. doi: 10.1152/ajprenal.00233.2017

94. Battula S, Hao S, Pedraza PL et al. Tumor necrosis factor- α is an endogenous inhibitor of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) isoform A in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F94–F100. doi: 10.1152/ajprenal.00650.2010

95. Evans DA, Jacobs DO, Revhaug A, Wilmore DW. The effects of tumor necrosis factor and their selective inhibition by ibuprofen. *Ann Surg* 1989;209(3):312–321. doi: 10.1097/0000658-198903000-00011

96. Nakatsuji K, Kii Y, Fujitani B, Ito T. General pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor. 1st communication: effects on cardiovascular, gastrointestinal, renal and blood functions. *Arzneimittelforschung* 1990;40(2 pt 1):218–225

97. Bao HF, Zhang ZR, Liang YY et al. Ceramide mediates inhibition of the renal epithelial sodium channel by tumor necrosis factor- α through protein kinase C. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1178–F1186. doi: 10.1152/ajprenal.00153.2007

98. Shahid M, Francis J, Majid DS. Tumor necrosis factor- α induces renal vasoconstriction as well as natriuresis in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(6):F1836–F1844. doi: 10.1152/ajprenal.90297.2008

99. Briggs JP, Schnermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. *Annu Rev Physiol* 1987;49:251–273. doi: 10.1146/annurev.ph.49.030187.001343

100. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *Biol Chem* 2011;286(34):30200–30210. doi: 10.1074/jbc.m111.222968

101. Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(10):F1231–1242. doi: 10.1152/ajprenal.00557.2012

102. Han J, Chen Y, Liu Y et al. Common variants of the UMOD promoter associated with blood pressure in a community-based Chinese cohort. *Hypertens Res* 2012;35(7):769–774. doi: 10.1038/hr.2012.51

103. Glaudemans B, Knoers NV, Hoenderop JG, Bindels RJ. New molecular players facilitating Mg(2+) reabsorption in the distal convoluted tubule. *Kidney Int* 2010;77(1):17–22. doi: 10.1038/ki.2009.358

104. Wolf MT, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013;84(1):130–137. doi: 10.1038/ki.2013.63

105. Nie M, Bal MS, Liu J et al. Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J Biol Chem* 2018;293(42):16488–16502. doi: 10.1074/jbc.ra118.003950

106. Garimella PS, Jaber BL, Tighiouart H et al. Association of preoperative urinary uromodulin with AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):10–18. doi: 10.2215/cjn.02520316

107. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(7):2201–2210. doi: 10.1681/asn.2016111162

108. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? *Kidney Int* 2004;66(2):480–485. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_2.x

109. Bennett MR, Pyles O, Ma Q, Devarajan P. Pre-operative

levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3):521–526. doi: 10.1007/s00467-017-3823-0

110. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M et al. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(2):F534–F544. doi: 10.1152/ajprenal.00083.2008

111. El-Achkar TM, McCracken R, Liu Y et al. Tamm-Horsfall protein translocates to the basolateral domain of thick ascending limbs, interstitium, and circulation during recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(8):F106–F1075. doi: 10.1152/ajprenal.00543.2012

112. Torffvit O, Jørgensen PE, Kamper AL et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in chronic nephropathy. *Nephron* 1998;79(2):167–172. doi: 10.1159/000045020

113. Bernard AM, Ouled AA, Lauwerys RR et al. Pronounced decrease of Tamm-Horsfall proteinuria in diabetics. *Clin Chem* 1987;33:1264

114. McLaughlin PJ, Aikawa A, Davies HM et al. Uromodulin levels are decreased in urine during acute tubular necrosis but not during immune rejection after renal transplantation. *Clin Sci (Lond)* 1993;84(2):243–246. doi: 10.1042/cs0840243

115. Schröter J, Timmermans G, Seyberth HW et al. Marked reduction of Tamm-Horsfall protein synthesis in hyperprostaglandin E-syndrome. *Kidney Int* 1993;44(2):401–410. doi: 10.1038/ki.1993.258

116. Tsai CY, Wu TH, Yu CL et al. Increased excretions of beta2- microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron* 2000;85(3):207–214. doi: 10.1159/000045663

117. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S et al. Uromodulin and Nephron Mass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(10):1556–1557. doi: 10.2215/cjn.03600318

118. Navarro-Muñoz M, Ibernón M, Bonet J et al. Uromodulin and $\alpha(1)$ -antitrypsin urinary peptide analysis to differentiate glomerular kidney diseases. *Kidney Blood Press Res* 2012;35(5):314–325. doi: 10.1159/000335383

119. Pérez V, Ibernón M, López D et al. Urinary peptide profiling to differentiate between minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *PLoS One* 2014;9(1):e87731. doi: 10.1371/journal.pone.0087731

120. Wu J, Wang N, Wang J et al. Identification of a uromodulin fragment for diagnosis of IgA nephropathy. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010;24(1):1971–1978. doi: 10.1002/rcm.4601

121. Risch L, Lhotta K, Meier D et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(12):1755–1761. doi: 10.1515/cclm-2014-0505et al

122. Steubl D, Block M, Herbst V. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e3011. doi: 10.1097/md.0000000000003011

123. Fedak D, Kuźniowski M, Fugie A et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126(12):995–1004. doi: 10.20452/pamw.3712

124. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uromodulin—a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2017;33(2):284–295. doi: 10.1093/ndt/gfw422

125. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 2018;36(1):110–118. doi: 10.1097/hjh.0000000000001527

126. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* 2014;383:1844–1859. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60659-0

127. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0

128. Freedman BI, Volkova NV, Satko SG et al. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am J Nephrol* 2005;25(6):529–535. doi: 10.1159/000088491

129. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002;62:1385–1394. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid581.x

130. Thompson GR, Weiss JJ, Goldman RT et al. Familial occurrence of hyperuricemia, gout, and medullary cystic disease. *Arch Intern Med* 1978;138(11):1614–1617. doi: 10.1001/archinte.1978.03630360012009

131. Dahan K, Devuyst O, Smaers M et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2883–2893. doi: 10.1097/01.asn.0000092147.83480.b5

132. Hart TC, Gorry MC, Hart PS et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002;39(12):882–892. doi: 10.1136/jmg.39.12.882

133. Rampoldi L, Caridi G, Santon D et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 2003;12(24):3369–3384. doi: 10.1093/hmg/ddg353

134. Turner JJ, Stacey M, Harding B et al. Uromodulin mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1398–1401. doi: 10.1210/jc.2002-021973

135. Wolf MT, Mucha BE, Attanasio M et al. Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int* 2003;64(5):1580–1587. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00269.x

136. Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N et al. A novel UMOD gene mutation associated with uromodulin-associated kidney disease in a young woman with moderate kidney dysfunction. *Intern Med* 2015;54(6):631–635. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3151

137. Bhargava R, Saigal R, Sharma R et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy 1 (FJHN1). *J Assoc Physicians India* 2014;62(8):749–753

138. Prejbisz A, Sellin L, Szwencz-Pietrasz E et al. Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(1):160–166. doi: 10.1038/ki.2015.2

139. Lee MN, Jun JE, Kwon GY et al. A novel UMOD mutation (c.187T>C) in a Korean family with juvenile hyperuricemic nephropathy. *Ann Lab Med* 2013;33(4):293–296. doi: 10.3343/alm.2013.33.4.293

140. Bollée G, Dahan K, Flamant M et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2429–2438. doi: 10.2215/cjn.01220211

141. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(8):1349–1357. doi: 10.2215/cjn.11151012

142. Plumb LA, Marlais M, Bierzynska A et al. Unilateral hypoplastic kidney – a novel highly penetrant feature of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *BMC Nephrol* 2014;15:76. doi: 10.1186/1471-2369-15-76

143. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015;88(4):676–683. doi: 10.1038/ki.2015.28

144. Каюков ИГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Смирнов АВ. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология* 2018;22(6):9–22. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

Kayukov IG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Smirnov AV. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(6):9–22 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

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

Мохамад Хасун, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ассистент кафедры.
Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: nefrolog2013@mail.ru

Доц. Орлова Светлана Александровна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, доцент кафедры.
Тел.: +7(812)338-69-19; E-mail: orlova_s_2001@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-0515-2575

Проф. Каюков Иван Глебович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра нефрологии и диализа. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-0793-5629

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, заведующая. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика 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 имени академика 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. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Мосина Нина Валерьевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, отделение

клинических исследований, руководитель. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ninamosina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7300-211X

About the authors:

Khasun Mohamad, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propedeutics of Internal Diseases, Assistant. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: nefrolog2013@mail.ru

Svetlana A. Orlova, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propedeutics of Internal Diseases, Assistant prof. Phone: +7(812)338-69-19; E-mail: orlova_s_2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0515-2575

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Department of Nephrology and Dialysis. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Olga V. Galkina, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. 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, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Nina V. Mosina, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Department of clinical trials, Head. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: ninamosina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7300-211X

Поступила в редакцию: 26.07.2019
Принята в печать: 16.01.2020
Article received: 26.07.2019
Accepted for publication: 16.01.2020

© Е.В. Смирнова, Е.В. Проскурнина, Т.Н. Краснова, 2020
УДК 616.61-002: 616.5-002.524] : 541.515

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-39-44

Е.В. Смирнова^{1*}, Е.В. Проскурнина², Т.Н. Краснова²

ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

¹Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, Москва, Россия; ²Кафедра внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В патогенезе системной красной волчанки (СКВ) и волчаночного нефрита (ВН) значительную роль играет нарушение оксидативного статуса. Поскольку данные об оксидативном статусе при СКВ и ВН носят разрозненный характер, целью исследования явилось его комплексное изучение с помощью новых методик. **ЦЕЛЬ.** Изучить особенности оксидативного статуса у больных СКВ с поражением почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В проспективное исследование были включены 53 больных СКВ, из них 40 – с различной выраженностью поражения почек, группа контроля из 87 здоровых доноров. Исследовали показатели: антиоксидантную активность (АОА) плазмы крови, удельную спонтанную активность нейтрофилов, удельную стимулированную активность (пиковую и интегральную), коэффициент затухания респираторного взрыва нейтрофилов, отражающий скорость снижения продукции свободных радикалов после их стимуляции, чем выше этот показатель, тем медленнее снижение продукции свободных радикалов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано повышение показателей: радикал-продуцирующей активности нейтрофилов, АОА плазмы крови у больных ВН по сравнению с группой контроля. Повышению АОА плазмы способствовала иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатиками (ЦС) по сравнению с монотерапией ГКС. Выявлена взаимосвязь нарушения оксидативного статуса с выраженностью воспалительных реакций: обнаружена корреляция коэффициента затухания респираторного взрыва с СОЭ. У больных ВН с НС отмечено снижение удельной спонтанной активности нейтрофила, возможно, связанное с истощением их функции при высокой активности заболевания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показано повышение показателей активности нейтрофилов, что может быть причиной оксидативного стресса при СКВ с ВН. Оправдано изучение данных показателей на выборках большого объема для поиска мишеней воздействия на нейтрофилы. Представляется сомнительной необходимость антиоксидантной терапии у больных СКВ в связи со значительным повышением АОА плазмы крови, возможно связанным с компенсаторной реакцией организма на оксидативный стресс, а также с терапией ГКС и ЦС.

Ключевые слова: оксидативный стресс, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, нейтрофилы

Е. V. Smirnova^{1*}, E. V. Proskurnina², T. N. Krasnova²

FEATURES OF THE OXIDATIVE STATUS IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS

¹Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia; ²Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Oxidative status impairment plays a significant role in the pathogenesis of SLE and lupus nephritis (LN). The data about oxidative status in this disease are incomplete, that's why it's necessary to use a new approach to study it. **THE AIM:** To study oxidative status in SLE patients with kidney involvement. **PATIENTS AND METHODS:** 53 patients with SLE were included in this prospective study, among them 40 patients with different severity of kidney involvement, control group were 87 healthy donors. Oxidative stress parameters were measured: antioxidant activity (AOA) of blood plasma and parameters, characterizing the state of the main source of reactive oxygen species (ROS) – neutrophils, more specifically: specific spontaneous neutrophil activity, specific stimulated activity (peak and integral), coefficient of respiratory burst attenuation, representing the rate of free radical production decrease after stimulation, the higher the value of this parameter, the slower is free radical production decrease. **RESULTS.** It was shown elevation of neutrophil free radical-producing activity parameters and elevation of blood plasma AOA in patients with LN, comparing to healthy controls. Immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids (GCS) and cytostatics (CS) increased blood plasma AOA comparing to monotherapy with GCS. A correlation between oxidative status impairment and intensity of inflammatory reactions was found: correlation of respiratory burst attenuation coefficient with blood sedimentation rate was shown. Reduction of spontaneous free radical-producing neutrophil activity was found in LN patients with NS, which might be the result of neutrophil functional activity attenuation in high disease activity. **CONCLU-**

*Смирнова Е.В. Россия, 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61. Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова. E-mail: elena.smirnova881@gmail.com Phone +7(967)238-07-16. ORCID: 0000-0003-4985-8609

*Smirnova E.V. Russia 117292, Moscow, Vavilova str., 61, City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradova. E-mail: elena.smirnova881@gmail.com Phone +7 (967) 238-07-16. ORCID: 0000-0003-4985-8609

SION. The increased free radical-producing neutrophil activity was shown, which might be the cause of oxidative stress in SLE with LN. It seems warranted investigation of these parameters in samples of larger volume to search targets aimed at neutrophils. The necessity of antioxidant therapy in patients with SLE seems doubtful, as they show significant increase of blood plasma AOA, which might result from compensatory reaction of human organism to oxidative stress and therapy with GCS and CS.

Keywords: oxidative stress, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, neutrophils

Для цитирования: Смирнова Е.В., Проскурнина Е.В., Краснова Т.Н. Особенности оксидативного статуса у больных волчаночным нефритом. *Нефрология* 2019;24(1):39-44. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-39-44

For citation: Smirnova E.V., Proskurnina E.V., Krasnova T.N. Features of the oxidative status in patients with lupus nephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23 (4):39-44. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-39-44

ВВЕДЕНИЕ

Поражение почек при системной красной волчанке (СКВ) определяет тяжесть и прогноз заболевания. Важную роль в патогенезе волчаночного нефрита (ВН) играет нарушение оксидативного статуса. Хорошо известно, что оксидативный стресс участвует как в инициации повреждения сосудистой стенки, так и способствует развитию вторичных воспалительных реакций.

Основным источником активных форм кислорода, как индукторов оксидативного стресса в организме человека, являются нейтрофилы, функция которых при СКВ нарушена. С одной стороны – это проявляется снижением фагоцитоза (LE-клеточный феномен), а с другой стороны, нетозом, в результате которого образуются нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ). Экспериментальные данные свидетельствуют, что количество НВЛ в почечных клубочках коррелирует с тяжестью их повреждения [1]. Известно, что гистоны НВЛ оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки клубочков [2], а матриксная металлопротеиназа 9 – компонент НВЛ – опосредованно участвует в развитии эндотелиальной дисфункции [3]. По данным исследования H.L. Pedersen, K.D. Horvei и др. [4], нарушение функциональной активности эндонуклеазы – ДНКазы I, обеспечивающей деградацию НВЛ, коррелировало с наличием поражения почек. На мышинных моделях СКВ продемонстрировано нарушение функции митохондрий (гиперполяризация внутренней мембраны), являющихся также источниками активных форм кислорода в эукариотических клетках. Характерно и повышенное содержание митохондрий в Т-лимфоцитах вследствие нарушения процессов их деления и митофагии [5].

Снижение антиоксидантной защиты может быть фактором, способствующим усилению оксидативного стресса, а также фактором активации аутовоспаления. На мышинных моделях ВН было обнаружено значительное снижение экспрессии

каталазы и супероксиддисмутазы-1, оказывающих антиоксидантное действие. У больных СКВ были обнаружены антитела к данным ферментам в сыворотке крови, а также снижение внутриклеточного содержания глутатиона, обладающего антиоксидантными свойствами [6].

Данные о состоянии оксидативного статуса при СКВ были накоплены в ходе изучения отдельных этапов свободнорадикальных процессов и поэтому носят разрозненный характер. Целью данного исследования явилась комплексная оценка общего прооксидантно-антиоксидантного равновесия, включающего определение радикал-продуцирующей активности нейтрофилов, как основного источника активных форм кислорода, и оценку активности водорастворимых антиоксидантов плазмы крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 53 больных СКВ в возрасте от 17 до 64 лет, из них 10 мужчин и 43 женщины, которые наблюдались в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний имени Е.М. Тареева Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с 2014 по 2017 г. Средний возраст группы составлял 34,2 (11,5) года. Абсолютными критериями исключения являлись: острый инфекционный процесс, обострение хронических воспалительных заболеваний, онкологические заболевания, алкогольная болезнь, беременность.

Группой контроля служили здоровые доноры из Гематологического научного центра МЗ РФ (n = 87), сопоставимые с больными по полу и возрасту.

Согласно классификации ВН И.Е. Тареевой, больные с поражением почек (n = 40) были разделены на группы с активным ВН с нефротическим синдромом (n = 8), активным ВН без нефротического синдрома (n = 20) и группу с неактивным ВН (n = 12), больных с быстро прогрессирующим течением заболевания не было. Обследова-

ние проводили по стандартам для больных СКВ, включавшее сбор жалоб, данных анамнеза, объективный осмотр и стандартные лабораторные и инструментальные методы.

Для исследования показателей оксидативного статуса использовалась методика исследования радикал-продуцирующей активности нейтрофилов и антиоксидантной активности плазмы, а также преднизолона и метотрексата с помощью новых хемилюминесцентных протоколов [7]. Определяли следующие параметры, характеризующие радикал-продуцирующую активность нейтрофилов: удельную спонтанную активность $A_{\text{сп}}$, удельную стимулированную пиковую A_1 и интегральную активность S , коэффициент затухания респираторного взрыва K_d [7, 8]. Коэффициент затухания K_d косвенно характеризует способность нейтрофилов к внутриклеточной продукции активных форм кислорода (АФК). АОА преднизолона и метотрексата исследовали с помощью следующей методики [8]: в химическую систему, стационарно генерирующую свободные радикалы, добавляли аликвоту раствора препарата. Конечная концентрация препарата в кювете соответствовала по порядку величины концентрации препарата в плазме крови с учетом биодоступности препарата.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета «STATISTICA 13.1» («StatSoft, Inc.», США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро–Уилка. Для изучения связи между данными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена или параметрический корреляционный метод Пирсона в зависимости от вида распределения данных. Достоверность различий между двумя группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни или параметрического критерия Стью-

дента. Для анализа различий между несколькими группами применяли параметрический дисперсионный анализ или непараметрический метод сравнения Краскела–Уоллиса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных СКВ по сравнению с группой здоровых доноров, была значимо изменена функциональная активность нейтрофилов, а именно: были повышены удельная спонтанная активность ($p < 0,0001$), удельная стимулированная пиковая ($p < 0,0001$) и интегральная активность S ($p < 0,0001$). Все эти показатели отражают количество продуцируемых свободных радикалов, их повышение свидетельствует об оксидативном стрессе.

Между группой больных и группой контроля не было обнаружено статистически значимого отличия коэффициента затухания респираторного взрыва нейтрофила, что указывает на сохранную внутриклеточную продукцию АФК (табл. 1).

Однако у пациентов с ВН при развитии нефротического синдрома (НС) отмечено значимое снижение удельной спонтанной радикал-продуцирующей активности нейтрофилов ($p = 0,045$) по сравнению с больными с активными формами ВН без НС (рис. 1). При сравнении других показателей функциональной активности нейтрофилов между группами больных с различной выраженностью поражения почек статистически значимых отличий не было обнаружено.

В объединённой выборке больных СКВ выявлена корреляция коэффициента затухания респираторного взрыва нейтрофила с уровнем СОЭ (коэффициент корреляции Спирмена $R_s = 0,38$, $p = 0,02$, n анализируемых пар = 53). Корреляций показателей функциональной активности нейтро-

Таблица 1 / Table 1

Показатели радикал-продуцирующей функциональной активности нейтрофилов в группе больных СКВ и группе контроля (Me, интерквартильный размах)
Indicators of radical-producing functional activity of neutrophils in the group of patients with SLE and the control group (Me, interquartile range)

Показатель	Группа больных СКВ	Группа контроля	Вывод
Удельная спонтанная активность, $\times 10^{-2}$ имп./ (с-кл)	0,10 [0,05; 0,21]	$0,27 \cdot 10^{-3}$ [$0,36 \cdot 10^{-3}$; $1,15 \cdot 10^{-3}$]	$A_{\text{сп}}$ значимо выше в группе СКВ, $p < 0,0001$
Удельная стимулированная пиковая активность, $\times 10^{-2}$ имп./ (с-кл)	6,72 [4,81; 9,99]	2,43 [1,70; 4,06]	A_1 значимо выше в группе СКВ, $p < 0,0001$
Удельная стимулированная интегральная активность, имп./кл.	6350 [3968; 9439]	2373 [1779; 3777]	S значимо выше в группе СКВ, $p < 0,0001$
Коэффициент затухания респираторного взрыва нейтрофила, K_d	0,39 [0,27; 0,53]	0,39 [0,32; 0,45]	Отсутствие значимого отличия между группами, $p > 0,1$

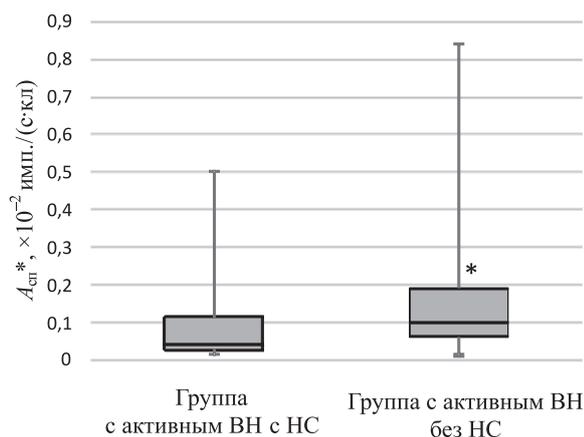


Рисунок 1. Удельная спонтанная активность нейтрофилов в группе с активным волчаночным нефритом с НС и группе с активными формами нефрита без НС, *p<0,05.
Figure 1. Specific spontaneous neutrophil activity in the group with active lupus nephritis with HC and the group with active forms of nephritis without HC, * p <0.05.

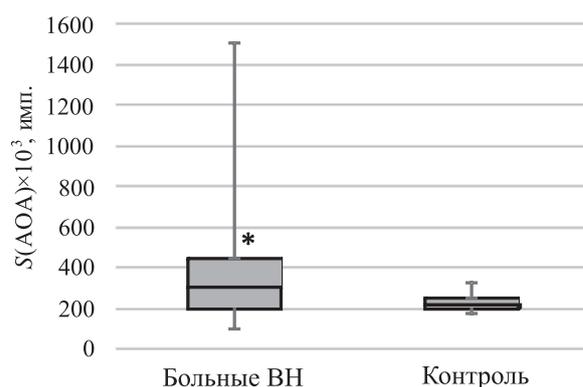


Рисунок 2. Антиоксидантная активность плазмы крови в группе больных ВН и группе контроля, *p<0,05.
Figure 2. Antioxidant activity of blood plasma in the group of patients with lupus nephritis and the control group, * p <0.05.

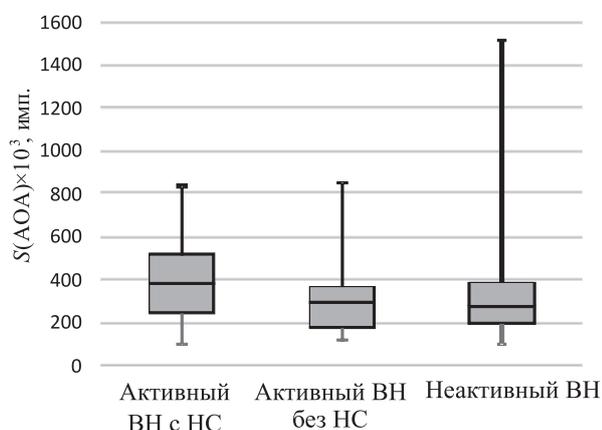


Рисунок 3. Антиоксидантная активность плазмы крови в группах больных волчаночным нефритом.
Figure 3. Antioxidant activity of blood plasma in groups of patients lupus nephritis.

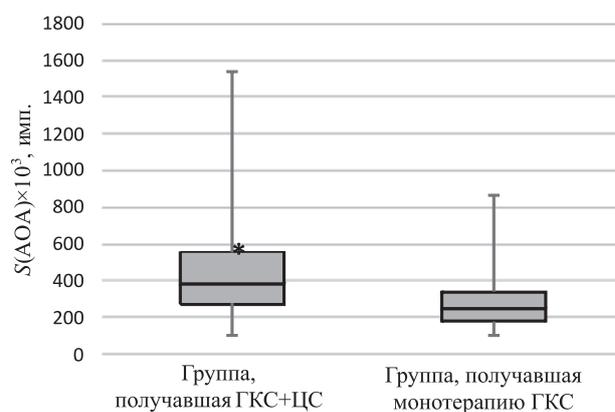


Рисунок 4. Антиоксидантная активность плазмы крови в группах пациентов, получавших и не получавших лечение цитостатиками, *p<0,05.
Figure 4. Antioxidant activity of blood plasma in groups of patients who received and did not receive treatment with cytostatics, * p <0.05.

филов с другими параметрами, отражающими лабораторную активность заболевания (СРБ, фибриноген, антитела к ДНК, компоненты системы комплемента), не обнаружено.

АОА плазмы у больных СКВ по сравнению с группой здоровых доноров была значимо выше [310·10³ (200·10³; 480·10³) имп., 220·10³ (190·10³; 260·10³) имп. соответственно, p = 0,0062]. У больных ВН АОА плазмы крови была выше по сравнению с контрольной группой (320·10³ [200·10³; 480·10³] имп., 220·10³ [190·10³; 260·10³] имп. соответственно, p = 0,0057) (рис. 2). При этом значимого различия в группах больных с разной степенью активности ВН не было обнаружено (рис. 3).

Корреляции АОА плазмы с параметрами, отражающими лабораторную активность заболевания

(СРБ, фибриноген, антитела к ДНК, компоненты системы комплемента), также не выявлены.

Учитывая литературные данные об антиоксидантных свойствах глюкокортикостероидов и цитостатиков, было проведено сравнение АОА плазмы крови в группах больных, получавших комбинированную терапию цитостатиками (ЦС) и глюкокортикостероидами (ГКС) (n = 25), и больных, получавших монотерапию ГКС (n = 15). В группе больных, получавших комбинированную терапию ГКС с ЦС, отмечено статистически значимое увеличение АОА плазмы крови (p = 0,04, критерий Манна–Уитни) (рис. 4) по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ГКС.

Можно предположить, что это связано с суммацией антиоксидантного эффекта ГКС и ЦС.

Для подтверждения этого предположения определяли АОА препаратов преднизолона и метотрексата *in vitro* с помощью методики, основанной на подавлении хемилюминесценции в системе, генерирующей свободные радикалы, водным раствором препарата соответствующей концентрации [8]. Показатели АОА преднизолона составили $14,8 \pm 0,5$ мкМ, метотрексата = $3,6 \pm 0,1$ мкмоль в единицах концентрации аскорбата натрия. Полученные данные позволяют предположить, что терапия ГКС и ЦС может способствовать усилению антиоксидантной активности плазмы.

ОБСУЖДЕНИЕ

По современным данным, нейтрофилы – ключевой источник активных форм кислорода в организме человека, играют важное значение в патогенезе СКВ благодаря способности к образованию НВЛ, продукции провоспалительных цитокинов и прямому повреждению тканей. При СКВ были описаны ряд структурных и функциональных нарушений нейтрофилов. Согласно ряду исследований [9, 10], у больных СКВ отмечают повышение уровня экспрессии генов, специфичных для гранулоцитов низкой плотности (ГНП), патологической субпопуляции нейтрофилов с морфологией ядер, соответствующей незрелому фенотипу. Для них характерна более высокая продукция провоспалительных цитокинов, включая интерфероны I типа, и способность оказывать прямое цитотоксическое действие на эндотелий, что играет ключевую роль в патогенезе СКВ [10]. Согласно ряду исследований [11, 12], для ГНП характерна повышенная базальная способность к образованию НВЛ *in vitro*, которая остается неизменной даже в присутствии ФМА (форбол-12-миристат-13 ацетат), мощного индуктора образования НВЛ, что может указывать на максимально стимулированное состояние нейтрофилов *in vivo*. Эти данные соответствуют полученным нами результатам исследования, продемонстрировавшим, что у больных СКВ по сравнению с группой здоровых доноров, значимо повышена базальная и стимулированная радикал-продуцирующая активность нейтрофилов. Более выраженная реакция нейтрофилов на стимул также подтверждает гипотезу о том, что нейтрофилы у больных СКВ находятся в праймированном цитокинами состоянии, т.е. имеют более высокий потенциал к образованию свободных радикалов.

Для оценки функций нейтрофилов важным является показатель, косвенно характеризующий продукцию внутриклеточных АФК – коэффициент затухания респираторного взрыва. Данный

показатель не был снижен, что говорит о сохранности функции нейтрофилов при СКВ. Положительная корреляция средней силы этого показателя с СОЭ свидетельствует о связи активности нейтрофилов с воспалительной активностью заболевания.

Однако в нашем исследовании было отмечено, что у больных ВН происходит снижение удельной спонтанной активности нейтрофила у больных ВН с НС. Данный факт возможно связан с истощением их радикал-продуцирующей способности при выраженной активности заболевания, но не исключена роль снижения концентрации альбумина и/или изменения его третичной структуры, ассоциированных с НС.

В соответствии с данными, подтверждающими значение про- и антиоксидантного равновесия в развитии СКВ, существует гипотеза о снижении антиоксидантной защиты при данном заболевании и возможном положительном действии антиоксидантной терапии СКВ, в том числе при ВН. В ряде исследований было показано, что при СКВ значимо снижены концентрация и активность ферментов, оказывающих антиоксидантное действие: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы.

Вместе с тем, существуют данные, согласно которым, при СКВ отмечен более высокий уровень общей антиоксидантной способности образцов крови и слюны, несмотря на сниженный уровень ферментных антиоксидантов [13]. Эти данные соответствуют полученным нами результатам, свидетельствующим о повышенной АОА плазмы крови у больных с СКВ по сравнению с контрольной группой здоровых доноров. Предположительно изменение АОА плазмы связано не только с патогенезом заболевания, но и с проводимой иммуносупрессивной терапией. Эти данные подчеркивают необходимость проведения, в первую очередь, адекватной иммуносупрессивной терапии СКВ и ВН, а при ее неэффективности возможно добавление антиоксидантных препаратов с целью коррекции нарушений оксидативного статуса – важного патогенетического механизма СКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная впервые комплексная оценка оксидативного статуса на основе изучения радикал-продуцирующей функции нейтрофилов с помощью новых оригинальных хемилюминесцентных методик продемонстрировала, что функциональная активность нейтрофилов и антиоксидантная

активность плазмы крови при СКВ с поражением почек претерпевают значительные изменения и отражают выраженность активности и тяжесть поражения. Комплексная оценка в целом оксидативного статуса демонстрирует возможность использования данных методик для дальнейших исследований с целью поиска терапевтических мишеней воздействия на нейтрофильное звено оксидативного стресса. Полученные результаты ставят под сомнение необходимость дополнительной антиоксидантной терапии у больных СКВ, поскольку подтверждают антиоксидантные свойства ГКС и ЦС, особенно в комбинации этих препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Hakkim A, Furnrohr B et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:9813–9818. doi: 10.1073/pnas.0909927107
- Kumar S, Kulkarni O et al. Neutrophil extracellular trap-related extracellular histones cause vascular necrosis in severe glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2399–2413. doi: 10.1681/ASN.2014070673
- Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1417–1424. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204837
- Pedersen HL, Horvei KD et al. Lupus nephritis: low urinary DNase I levels reflect loss of renal DNase I and may be utilized as a biomarker of disease progression. *J Pathol Clin Res* 2018; 4:193–203. doi: 10.1002/cjp2.99
- Lee HT, Wu TH et al. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus – From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion* 2016;30:1–7. doi: 10.1016/j.mito.2016.05.007
- Shah D, Sah S, Nath SK. Interaction between glutathione and apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2013;12: 741–751. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.007
- Проскурнина ЕВ, Шеримова АЕ и др. Новые люминесцентные методы оценки окислительного стресса у больных с системными васкулитами. *Технологии живых систем* 2016; 8: 26–36. (In Russ.)
Proskurnina EV, Sherimova AE et al. New luminescent methods for assessing oxidative stress in patients with systemic vasculitis. *Technologies of living systems* 2016; 8: 26–36. (In Russ.)
- Алексеев АВ, Проскурнина ЕВ, Владимиров ЮА. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азо-бис (2-амидинопропана). *Вестник Московского университета. Серия «Химия»* 2012; 53(3):187–193
Alekseev AV, Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Determination of antioxidants by the method of activated chemiluminescence using 2,2'-azo-bis (2-amidinopropane). *Bulletin of Moscow University. Chemistry series* 2012; 53 (3): 187–193. (In Russ.)
- Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:329–341. doi: 10.1038/nrneph.2015.33
- Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 455–463. doi: 10.1007/s00281-013-0375-7
- He Y, Yang F-Y, Sun E-W. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases. *Chin Med J* 2018; 131: 1513–1519. doi: 10.4103/0366-6999.235122
- Yu Y, Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J Clin Cell Immunol* 2013; 4: 139. doi: 10.4172/2155-9899.1000139
- Moori M, Ghafoori H, Sariri R. Nonenzymatic antioxidants in saliva of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25: 265–271. doi: 10.1177/0961203315605368

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

Сведения об авторах

Смирнова Елена Владимировна

Россия, 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61. Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, 8-е терапевтическое отделение, терапевт. E-mail: elena.smirnova881@gmail.com Тел.:+7(967)238-07-16. ORCID: 0000-0003-4985-8609.

Доц. Краснова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук
Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, ведущий научный сотрудник. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru. Phone:+7(985)295-27-11 ORCID: 0000-0002-3375-7443

Доц. Проскурнина Елена Васильевна, канд. хим. наук
Россия, 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, кафедра медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины. E-mail: proskurnina@gmail.com. Phone:+ 7(977)278-22-57. ORCID: 0000-0002-8243-6339

Author information

Elena V. Smirnova, MD

Affiliations: Russia, 117292, Moscow, Vavilova str., 61. Vinogradov City Clinical Hospital, 8-th therapeutic unit, therapist. E-mail: elena.smirnova881@gmail.com, Phone: +7 (967) 238-07-16. ORCID: 0000-0003-4985-8609

Associate Prof. Tatyana N. Krasnova, MD, PhD
Affiliations: Russia, 119192, Moscow, Lomonosov av., 27, bldg. 1. Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, leading researcher. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru. Phone:+7 (985) 295-27-11 ORCID: 0000-0002-3375-7443

Associate Prof. Elena V. Proskurnina, PhD
Affiliations: Russia, 119192, Moscow, Lomonosov av., 27, bldg. 1. Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Department of Medical Biophysics, Faculty of Fundamental Medicine, E-mail.: proskurnina@gmail.com. Phone:+ 7 (977) 278-22-57. ORCID: 0000-0002-8243-6339

Поступила в редакцию: 19.02.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 19.02.2019

Accepted for publication: 16.01.2020

© Ю.Ф. Лобанов, Д.Ю. Латышев, Я.Ф. Зверев, Н.А. Текутьева, Н.М. Михеева, 2020
УДК 616.62-008.22 : 616.83]-053.2-008.9 : 546.18 +546.41

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-45-50

Ю.Ф. Лобанов¹, Д.Ю. Латышев^{1,}, Я.Ф. Зверев², Н.А. Текутьева¹,
Н.М. Михеева¹*

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С НЕЙРОГЕННЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ

¹Кафедра пропедевтики детских болезней, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия; ²кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания с учетом выраженности проявлений дисплазии соединительной ткани. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании включено 90 детей, из них - 60 детей с нейромышечной дисфункцией мочевого пузыря (НМДМП) и 30 детей с энурезом в возрасте от 5 до 15 лет. Диагноз устанавливали на основании данных комплексного обследования и согласно отраслевым стандартам. Дисплазию соединительной ткани диагностировали у детей при выявлении 6 и более малых внешних или висцеральных проявлений с вовлечением 3 и более органов из разных систем. Оценка степени выраженности (тяжести) дисплазии соединительной ткани проводилась по балльной системе, предложенной Т.И. Кадуриной и др. Каждую группу разделили на подгруппы в зависимости от выраженности проявлений дисплазии соединительной ткани. Проводили определение уровня кальция и фосфора в крови и моче, а также расчет кальций-креатининового коэффициента с последующим сравнением результатов в указанных группах и подгруппах. Для оценки достоверности различий вычисляли критерий Манна-Уитни, значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Уровень кальция и фосфора в моче был несколько выше у детей с энурезом, особенно в утренней порции мочи, где концентрация кальция на 26% превосходила показатель у больных с НМДМП. В то же время, величина кальций/креатининового коэффициента была существенно выше в группе больных с энурезом и в 2 раза превышала нормативные показатели, что свидетельствует о значении гиперкальциурии в развитии энуреза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** согласно полученным данным, выраженность кальциурии, определяемая по значению кальций-креатининового коэффициента, достоверно выше у больных с энурезом, чем с НМДМП.

Ключевые слова: дети, энурез, нейромышечная дисфункция мочевого пузыря, кальций-креатининовый коэффициент

Yu.F. Lobanov¹, D.Y. Latyshev^{1,}, Ya.F. Zverev², N.A. Tekuteva¹, N.M. Mikheeva¹*

FEATURES OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN CHILDREN WITH NEUROGENIC DISORDERS OF URINATION

¹Department of Propaedeutics of childhood diseases, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ²Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

THE AIM: To study the characteristics of phosphorus-calcium metabolism in patients with neurogenic disorders of urination, taking into account the severity of the manifestations of connective tissue dysplasia. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 90 children, including 60 children with neuro-muscular dysfunction of the bladder (NMDB) and 30 children with enuresis from the age of 5 to 15 years. The diagnosis was established based on a comprehensive examination and according to industry standards. Connective tissue dysplasia was diagnosed in children with the detection of 6 or more small external or visceral manifestations involving 3 or more organs from different systems. Assessment of the severity (severity) of connective tissue dysplasia was carried out according to the point system proposed by T.I. Kadurina et al. Each group was divided into subgroups depending on the severity of the manifestations of connective tissue dysplasia. The determination of the level of calcium and phosphorus in the blood and urine, as well as the calculation of the calcium-creatinine coefficient followed by a comparison of the results in these groups and subgroups. To assess the significance of differences, the Mann-Whitney test was calculated, $p < 0.05$ was considered significant. **RESULTS.** The level of calcium and phosphorus in the urine was slightly higher in children with enuresis, especially in the morning portion of urine, where the concentration of calcium was 26% higher

*Латышев Д.Ю. Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: +7(3852) 566895, E-mail: ldy2014@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0014-2581

*Latyshev D.Y. Russia, 656038, Barnaul, Lenina st. 40, Altai State Medical University, Department of Pediatric Diseases Propedeutics. Phone +7 (3852) 566895, E-mail: ldy2014@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0014-2581

than in patients with NMDB. At the same time, the value of calcium / creatinine coefficient was significantly higher in the group of patients with enuresis and was 2 times higher than the normative indicators, which indicates the importance of hypercalciuria in the development of enuresis. **CONCLUSION.** According to the obtained data, the severity of calciuria, determined by the value of the calcium-creatinine coefficient, is significantly higher in patients with enuresis than with NMDB.

Keywords: Children, enuresis, neuro-muscular dysfunction of the bladder, calcium-creatinine coefficient

Для цитирования: Лобанов Ю.Ф., Латышев Д.Ю., Зверев Я.Ф., Текутьева Н.А., Михеева Н.М. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у детей с нейрогенными расстройствами мочеиспускания. *Нефрология* 2020;24(1):45-50. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-45-50
For citation: Lobanov Yu.F., Latyshev D.Y., Zverev Ya.F., Tekuteva N.A., Mikheeva N. M. Features of phosphorus-calcium metabolism in children with neurogenic disorders of urination. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):45-50. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-45-50

ВВЕДЕНИЕ

Нейрогенные расстройства мочевого пузыря – значимая проблема детской нефрологии. По данным результатов многоцентрового исследования, проведенного экспертами Международного общества по проблеме недержания мочи у детей (International Childrens Continence Society – ICCS), в странах Северной Европы у 17% детей от 5 до 12 лет наблюдаются эти нарушения [2]. Среди больных нефрологических и урологических служб эта цифра достигает 50–60% [3].

В патогенезе нейрогенных расстройств мочеиспускания обсуждается роль таких факторов, как нарушения вегетативного гомеостаза, невротические реакции, нарушения в системе антидиуретического гормона. В последнее время идиопатическая гиперкальциурия и дисплазия соединительной ткани рассматриваются как возможные дополнительные или независимые факторы формирования данных расстройств.

В свою очередь, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, как таковые, являются одним из важных компонентов дисплазии соединительной ткани, что может дополнительно сближать отмеченные выше состояния.

Симптоматика идиопатической гиперкальциурии у детей и взрослых существенно различается. У взрослых идиопатическая гиперкальциурия чаще сочетается с развитием нефролитиаза, реже – остеопороза. У детей, как правило, на первый план выходят «некалькулезные проявления», такие как микро- и макрогематурия, дисфункция опорожнения мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, рецидивирующая абдоминальная боль [4–7]. При этом дисфункция опорожнения мочевого пузыря на фоне гиперкальциурии у детей обычно сочетается с такими жалобами со стороны мочевого тракта, как повышенная частота мочеиспусканий или императивные позывы к мочеиспусканию, дизурия, энурез. Американские исследователи на протяжении 8 лет наблюдали

288 таких детей. Из них 22 имели макрогематурию и дисфункциональные нарушения опорожнения; у 102 – выявляли микрогематурию и нарушение опорожнения мочевого пузыря; у 66 – встречалась только повышенная частота мочеиспусканий в течение дня; у 45 – лишь дизурические явления и у 53 – комбинированная симптоматика, включавшая комплекс указанных признаков. Распространенность идиопатической гиперкальциурии во всех группах колебалась от 21 до 30% [8]. Подобная частота нарушений мочеиспускания у пациентов с идиопатической гиперкальциурией встречалась и в работах других авторов [7, 9]. Так, A. Derakhshan в своей работе выявил значительное число детей, у которых энурез сочетался с идиопатической гиперкальциурией, и предположил, что в условиях гиперкальциурии ослабление действия антидиуретического гормона связано со сниженной чувствительностью к нему рецепторов почечных канальцев. [10]. На основании высокой распространенности гиперкальциурии у детей с энурезом, A. Nikibakhsh и др. предложили включить к дополнительным диагностическим критериям определение содержания кальция, креатинина в моче, а также кальций-креатининового коэффициента [11].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) часто встречается при патологии почек [12]. У каждого третьего пациента с ДСТ отмечаются симптомы нарушений в мочевыделительной системе, как, например, частое безболезненное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурия, энурез. При углубленном обследовании нередко выявляют поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, нефроптоз, атонию чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей [1]. Данные о характере изменений кальциевого обмена при ДСТ противоречивы. Так, в исследовании Т.М. Твороговой выявлено отчетливое снижение экскреции кальция в утренней порции мочи в группе из 30

подростков с ДСТ, что, по мнению автора, отражает выраженный дефицит минерала в организме и позволяет полагать, что потребность в кальции при ДСТ гораздо выше, чем при ее отсутствии [13]. По данным Г.Н. Верещагиной, напротив, у 32,6% из группы детей с ДСТ выявлялась оксалурия. При этом у 57% больных суточная оксалурия составила в среднем 315,6 мг/сут [14].

В связи с этим представляется важным выяснить, как изменяется фосфорно-кальциевый обмен у детей с нейрогенными расстройствами мочеиспускания на фоне дисплазии соединительной ткани.

Цель исследования – изучить особенности фосфорно-кальциевого обмена у детей с нейрогенными расстройствами мочеиспускания с учетом выраженности проявлений дисплазии соединительной ткани.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 90 детей, из них – 60 детей с нейромышечной дисфункцией мочевого пузыря (НМДМП) и 30 детей с энурезом в возрасте от 5 до 15 лет. Диагноз устанавливался на основании данных комплексного исследования и согласно отраслевым стандартам. Затем каждую группу разделили на подгруппы в зависимости от выраженности проявлений дисплазии соединительной ткани. Дисплазию соединительной ткани диагностировали при выявлении шести и более малых внешних или висцеральных проявлений с вовлечением трех и более органов из разных систем. Оценку проводили по балльной системе, ранжированных по значимости внешних и висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани. Максимальное суммарное число баллов – 66. При фенотипической диагностике значимыми считались 12 баллов и более, при висцеральной – вовлечение трех и более органов в разных системах. Результат до 12 баллов расценивался как отсутствие дисплазии, 12–20 баллов – дисплазия I степени тяжести, от 20 до 30 баллов – дисплазия II степени, более 30 баллов – III степени.

Определяли уровня кальция и фосфора в крови и моче, а также рассчитывали кальций-креатининовый коэффициент с последующим сравнением результатов в указанных группах и подгруппах.

Для описания распределений применяли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего (m). Для оценки достоверности различий применялся расчет критерия Манна–

Уитни, значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые. «Microsoft Excel 2003» («Microsoft Corporation», США).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и ошибки средней ($M \pm m$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью критерия Манна–Уитни, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2007» («Microsoft Corporation», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение показателей фосфорно-кальциевого обмена у детей с НМДМП и энурезом представлено в табл. 1. Из таблицы видно, что уровень кальция крови в обеих группах существенно не различался и находился в пределах 2,4 ммоль/л. Показатели содержания фосфора также не достигли статистически достоверных отличий между группами, хотя выявлялась тенденция к их увеличению у детей с НМДМП, несколько превышавшая нормативные показатели. Напротив, уровень кальция и фосфора в моче, не достигая достоверных отличий, был несколько выше у детей с энурезом, особенно в утренней порции мочи, где цифры концентрации кальция на 26% превосходили показатели у больных с НМДМП. В то же время, кальций-креатининовые коэффициенты имели статистически значимые отличия. Величина этого коэффициента, который по современным представлениям является наиболее точным в оценке кальциурии, в группе больных с энурезом в 2 раза превышал нормативные показатели, что свидетельствует о значении гиперкальциурии в развитии данного синдрома.

На втором этапе проведена оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена у больных с данными нозологиями на фоне ДСТ различной степени тяжести. Установлено, что значимых различий в сравниваемых группах не выявлено. Была

зафиксирована тенденция к более выраженной кальциурии у больных с энурезом на фоне ДСТ средней степени тяжести, но статистически различия оказались недостоверными. Данные представлены в табл. 2 и 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, указывающих на существенную роль гиперкальциурии в развитии нейрогенных расстройств мочеиспускания [4, 6, 9, 11]. Идиопатическая гиперкальциурия более характерна для больных энурезом, что соответствует результатам, опубликован-

ным А. Derakhshan [7]. При других вариантах нейрогенных нарушений мочеиспускания значимой гиперкальциурии у большинства пациентов нами выявлено не было. Это несколько отличается от результатов ряда ранее проведенных исследований, в которых гиперкальциурия наблюдалась и при других вариантах нейрогенных расстройств мочеиспускания [6]. Для дисплазии соединительной ткани, несомненно, характерны нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Эти изменения с настоящее время активно изучаются. В нашей работе получены данные, согласно которым величина гиперкальциурии не зависит от степени выраженности дисплазии соединительной ткани.

Таблица 1 / Table 1

Показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза у детей с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря и энурезом
Indicators of phosphorus-calcium homeostasis in children with neuromuscular dysfunction of the bladder and enuresis

Показатель	НМДМП (n=60)		Энурез (n=30)		p
	М	±m	М	±m	
Кальций крови, ммоль/л	2,36	0,97	2,42	1,13	0,567
Фосфор крови, ммоль/л	1,923	0,31	1,791	0,28	0,092
Кальций мочи, ммоль/л	1,210	0,64	1,641	1,26	0,111
Фосфор мочи, ммоль/л	11,72	5,12	14,45	9,27	0,139
Кальций/креатининовый коэффициент	0,233	0,18	0,449	0,17	0,006

Примечание. НМДМП – нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря.

Таблица 2 / Table 2

Показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза у детей с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря в зависимости от степени дисплазии соединительной ткани
Indicators of phosphorus-calcium homeostasis in children with neuromuscular dysfunction of the bladder depending on the degree of connective tissue dysplasia

Показатели	ДСТ средней степени (n=23)		ДСТ легкой степени (n=37)		p
	М	±m	М	±m	
Кальций крови, ммоль/л	2,826	1,768	2,708	3,263	0,114
Фосфор крови, ммоль/л	2,057	0,887	1,736	0,310	0,078
Кальций мочи, ммоль/л	1,386	0,998	2,291	3,733	0,262
Фосфор мочи, ммоль/л	15,840	8,866	13,770	9,487	0,338
Кальций/креатининовый коэффициент	0,233	0,181	0,258	0,212	0,567

Примечание. Здесь и в табл. 3: ДСТ – дисплазия соединительной ткани.

Таблица 3 / Table 3

Показатели фосфорно-кальциевого гомеостаза у детей с энурезом в зависимости от степени дисплазии соединительной ткани
Indicators of phosphorus-calcium homeostasis in children with enuresis, depending on the degree of connective tissue dysplasia

Показатели	ДСТ средней степени (n=5)		ДСТ легкой степени (n=25)		p
	М	±m	М	±m	
Кальций крови, ммоль/л	2,260	0,182	2,376	1,067	0,185
Фосфор крови, ммоль/л	1,840	0,378	1,960	0,308	0,612
Кальций мочи, ммоль/л	0,960	0,684	1,160	0,541	0,634
Фосфор мочи, ммоль/л	8,860	1,462	12,360	5,451	0,275
Кальций/креатининовый коэффициент	0,514	0,217	0,427	0,166	0,208

При этом следует отметить, что в исследование вошли пациенты с легкой и умеренной, но не тяжелой дисплазией, что может отразиться на представленных результатах. Полученные данные отличаются от результатов, опубликованных рядом других исследователей, в которых дисплазия соединительной ткани оказывала значимое влияние на степень выраженности гиперкальциурии [13]. Для окончательного разрешения этой проблемы требуется проведение дополнительных исследований в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность кальциурии, определяемой по значению кальция/креатининового коэффициента, достоверно выше у больных с энурезом, чем с НМДМП. Основные показатели фосфорно-кальцевого обмена у детей с нейрогенными расстройствами мочеиспускания на фоне дисплазии соединительной ткани различной степени выраженности не имеют значимых отличий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. Элби, СПб., 2009; 714
Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia. Guide for doctors. Elbi, SPb., 2009; 714
2. Морозов СЛ, Гусева НБ, Длин ВВ. Перспектива энерготропной терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013;58(5): 35–38
Morozov SL, Guseva NB, Dlin VV. The prospect of energetic therapy of neurogenic bladder dysfunction. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2013; 58(5): 35–38
3. Аляев Ю.Г. Расстройства мочеиспускания. Литтера, М., 2006; 208
Alyayev Yu. G. Urination disorders. Littera, M., 2006; 208
4. Heiliczler JD, Canonigo BB, Bishof NA, Moore TS. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34 (3): 711–718
5. Vachvanichsanong P. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children / Vachvanichsanong P., Malagon M., Moore E.S. *J Urol* 1994; 152 (4):1226–1228
6. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии. *Нефрология* 2015;19(4):29–40
Mikheeva NM, Zverev YF, Vykhodceva GI. Modern views on idiopathic hypercalciuria aetiology and pathogenesis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(4):29–40. (In Russ.)
7. Михеева НМ, Выходцева ГИ, Зверев ЯФ, Лобанов ЮФ. Особенности течения идиопатической гиперкальциурии у детей. анализ клинико-лабораторных проявлений. *Нефрология* 2017;21(4):68–72. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-68-72>
8. Mikheeva NM, Vykhotdseva GI, Zverev YF, Lobanov YF. Features of the course of idiopathic hypercalciuria in children. analysis of clinical and laboratory manifestations. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-68-72>
8. Parekh DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW. The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol* 2000; 164(3), Pt. 2:1008–1010
9. Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A et al. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(4): 673–677
10. Derakhshan A. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(4):673–674
11. Nikibakhsh A, Poostindooz H, Mahmoodzadeh H et al. Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis? *Indian J Nephrol* 2012;22(2):88–93
12. Земцовский ЭВ. Соединительнотканнные дисплазии сердца. ТОО «Политекс–Норд–Вест», СПб., 2000; 115
Zemtsovskiy E.V. Connective tissue dysplasia of the heart. ТОО «Politeks–Nord–Vest», SPb., 2000; 115
13. Творогова ТМ, Воробьева АС. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиций дизэлементоза у детей и подростков. *Русский медицинский журнал* 2012; (24):1215–1221
Tvorogova TM, Vorob'eva AS. Undifferentiated connective tissue dysplasia from the position of dyselementosis in children and adolescents. *Russian medical journal* 2012; (24):1215–1221

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

Сведения об авторах:

Проф. Лобанов Юрий Федорович, д-р мед наук
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, заведующий. Тел.: +7(3852) 566895, E-mail: ped2@agmu.ru. ORCID: 0000-0001-6284-1604

Доц. Латышев Дмитрий Юрьевич, канд. мед. наук
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: +7(3852) 566895, E-mail: ldy2014@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0014-2581

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии. Тел.: +7(3852) 566891, E-mail: zver@asmu.ru. ORCID: 000-0002-8101-103X

Текутеева Надежда Анатольевна
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: +7(3852) 566895, E-mail: tekuteva.n@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-1878-7502

Доц. Михеева Наталия Михайловна, канд. мед. наук
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: +7(3852) 566895, E-mail: micheeva.1974@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-0944-5949

About the authors:

Prof. Yuri F. Lobanov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenina st. 40, Altai State Medical University, Department of Pediatric Diseases Propedeutics. Phone +7 (3852) 566895, E-mail: ped2@agmu.ru. ORCID: 0000-0001-6284-1604

Associate Prof Dmitry Y. Latyshev MD, PhD
Affiliations: Russia, 656038, Barnaul, Lenina st. 40, Altai State Medical University, Department of Pediatric Diseases Propedeutics. Phone +7 (3852) 566895, E-mail: ldy2014@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0014-2581

Prof. Yakov F. Zverev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 656038, Barnaul, Lenina st. 40, Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone +7 (3852) 566891, E-mail: zver@asmu.ru. ORCID: 000-0002-8101-103X

Nadezhda A. Tekuteva, MD
Affiliations: Russia, 656038, Barnaul, Lenina st. 40, Altai State Medical University, Department of Pediatric Diseases Propedeutics. Phone +7 (3852) 566895, E-mail: tekuteva.n@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1878-7502

Associate Prof. Natalya M. Mikheeva MD, PhD
Affiliations: Russia, 656038, Barnaul, Lenina st. 40, Altai State Medical University, Department of Pediatric Diseases Propedeutics. Phone +7 (3852) 566895, E-mail: micheeva.1974@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0944-5949

Поступила в редакцию: 26.10.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 26.10.2019

Accepted for publication: 16.01.2020

© А.Ш. Румянцев, П.Ю. Филинюк, Н.Ю. Коростелева, И.Ю. Панина, 2020
УДК 616.379-008.64 : 616.61-008.64-036.12-073.27

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59

А.Ш. Румянцев^{1,2}, П.Ю. Филинюк², Н.Ю. Коростелева³, И.Ю. Панина²*

СКРИНИНГ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³Научно исследовательский институт нефрологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Резистентность к инсулину (ИР) определяют как нарушение биологического ответа на стимуляцию сердца, скелетных мышц, печени и жировой ткани. Причины формирования синдрома многообразны, а клиническая диагностика затруднена, так как нет общепринятого доступного теста для его определения. Для диагностики непосредственно ИР разработаны прямые и непрямые группы тестов. Сложность их выполнения в некоторых когортах пациентов привела к разработке ряда гликемических индексов. Однако пока не выработан консенсус относительно того, какой из них следует предпочесть. **ЦЕЛЬ:** сравнить методы скрининга ИР в когорте пациентов на гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 124 больных, из них 66 мужчин и 58 женщин в возрасте $57,6 \pm 13,6$ года, получающих лечение ГД в течение $75,4 \pm 44,5$ мес. Для скрининга ИР использовали модель гомеостаза глюкозы НОМА-1 и НОМА-2, индекс QUICKI и триглицериды/глюкоза (ТриГ). При проведении непараметрического корреляционно-го анализа для концентрации в плазме инсулина натошак были выявлены статистически значимые взаимосвязи только у мужчин: с ИМТ ($R_s=0,258$; $p=0,049$), отношением окружности талии к росту ($R_s=0,316$; $p=0,015$), количеством пищевого белка ($R_s=0,271$; $p=0,039$), систолическим АД ($R_s=0,308$; $p=0,018$), диастолическим АД ($R_s=0,290$; $p=0,027$), уровнем С-реактивного белка ($R_s=0,579$; $p=0,0001$). У женщин статистически значимых корреляций не выявлено. Величина индекса Чарльсон, а также курение табака в настоящее время или в анамнезе на показатели инсулинорезистентности влияния не оказывали. По результатам логистического регрессионного анализа риск развития клинических проявлений атеросклеротического поражения любого сосудистого бассейна увеличивался в 4,5 раза ($\chi^2=4,582$; $p=0,032$) при ИР в модели НОМА-1 более 2,7 ед., однако, только у мужчин. Взаимосвязи других показателей ИР с атеросклерозом выявлено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сравнение суррогатных моделей ИР, с нашей точки зрения, позволяет выделить НОМА-1 и НОМА-2. Вероятно, для поперечных исследований целесообразно использовать первую из них, а для продольных – вторую.

Ключевые слова: гемодиализ, инсулинорезистентность, модель НОМА-1, модель НОМА-2, QUICKI, triglycerides/glucose

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}, P.Yu. Filinyuk², N.Yu. Korosteleva³, I.Yu. Panina²*

SCREENING OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH HEMODIALYSIS

¹Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; ²Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; ³Scientific Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is defined as a violation of the biological response to stimulation of the heart, skeletal muscle, liver, and adipose tissue. The reasons for the formation of the syndrome are diverse, and clinical diagnosis is difficult since there is no generally accepted test available to determine it. For the diagnosis of IR directly and indirectly developed test groups. The complexity of their implementation in some cohorts of patients led to the development of a number of glycemic indices. However, no consensus has yet been reached on which one should be preferred. **THE AIM:** to compare IR screening methods in a cohort of hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** 124 patients were examined, including 66 men and 58 women aged 57.6 ± 13.6 years, receiving HD treatment for 75.4 ± 44.5 months. For the screening of IR, the HOMA-1 and HOMA-2 glucose homeostasis model, QUICKI index, and triglycerides/glucose (TriH) were used. **RESULTS.** When conducting a non-parametric correlation analysis for fasting insulin plasma concentrations, statistically significant relationships were revealed only in men: with BMI ($R_s = 0.258$ $p = 0.049$), waist circumference to height ratio ($R_s = 0.316$ $p = 0.015$), and amount of dietary protein ($R_s = 0.271$ $p = 0.039$), systolic blood pressure ($R_s = 0.308$ $p = 0.018$), diastolic blood pressure ($R_s = 0.290$ $p = 0.027$), C-reactive protein level ($R_s = 0.579$ $p = 0.0001$). In women, no statistically significant correlations were found. The value of the Charlson index, as well as tobacco smoking, currently or in the history of the indicators of insulin resistance had no effect.

*Румянцев А.Ш. 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

*Rumyantsev A.Sh. 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone: +7(911)2677413 E-mail: rash.56@mail.ru. Russia. ORCID: 0000-0002-9455-1043

According to the results of logistic regression analysis, the risk of developing clinical manifestations of atherosclerotic lesions of any vascular pool increased by 4.5 times ($\chi^2 = 4.582$ $p = 0.032$) with IR in the HOMA-1 model of more than 2.7 units, however, only in men. The relationship of other indicators of IR with atherosclerosis was not identified. **CONCLUSION.** A comparison of surrogate models of IR, from our point of view, allows us to distinguish HOMA-1 and HOMA-2. Probably, for the cross-sectional studies it is advisable to use the first of them, and for longitudinal – the second.

Keywords: hemodialysis, insulin resistance, HOMA-1 and HOMA-2 glucose homeostasis model, QUICKI, triglycerides/glucose

Для цитирования: Румянцев А.Ш.*, Филинук П.Ю., Коростелева Н.Ю., Панина И.Ю. Скрининг инсулинорезистентности у больных на гемодиализе. *Нефрология* 2020;24(1):51-59. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59

For citation: Rumyantsev A.Sh.*, Filinyuk P.Yu., Korosteleva N.Yu., Panina I.Yu. Screening of insulin resistance in patients with hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24 (1):51-59. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность к инсулину (ИР) определяют как нарушение биологического ответа на стимуляцию тканей-мишеней, в первую очередь сердца, скелетных мышц, печени и жировой ткани. В результате развиваются компенсаторное увеличение его синтеза β -клетками поджелудочной железы и гиперинсулинемия [1]. В формировании данного состояния определенную роль играют генетические причины, однако, они вряд ли они могут быть реализованы при отсутствии соответствующих внешних условий. Клиническая диагностика ИР затруднена, так как нет общепринятого доступного теста для ее определения [2]. Поэтому распознавание в основном базируется на выявлении метаболических последствий.

Понятие нечувствительности к инсулину, как синоним ИР, 80 лет назад предложили Н. Himsworth, L. Kerr для определения неудовлетворительного ответа на введение экзогенного препарата у больных сахарным диабетом и ожирением [3]. Однако современное определение ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает также изменения метаболизма жиров, белков, функций клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [4]. В широком понимании термина – это нарушение биологического действия инсулина и реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин на пре- и пост-рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией [5]. При поисковом запросе, содержащем термин «insulin resistance», можно получить 122 428 ссылок. Однако среди них трудно найти публикацию, в которой говорилось бы собственно об ИР. В основном все сводится к проблемам, связанным либо с метаболическим синдромом, либо с сахарным диабетом. В рамках данной статьи авторы не предполагают детально рас-

сматривать метаболический синдром, который, по сути, является группой нескольких искусственно выделенных и комбинируемых в произвольном порядке модифицируемых Фремингемских факторов сердечно-сосудистого риска. Не предполагаем также рассматривать вопросы сахарного диабета, хотя бы потому, что трансформация ИР в сахарный диабет 2 типа – длительный процесс, который может занимать в среднем от 10 до 20 лет [6].

Для диагностики непосредственно ИР разработаны две группы тестов [7]:

1. Прямые – определяют эффекты экзогенного инсулина на метаболизм глюкозы: тест на толерантность к инсулину, эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, инсулиновый супрессивный тест.

2. Непрямые – определяют эффекты эндогенного инсулина на метаболизм глюкозы: пероральный тест на толерантность к глюкозе, внутривенный тест на толерантность к глюкозе, постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой.

Сложность их выполнения в некоторых когортах пациентов привела к разработке ряда гликемических индексов. В 1985 г. была опубликована первая модель гомеостаза глюкозы НОМА (Homeostatic Model Assessment-1) [8], открывшая возможность активного изучения инсулинорезистентности. В дальнейшем были предложены еще несколько математических моделей, основанных на определении тощачковых концентраций инсулина и глюкозы в плазме крови. Однако пока не выработан консенсус относительно того, какую из них следует признать лучшей.

Цель: сравнить методы скрининга инсулинорезистентности в когорте пациентов на гемодиализе (ГД).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 124 больных, из них 66 мужчин и 58 женщин, получающих лечение ГД. Критерии

включения: ХБП 5д стадии, возраст старше 20 лет, длительность заместительной почечной терапии не менее 1 года. Критерии исключения: госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, сахарный диабет, онкологическое заболевание. Исследование было одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета. Протокол № 80 от 21.02.2018 г.

Процедуры ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «B Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,7–2,1 м². В табл. 1 представлена клиничко-лабораторная характеристика пациентов.

Указанные показатели дают представление о том, что состояние пациентов было достаточно стабильным. Выраженных отклонений от рекомендуемых значений не наблюдалось, за исключением уровней неорганического фосфата и триглицеридов. У 16% пациентов концентрация С-реактивного белка превышала 10 мг/л. Для скрининга инсулинорезистентности использовали модель гомеостаза глюкозы НОМА (Homeostatic Model Assessment-1, Homeostatic Model Assessment-2) [8, 9], индекс триглицериды/глюкоза

(ТриГ) [10]. Рассчитывали активность β-клеток поджелудочной железы, чувствительность периферических тканей к инсулину и индекс инсулинорезистентности [11], количественный индекс чувствительности к инсулину (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, QUICKI) [12].

Для оценки потребления основных компонентов пищи использовали трехдневные пищевые дневники, которые больные заполняли в середине недели так, чтобы в них были представлены данные только об одном междиализном дне. В периоды государственных, религиозных и семейных праздников дневники не заполняли. Для анализа использовали средние значения основных ингредиентов диеты.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Проверку нормальности распределения производили методом Шапиро–Франкфурта. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки статистической значимости взаимосвязи между переменными вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Рассчитывали показатели информативности диагностических тестов: чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата, точность теста. Для определения пороговых значений отдельных показателей проводили ROC-анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие различий и влияний) принимали равным 0,05. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Традиционно ИР связывают с ожирением. В нашем исследовании ИМТ у женщин был выше по сравнению с мужчинами: 27,6±5,5 и 25,6±4,8 кг/м² соответственно, $p=0,039$. Однако отношение

Таблица 1 / Table 1

Клиничко-лабораторная характеристика пациентов

Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель	$M \pm \sigma$
Возраст, лет	57,6±13,6
Длительность гемодиализа, мес	75,4±44,5
ИМТ, кг/м ²	26,5±5,1
Single pool pKt/V, у.е.	1,59±0,16
Систолическое АД, мм рт. ст.	137,2±18,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,1±9,6
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,82±0,54
Гемоглобин, г/л	110,9±13,4
Креатинин, мкмоль/л	808±203
Калий, ммоль/л	5,08±0,97
Натрий, ммоль/л	135,9±12,0
Кальций, ммоль/л	2,32±0,32
Неорганический фосфат, ммоль/л	2,00±1,54
Альбумин, ммоль/л	38,1±5,6
Билирубин, мкмоль/л	8,84±2,62
Паратиреоидный гормон, пг/мл	400±324
Холестерин общий, ммоль/л	4,84±1,14
ЛПНП, ммоль/л	3,00±0,96
Триглицериды, ммоль/л	2,10±1,04
С-реактивный белок, мг/л	9,24±23,5

окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) оказалось выше у мужчин: $0,98 \pm 0,08$ и $0,91 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,0001$. При этом коэффициент корреляции между ИМТ и ОТ/ОБ для мужчин составил $R_s=0,712$; $p=0,0001$, а для женщин $R_s=0,386$; $p=0,001$. В связи с этим показатели инсулинорезистентности также рассматривали раздельно (табл. 2).

Большинство из представленных показателей имели распределение, отличное от нормально-го, за исключением индекса QUICKI и активности β -клеток в модели НОМА-2, а также индекса ТриГ, независимо от пола. Уровень инсулина натощак превышал нормальные значения у 24 человек (19,4%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=0,062$, $p=0,802$), возрастом ($R_s=-0,061$, $p=0,472$) и дли-

Таблица 2 / Table 2

Показатели инсулинорезистентности у мужчин и женщин
Indicators of insulin resistance in men and women

Показатель	Мужчины, n=66	Женщины, n=58	p
Инсулин, мкЕД/мл			
M \pm σ	11,7 \pm 7,0	11,9 \pm 7,4	0,441
Me [25;75]	10,9 [6,4;14,8] W=0,634 p=0,0001	10,5 [7,8;14,3] W=0,760 p=0,0001	0,955
Глюкоза, ммоль/л			
M \pm σ	4,87 \pm 0,59	4,95 \pm 0,52	0,494
Me [25;75]	4,97 [4,64;5,23] W=0,954 p=0,094	4,86 [4,54;5,45] W=0,950 p=0,093	0,917
QUICKI			
M \pm σ	0,347 \pm 0,035	0,339 \pm 0,029	0,866
Me [25;75]	0,335 [0,320;0,360] W=0,945 p=0,013	0,340 [0,320;0,350] W=0,989 p=0,860	0,889
НОМА-1			
Инсулинорезистентность			
M \pm σ	2,55 \pm 1,57	2,67 \pm 1,81 [1,63;3,03]	0,612
Me [25;75]	2,37 [1,45;3,48] W=0,627 p=0,0001	W=0,654 p=0,0001	0,831
НОМА-1			
Функциональная активность β-клеток, %			
M \pm σ	174,3 \pm 126,6	181,6 \pm 106,2	0,766
Me [25;75]	146,7 [82,3; 230,8] W=0,405 p=0,0001	154,3 [108,6;255,2] W=0,939 p=0,016	0,549
НОМА-1			
Чувствительность периферических тканей к инсулину, S%			
M \pm σ	50,5 \pm 34,0	51,5 \pm 30,3	0,236
Me [25;75]	40,9 [27,8;63,2] W=0,727 p=0,0001	43,6 [33,0;61,3] W=0,885 p=0,0002	0,831
НОМА-2			
инсулинорезистентность			
M \pm σ	1,62 \pm 0,80	2,19 \pm 1,81	0,894
Me [25;75]	1,48 [1,02;1,92] W=0,711 p=0,0001	1,33 [1,03;1,81] W=0,768 p=0,0001	0,683
НОМА-2			
Функциональная активность β-клеток			
M \pm σ	126,8 \pm 44,2	122,7 \pm 40,4	0,899
Me [25;75]	123,8 [88,5;146,4] W=0,827 p=0,0001	123,1 [90,7;155,0] W=0,978 p=0,548	0,956
НОМА-2			
Чувствительность периферических тканей к инсулину, S%			
M \pm σ	77,3 \pm 41,0	86,2 \pm 48,5	0,395
Me [25;75]	67,4 [52,0;98,0] W=0,929 p=0,006	74,9 [55,1;97,0] W=0,882 p=0,0002	0,387
Индекс триглицериды/глюкоза			
M \pm σ	4,74 \pm 0,26	4,82 \pm 0,25	0,198
Me [25;75]	4,78 [4,59;4,91] W=0,978 p=0,527	4,81 [4,69;4,96] W=0,985 p=0,865	0,160

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: M \pm σ – средняя арифметическая \pm среднеквадратичное отклонение; Me [25;75] – медиана и квартили; НОМА-1 – первая модель гомеостаза глюкозы; НОМА-2 – вторая модель гомеостаза глюкозы; QUICKI – количественный индекс чувствительности к инсулину; W – критерий нормальности распределения показателя Шапиро–Франча.

тельностью ГД ($R_s=-0,013$, $p=0,878$). Концентрация глюкозы колебалась в нормальном диапазоне. Количественный индекс чувствительности к инсулину QUICKI был снижен у 45 больных (36,3%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=0,039$, $p=0,842$), возрастом ($R_s=0,061$, $p=0,474$) и длительностью ГД ($R_s=-0,042$, $p=0,622$). Показатель инсулинорезистентности в модели НОМА-1 был повышен у 59 пациентов (47,6%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=0,004$, $p=0,948$), возрастом ($R_s=-0,053$, $p=0,533$) и длительностью ГД ($R_s=-0,004$, $p=0,962$). Функциональная активность β -клеток в модели НОМА-1 была повышена в 1,5 раза и не была ассоциирована с полом ($\chi^2=2,074$, $p=0,149$), возрастом ($R_s=-0,079$, $p=0,353$) и длительностью ГД ($R_s=0,017$, $p=0,841$). Чувствительность периферических тканей к инсулину (S%) в модели НОМА-1 была снижена на 35–40% и не была ассоциирована с полом ($\chi^2=2,074$, $p=0,149$), возрастом ($R_s=0,085$, $p=0,318$) и длительностью ГД ($R_s=-0,067$, $p=0,431$). Показатель инсулинорезистентности в модели НОМА-2 был повышен у 42 пациентов (33,7%) и не был ассоциирован с полом ($\chi^2=1,614$, $p=0,203$), возрастом ($R_s=-0,012$, $p=0,888$) и длительностью ГД ($R_s=0,128$, $p=0,131$). Функциональная активность β -клеток в модели НОМА-2 была повышена на 20% и не была ассоциирована с полом ($\chi^2=0,272$, $p=0,601$), возрастом ($R_s=-0,043$, $p=0,613$) и длительностью ГД ($R_s=0,053$, $p=0,533$). Чувствительность периферических тканей к инсулину (S%) в модели НОМА-2 была снижена на 35–40% и не

была ассоциирована с полом ($\chi^2=0,158$, $p=0,690$), возрастом ($R_s=0,068$, $p=0,424$) и длительностью ГД ($R_s=-0,010$, $p=0,906$). Показатель ТриГ был повышен у 90,9%, также не был ассоциирован с полом ($\chi^2=1,648$, $p=0,199$), возрастом ($R_s=-0,079$, $p=0,353$) и длительностью ГД ($R_s=-0,049$, $p=0,565$).

При проведении непараметрического корреляционного анализа для концентрации в плазме инсулина натошак были выявлены статистически значимые взаимосвязи только у мужчин: с ИМТ ($R_s=0,258$, $p=0,049$), отношением окружности талии к росту ($R_s=0,316$, $p=0,015$), количеством пищевого белка ($R_s=0,271$, $p=0,039$), систолическим АД ($R_s=0,308$, $p=0,018$), диастолическим АД ($R_s=0,290$, $p=0,027$), уровнем С-реактивного белка ($R_s=0,579$, $p=0,0001$). У женщин статистически значимых корреляций не выявлено. Величина индекса Чарльсон, а также курение табака в настоящее время или в анамнезе на показатели инсулинорезистентности влияния не оказывали.

В табл. 3 приведены результаты непараметрического корреляционного анализа показателей инсулинорезистентности с концентрацией в плазме крови С-реактивного белка и данных липидограммы.

Взаимосвязи между исследуемыми показателями имели одинаковую направленность. Нарушение толерантности к углеводам ассоциировалось с увеличением концентрации в плазме С-реактивного белка, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижением липопротеинов высокой плотности.

Таблица 3 / Table 3

Результаты корреляционного анализа между суррогатными оценками инсулинорезистентности и концентрацией в плазме крови С-реактивного белка и данных липидограммы

The results of the nonparametric correlation analysis between surrogate indicators of insulin resistance and plasma concentration of C-reactive protein and lipid profile

Показатель	СРБ	ЛПНП	ЛПВП	ТГ
Модель НОМА-1: инсулинорезистентность	0,225	0,406	-0,356	0,325
p	0,007	0,0001	0,0001	0,0001
Модель НОМА-1: чувствительность периферических тканей к инсулину, S%	-0,215	-0,400	0,240	-0,280
p	0,010	0,0001	0,004	0,0008
Модель НОМА-2: инсулинорезистентность	0,316	0,417	-0,387	0,315
p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Модель НОМА-2: чувствительность периферических тканей к инсулину, S%	-0,299	-0,402	0,328	-0,290
p	0,0003	0,0001	0,0002	0,0005
QUICKI	-0,215	-0,084	0,345	-0,372
p	0,010	0,323	0,0001	0,0001
Индекс триглицериды/глюкоза	0,037	-0,081	-0,399	-
p	0,664	0,341	0,0001	-

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Таблица 4 / Table 4

Информативность показателей инсулинорезистентности в зависимости от наличия ожирения
Informativeness of insulin resistance indicators depending on the presence of obesity

Показатель	Модель НОМА-1 Индекс инсулинорезистентности	Модель НОМА-2 Индекс инсулинорезистентности	QUICKI	ТриГ
Чувствительность	0,731	0,542	0,792	0,955
Специфичность	0,529	0,727	0,475	0,119
Прогностическая ценность положительного результата	0,322	0,382	0,311	0,263
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,865	0,836	0,884	0,889
Отношение правдоподобия положительного результата	1,552	1,985	1,509	1,084
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,509	0,630	0,438	0,378
Точность теста	0,630	0,724	0,616	0,329

В табл. 4 представлены показатели информативности инсулинорезистентности в моделях НОМА-1 и НОМА-2 в зависимости от наличия ожирения.

Индекс ИР в модель НОМА-1 показал несколько большую чувствительность, а в модели НОМА-2 – несколько большую специфичность. Однако прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, а также отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов были сходны в моделях НОМА-1, НОМА-2 и QUICKI. Отсутствие ожирения ассоциировалось с нормальными показателями инсулинорезистентности. При этом наиболее высокая точность теста соответствовала модели НОМА-2, наиболее низкая – ТриГ.

По результатам логистического регрессионного анализа риск развития клинических проявлений атеросклеротического поражения любого сосудистого бассейна увеличивался в 4,5 раза ($\chi^2=4,582$, $p=0,032$) при ИР в модели НОМА-1 более 2,7 ед., однако, только у мужчин. Взаимосвязи других показателей ИР с атеросклерозом выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Под ИР понимают неадекватный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие инсулина независимо от его происхождения (эндогенный, экзогенный). Функции инсулина многообразны. К ним относят его участие в обмене белков, жиров и углеводов, процессах клеточного роста и дифференцировки тканей. Известно, что почки принимают активное участие в деградации до 25% инсулина, синтезируемого поджелудочной железой [13]. Однако связывать снижение потребности в инсулине по мере прогрессирования ХБП, только с уменьшением его почечного клиренса не совсем корректно. Несомненно,

важную роль играют множество факторов, среди которых наиболее изучены особенности диеты, снижение глюконеогенеза в почках, влияние метаболического ацидоза, уремических токсинов, провоспалительных цитокинов и дефицит витамина D. Важно отметить, что величина изменений каждого из них варьирует между пациентами с одинаковым уровнем СКФ [14].

Регуляция чувствительности к инсулину является неотъемлемым компонентом нормального гомеостаза. Суточные, сезонные, возрастные, связанные с беременностью, а также вызванные патологическими состояниями колебания потребления пищи и расхода энергии требуют способности варьировать восприимчивость к этому гормону, чтобы оптимизировать распределение глюкозы между тканями с непостоянным запасом питательных веществ. Например, известно, что в ответ на кратковременное перекармливание в скелетных мышцах и миокарде развивается транзиторная ИР [15, 16]. Это специфическая форма физиологической адаптации, которая способствует накоплению избытка питательных веществ в жировой ткани, используемой в качестве депо.

Ряд исследователей в связи с этим придерживаются точки зрения о том, что подобная индукция ИР может иметь приспособительный характер и предотвращать эпигенетические изменения в периферических тканях не только в острой ситуации [17–19].

В физиологических условиях существует двунаправленная взаимосвязь между уровнем свободных жирных кислот (СЖК) и глюкозы в плазме крови. В состоянии натошак уровень глюкозы в крови низкий, а уровни СЖК повышены вследствие их высвобождения из жировой ткани. В состоянии сытости уровни глюкозы и инсулина в крови повышаются, а уровни СЖК снижаются за счет подавления липолиза инсулином. Мио-

кард с его высокими энергетическими потребностями адаптируется к преобладающему источнику питательных веществ посредством сложных взаимодействий между метаболизмом глюкозы и СЖК [20, 21]. Высокие уровни СЖК во время голодания ингибируют поглощение и окисление глюкозы миокардом, тем самым сохраняя ее для использования головным мозгом [16]. При утрате этой взаимосвязи возникает одновременное повышение концентраций циркулирующих глюкозы и СЖК, что является причиной глюколипотоксичности [22, 23].

β -клетки экспрессируют транспортер глюкозы GLUT2. Он обладает высокой константой Михаэлиса (K_m), поэтому быстро уравнивает внеклеточное и внутриклеточное содержание глюкозы независимо от инсулина. Подобная особенность делает β -клетку особенно уязвимой для глюколипотоксичности [24]. В других тканях (миокард, скелетные мышцы) присутствует иной транспортер глюкозы, регулируемый инсулином, – GLUT4. На начальных этапах развития ИР в плазме крови одновременно отмечаются высокий уровень инсулина и глюкозы. Поступление глюкозы в клетки периферических тканей снижается за счет супрессии активности GLUT4 [25]. При этом несколько возрастает потребление СЖК. Однако, поскольку инсулин подавляет липолиз, явлений липотоксичности также возникать не должно.

ИР может длительно компенсироваться гиперпродукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы. Со временем и в первую очередь начинает снижаться функция быстрой секреции инсулина в ответ на пищевую нагрузку, тогда как фаза базальной секреции остается избыточной. Развившаяся гипергликемия еще больше усиливает ИР периферических тканей и подавляет секреторную функцию β -клеток. Жировая ткань обладает минимальной степенью ИР, поэтому неудивительна взаимосвязь этого синдрома с ожирением.

Анализ результатов исследования мы начали с определения гендерных различий изучаемых показателей. ИМТ был выше у женщин, ОТ/ОБ – у мужчин. Взаимосвязь между ними у мужчин была в 2 раза выше, чем у женщин. Отношение ОТ/ОБ рассматривают как показатель висцерального ожирения [26], которое считают фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни и кардиоваскулярных заболеваний [27–29]. Наши данные позволяют предполагать, что на ГД у мужчин абсолютная величина ИМТ с определенной долей осторожности может исполь-

зоваться как суррогатный показатель абдоминального ожирения, а у женщин – нет.

Считают, что при ИР мужчины и женщины различаются, по крайней мере, по уровням лептина и адипонектина, участвующих в регуляции метаболической активности жировой ткани [30]. Мы не определяли содержание данных гормонов. Однако независимо от пола уровни концентрации инсулина и глюкозы в плазме крови натощак у обследуемых не различались.

В настоящее время для характеристики общей функциональной активности β -клеток и ИР на основании тощачковых концентраций инсулина и глюкозы в плазме крови используют две эмпирические математические модели НОМА (homeostasis model assessment). Расчетную нормальную активность β -клеток и чувствительность к инсулину периферических тканей условно принимают за 100%. Нормальный индекс ИР НОМА-1 не должен превышать 2,7, НОМА-2 – 2,0, индекс QUICKI – не ниже 0,339, а ТриГ – не ниже 4,5.

В нашем исследовании уровень инсулина натощак был повышен у 19% пациентов. Однако расчетные индексы соответствовали представлению о том, что ИР встречается существенно чаще. Так, индекс ИР в модели НОМА-1 был повышен у 47%, в модели НОМА-2 – у 33%, в модели QUICKI – у 36%, показатель ТриГ – у 91%. Чувствительность периферических тканей в моделях НОМА-1 и НОМА-2 была снижена в равной степени на 35–40%.

Результаты корреляционного анализа между ИР и снижением чувствительности периферических тканей в моделях НОМА-1 и НОМА-2 с С-реактивным белком, ЛПВП, ЛПНП и ТГ весьма похожи. Взаимосвязь с системным воспалением и атерогенной дислипидемией не вызывает сомнений. Модели QUICKI и ТриГ в этом отношении менее результативны.

Показатели информативности всех четырех моделей проявляют значительное сходство. Различия отмечают в том, что наиболее высокая чувствительность характерна для модели ТриГ, специфичность, а также отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата – НОМА-2. Соответственно, и наиболее высокая точность теста относится к модели НОМА-2. Все же все они лучше всего не подтверждают, а исключают ИР.

Нас интересовало, влияет ли наличие инсулинорезистентности на развитие клинических проявлений атеросклероза, нарушения сердечного ритма и сердечной недостаточности. Анализ каж-

дого показателя из приведенных выше моделей с каждым из перечисленных патологических состояний подобной взаимосвязи не выявил. Лишь показатель ИР в модели НОМА-1 при величине более 2,7 ед. ассоциировался с увеличением риска развития клинических проявлений атеросклеротического поражения любого сосудистого бассейна в 4,5 раза ($\chi^2=4,582$, $p=0,032$). Однако статистически значимо это было только у мужчин. В нескольких крупных исследованиях – DOPPS (Dialysis Outcome Practice Pattern Study) [31], CORDIAL (Cardiovascular Outcomes Registry in Dialysis Patients) [32], ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) Trial [33] было показано, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у мужчин на ГД выше, чем у женщин, даже после коррекции на половозрастной состав генеральной популяции. Однако в них не анализировали ИР. Учитывая наши данные, возможно, ИР – это одна из причин более высокой заболеваемости и смертности мужчин на ГД.

Сравнение суррогатных моделей ИР, с нашей точки зрения, позволяет выделить НОМА-1 и НОМА-2. Вероятно, для поперечных исследований целесообразно использовать первую из них, а для продольных – вторую.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИР у ГД пациентов остается малоизученной проблемой. При использовании суррогатных маркеров она выявлена практически у каждого третьего обследуемого. Показана взаимосвязь данного синдрома с системным воспалением и атерогенной дислипидемией. К ограничениям нашего исследования можно отнести относительно небольшое число обследованных, невозможность определения уровня адипокинов, а также выполнения коронарографии. Вероятно, в связи с этим мы не смогли подтвердить статистически значимого влияния ИР на клинические проявления атеросклероза у женщин.

У нас не было возможности выяснить, развилась ли ИР в додиализный период или уже во время проведения заместительной почечной терапии. Однако независимо от длительности ее существования у каждого такого пациента требуется коррекция диеты. Одного этого достаточно для того, чтобы продолжать исследования в данном направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Zierath JR. Major Advances and Discoveries in Diabetes – 2019 in Review. *Curr Diab Rep* 2019;19(11):118. doi:10.1007/s11892-019-1255-x

2. Hossain T, Kundu S, Alam SS, Nagarajan S. Epigenetic Modifications Associated with the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(6):775–778. doi:10.2174/1871530319666190301145545
3. Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and Insulin-insensitive types diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939;(4):119–152
4. Calvano A, Izuora K, Oh EC, Ebersole JL et al. Dietary berries, insulin resistance and type 2 diabetes: an overview of human feeding trials. *Food Funct* 2019 Oct 16;10(10):6227–6243. doi:10.1039/c9fo01426h
5. Govers E, Slof E, Verkoelen H, Ten Hoor-Aukema NM, KDOO (2015) Guideline for the Management of Insulin Resistance. *Int J Endocrinol Metab Disord* 2015;1(4):1–10. doi:http://dx.doi.org/10.16966/2380-548X.115
6. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:158. doi:10.1186/1471-2288-11-158
7. Творогова МГ, Яськова КН, Мычка ВБ, Чазова ИЕ. Инсулинорезистентность и методы ее диагностики. *Лабораторная медицина* 2003; (6):48–52
8. Tvorogova MG, Yaskova KN, Mychka VB, Chazova I.E. Insulin resistance and methods for its diagnosis. *Laboratory Medicine* 2003; (6):48–52
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419
10. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27:1487–1495
11. Salazar J, Bermudez, Calvo M et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. Version 3. *F1000Res*. 2017; 6: 1337
12. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes* 2010; 1(2):36–47. doi:10.4239/wjd.v1.i2.36
13. Sujit Bhattacharya S. Carbohydrate Metabolism in Chronic Kidney Disease. *JOJ Uro&Nephron* 2018; 5(3):555662. doi:10.19080/JOJUN.2018.05.555662
14. Rahhal MN, Gharaibeh NE, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Disturbances in Insulin-Glucose Metabolism in Patients With Advanced Renal Disease With and Without Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 Nov 1;104(11):4949–4966. doi:10.1210/jc.2019-00286
15. Kraegen EW, Saha AK, Preston E et al. Increased malonyl-CoA and diacylglycerol content and reduced AMPK activity accompany insulin resistance induced by glucose infusion in muscle and liver of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E471–E479
16. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:2992–3002
17. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17787–17792
18. Nolan CJ, Ruderman NB, Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:9–10
19. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:398–403
20. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785–789
21. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093–1129
22. Chess DJ, Stanley WC. Role of diet and fuel overabundance in the development and progression of heart failure. *Cardiovasc Res* 2008;79:269–278
23. Labbe SM, Grenier-Larouche T, Noll C et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes* 2012;61:2701–2710

24. Prentki M, Corkey BE, Madiraju SRM. Lipid-associated metabolic signalling networks in pancreatic beta cell function. *Diabetologia* 2020 Jan;63(1):10–20. doi: 10.1007/s00125-019-04976-w

25. Wright JJ, Kim J, Buchanan J. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovasc Res* 2009 May 1;82(2):351–360. doi: 10.1093/cvr/cvp017

26. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015;125(5):1790–1792. doi:10.1172/JCI81507

27. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2014 Jun;15(6):504–515. doi: 10.1111/obr.12157

28. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010 Jan;64(1):16–22. doi: 10.1038/ejcn.2009.68

29. Zhou W, Shi Y, Li YQ et al. Body mass index, abdominal fatness, and hypertension incidence: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Hum Hypertens* 2018 May;32(5):321–333. doi: 10.1038/s41371-018-0046-1

30. Selthofer-Relatic K, Radic R, Stupin A, Sisljagic V et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients – gender differences. *Diab Vasc Dis Res* 2018 May;15(3):260–262. doi: 10.1177/1479164117752491

31. Hecking M, Bieber BA, Ethier J et al. Sex-Specific Differences in Hemodialysis Prevalence and Practices and the Male-to-Female Mortality Rate: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLoS Med* 2014 Oct; 11(10): e1001750. doi: 10.1371/journal.pmed.1001750

32. Burmeister JE, Mosmann CB, Costa VB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in hemodialysis patients – The COR-DIAL study. *Arq Bras Cardiol* 2014;102(5):473–480. doi:10.5935/abc.20140048

33. Drawz PE, Baraniuk S, Davis BR et al. Cardiovascular risk assessment: addition of CKD and race to the Framingham equation. *Am Heart J* 2012;164(6):925–931.e2. doi:10.1016/j.ahj.2012.09.003

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

Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Филинюк Павел Юрьевич

199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. E-mail: pasha.filinyuk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-5454

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, НИИ нефрологии. Тел.: +7(911)9184549. E-mail: natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Проф. Панина Ирина Юрьевна, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 906-97-53 E-mail: i.u.panina@mail.ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Author information:

Prof. Rumyantsev Alexander Shalikovich, MD, PhD, DMedSci 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel. : +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Filinyuk Pavel Yuryevich, MD

199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Phone: +7 (812) 326-03-26. E-mail: pasha.filinyuk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8498-5454

Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD

197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, senior researcher. Phone: +7 (911) 9184549. E-mail: natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Prof. Irina Yu. Panina, MD, PhD, DMedSci

197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: (812) 906-97-53 E-mail: i.u.panina@mail.ru ORCID 0000-0002-0586-468X

Поступила в редакцию: 10.09.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 10.09.2019

Accepted for publication: 16.01.2020

© Ю.В. Лаврищева, А.Ш. Румянцев, М.В. Захаров, Н.Н. Кулаева, В.М. Сомова, 2020
УДК 616.74 : 616.61-036.12

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66

Ю.В. Лаврищева^{1}, А.Ш. Румянцев^{2,3}, М.В. Захаров⁴, Н.Н. Кулаева⁵,
В.М. Сомова⁶*

САРКОПЕНИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; ²Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ³Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Кафедра нефрологии и эfferентной терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ⁵Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ Городская поликлиника № 48, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Отсутствие данных об эпидемиологии пресаркопении/саркопении в Российской Федерации ведет к недооценке роли данного состояния в структуре заболеваемости и смертности гемодиализных пациентов. **ЦЕЛЬ:** изучить эпидемиологические аспекты пресаркопении/ саркопении у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 317 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным гемодиализом в течение $8,2 \pm 5,1$ года, среди них 171 женщина и 146 мужчин, средний возраст составил $57,1 \pm 11,3$ года. Диагностику саркопении выполняли с помощью методики, рекомендованной European Working Group on Sarcopenia in Older People. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространённость пресаркопении составила 0,7% и саркопении 29,6%. Дефицит массы скелетной мускулатуры, по данным индекса мышечной массы (ИММ), был выявлен у 30,3 %, снижение мышечной силы, по данным динамометрии, – у 48,7%, низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам теста с 6-минутной ходьбой – у 42,8%. Для пациентов с саркопенией характерны более низкие значения индекса массы тела, а также более высокие значения жировой массы тела. Длительность гемодиализной терапии ($\chi^2=22,376$, $p=0,0001$) и возраст пациентов ($\chi^2=10,545$, $p=0,014$) являются независимыми факторами риска развития саркопении. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Саркопении регистрируются у гемодиализных пациентов чаще, чем пресаркопении. Ее распространенность увеличивается среди пациентов старших возрастных групп и при длительности гемодиализа более 5 лет. Возраст и стаж диализа вносят свой независимый вклад в развитие данного синдрома.

Ключевые слова: эпидемиология, пресаркопения, саркопения, гемодиализ, мышечная масса тела

I.V. Lavrishcheva^{1}, A.Sh. Rummyantsev^{2,3}, M.V. Zakharov⁴, N.N. Kulaeva⁵,
V.M. Somova⁶*

SARCOPENIA IS AN ACTUAL PROBLEM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE OF THE 5D STAGE

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; ²Department of Faculty therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; ³Department of propaedeutic of internal diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; ⁴Department of Nephrology and Efferent Therapy. Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia; ⁵Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, Mechnikov North-West State medical university, Saint-Petersburg, Russia; ⁶City Polyclinic №48, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The lack of data on the epidemiology of presarcopenia/sarcopenia leads to an underestimation of the role of this condition in the structure of morbidity and mortality of haemodialysis patients in the Russian Federation. **THE AIM:** to study the epidemiological aspects of presarcopenia / sarcopenia in patients with chronic kidney disease stage 5d. **PATIENTS AND METHODS.** This study comprised 317 patients receiving programmed bicarbonate haemodialysis for 8.2 ± 5.1 years, among them 171 women and 146 men, the average age was 57.1 ± 11.3 years. The assessment of the presence of sarcopenia was performed using the method recommended by the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **RESULTS.** The prevalence of presarcopenia was 0.7 % and sarcopenia 29.6 %. The incidence of skeletal muscle mass deficiency according to muscle mass index (IMM) was 30.3 %, 48.7 % showed a decrease in muscle strength according to dynamometry, and

*Лаврищева Ю.В. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. Тел.: 8(921)7901007, e-mail: lavrishaeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785.

*Lavrishcheva I.V. 197341, St. Petersburg, Akkuratova street 2. Almazov National Medical Research Centre, phone: 8(921)7901007, e-mail: lavrishaeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785.

low performance of skeletal muscles according to 6 minute walk test was determined in 42.8 %. Sarcopenia patients were significantly characterized by lower body mass index, as well as higher body fat mass values. The duration of haemodialysis ($\chi^2 = 22.376$, $p = 0.0001$) and the patient's age ($\chi^2 = 10.545$, $p = 0.014$) were an independent risk factors for the development of sarcopenia. **CONCLUSION.** Sarcopenia is recorded more frequently in hemodialysis patients than presarcopenia. Its prevalence increases among patients of older age groups and with a hemodialysis duration of more than 5 years. The age and experience of dialysis make their independent contribution to the development of this syndrome.

Keywords: epidemiology, presarcopenia, sarcopenia, haemodialysis, lean body mass

Для цитирования: Лаврищева Ю.В.*, Румянцев А.Ш., Кулаева Н.Н., Сомова В.М. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5д стадии. *Нефрология* 2020;24(1):60-66. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66

For citation: Lavrishcheva I.V.*, Rumyantsev A.Sh., Kulaeva N.N., Somova V.M. Sarcopenia is an actual problem in chronic kidney disease of the 5d stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):60-66. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66

ВВЕДЕНИЕ

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) [1] рассматривает саркопению как синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей:

1. общей массы скелетной мускулатуры;
2. мышечной силы;
3. работоспособности скелетной мускулатуры.

Для верификации диагноза требуется обязательное наличие у пациента первого критерия (потери общей массы скелетной мускулатуры), который должен сочетаться с одним из двух последующих. Такой подход позволяет классифицировать саркопению по степени тяжести [2]:

- пресаркопения – только потеря общей массы скелетной мускулатуры;
- саркопения – потеря общей массы скелетной мускулатуры, сочетающаяся с наличием одного из двух последующих критериев;
- тяжелая саркопения – обязательное наличие всех трех критериев.

Таким образом, саркопения в настоящее время определяется как общая потеря массы скелетных мышц в сочетании со снижением силы или физической работоспособности [2–4]. Снижение мышечной силы может происходить быстрее, чем потеря мышечной массы. Соответственно, поддержание или даже увеличение мышечной массы не всегда могут предотвратить функциональные нарушения (в силе или скорости мышечного сокращения). Именно поэтому предлагается использовать не один, а два дополнительных критерия.

Саркопения является одним из грозных осложнений длительного лечения программным гемодиализом (ГД) [3]. Ее относят к независимым предикторам заболеваемости и смертности у пациентов с хронической болезнью почек 5д стадии (ХБП С5д) [4]. Больные с саркопенией характеризуются низкой физической активностью, склонностью к депрессиям и отличаются плохой социальной

адаптацией [5, 6]. По данным немногочисленных зарубежных исследований, распространенность саркопении у ГД пациентов колеблется в пределах 15–30 % и имеет четкую тенденцию к нарастанию у лиц старше 60 лет до 45–63 % [7, 8]. Несмотря на актуальность проблемы, до настоящего времени в Российской Федерации распространенность данного состояния у больных на ГД практически неизвестна.

Цель: изучить эпидемиологические аспекты пресаркопении/ саркопении у пациентов на программном ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 317 пациентов, получающих лечение бикарбонатным ГД в 9 гемодиализных центрах пяти регионов Европейской части Российской Федерации в течение $8,2 \pm 5,1$ года. Среди них 171 женщина и 146 мужчин, средний возраст составил $57,1 \pm 11,3$ года. Процедуры ГД проводили на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,7 - 2,1$ м². Сеансы ГД проводили три раза в неделю по 4 – 5,5 ч. Критерий включения в исследование: ХБП С5д. Критериями исключения были: длительность ГД терапии менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, наличие сахарного диабета, онкопатологии, вирусного гепатита и ВИЧ. Основным заболеванием, обусловившим развитие терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,6%; $p < 0,001$). Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование.

Характер изменения аппетита определяли по данным опросника Appetite and Diet Assessment Tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3) [9]. Оценку наличия саркопении выполняли с помощью

метода, рекомендованного EWGSOP [4]. Для оценки компонентного состава тела (массы скелетной мускулатуры) пациента использовали 8-точечную тактильную тетраполярную мультимодальную биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате «InBody» (Южная Корея) с диапазоном частот 1 – 1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище) с последующим расчётом индекса мышечной массы (ИММ) [10, 11]. ИММ рассчитывали как отношение массы скелетной мускулатуры (кг) по данным БИМ к квадрату роста в метрах. Под недостаточностью массы скелетной мускулатуры понимали величину ИММ ниже 8,87 кг/м² у мужчин и 6,42 кг/м² у женщин [4]. Мышечную силу определяли с помощью количественного электронного гидравлического динамометра с ручным захватом («KERN & SOHN», Германия). Измерения были выполнены на доминантной бесфи-стальной руке, за результат принималось среднее значение трех последовательных измерений. Предельные значения, используемые для определения низкой мышечной силы, были <30 кг у мужчин и <20 кг у женщин [4]. Оценку работоспособности скелетной мускулатуры проводили с помощью 6-минутного теста, выполнявшегося в соответствии с рекомендациями EWGSOP [4]. Предельным значением, используемым для определения низкой работоспособности скелетной мускулатуры, являлось прохождение дистанции при выполнении 6-минутного теста менее 400 м [4].

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где

указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение 3 дней. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007) [12]: адекватное потребление пищевого белка – 1,1 г/кг идеальной массы тела/сут, энергетическая ценность суточного рациона – 30–35 ккал/кг рекомендуемой массы тела/сут.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи переменных использовали рассчитывали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (R_s) и проводили логистический регрессионный анализ. Нулевую гипотезу об отсутствии различий и связей (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинико-лабораторных показатели пациентов представлены в табл. 1. Группа в целом

Таблица 1 / Table 1

Основные клинико-лабораторных показатели в зависимости от наличия саркопении The basic clinical and laboratory indicators, depending on the presence of sarcopenia

Показатель	Нет саркопении n=221	Есть саркопении n=93	p
Общий белок в сыворотке крови, г/л	69,4±4,4	64,0±2,8	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	39,4±3,0	33,7±2,4	0,0001
Преальбумин, мг/дл	33,1±1,4	28,3±1,9	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,76±1,13	4,47±1,07	0,002
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,08±0,42	1,59±0,30	0,0001
Лимфоциты крови, 10 ⁹ /л	2,00±0,44	1,55±0,37	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	852±202	850±205	0,893
C-реактивный белок, мг/л	6,2±6,8	6,5±7,2	0,790
Паратиреоидный гормон, пг/мл	352±251	313±290	0,267
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6±5,0	22,8±3,3	0,0001
Жировая масса тела по данным БИМ, кг	22,4±9,7	25,3±6,4	0,001
Индекс мышечной массы, кг/м	9,84±1,44	7,02±1,24	0,0001
Мышечная сила по данным динамометрии, кг	29,0±7,8	22,5±4,7	0,0001
Работоспособность скелетной мускулатуры по результатам теста с 6-минутной ходьбой, метры	437±3	362±25	0,0001

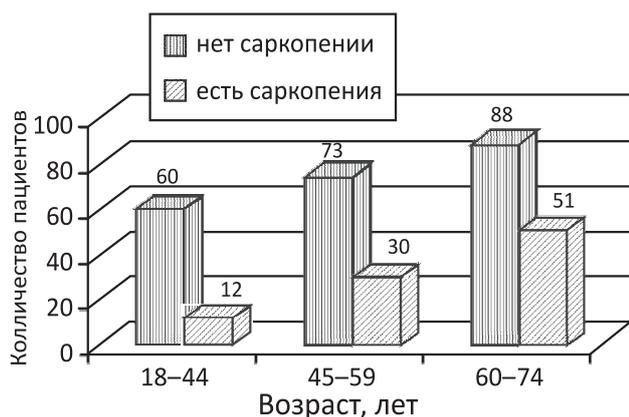


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста и наличия саркопении ($\chi^2=10,545$, $p=0,014$).
Figure 1. Patient distribution according to age and sarcopenia ($\chi^2=10,545$, $p=0,014$).

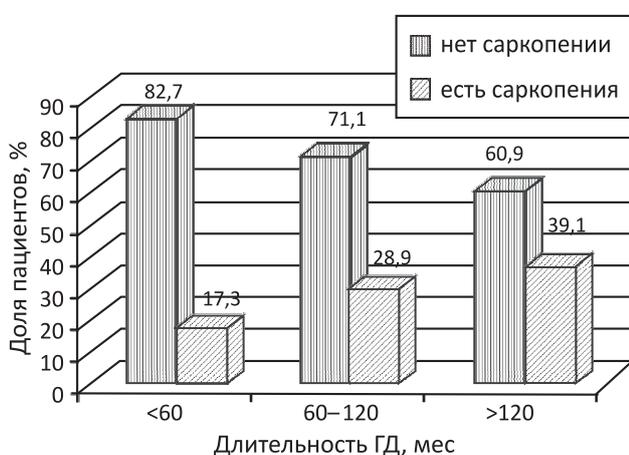


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от длительности гемодиализной терапии и наличия саркопении ($\chi^2=22,376$, $p=0,0001$).
Figure 2. Patient distribution according to the duration of hemodialysis therapy and sarcopenia ($\chi^2=22,376$, $p=0,0001$).

характеризовалась наличием анемии легкой степени тяжести, нормальным уровнем лимфоцитов крови, допустимым уровнем показателей белкового обмена, нормальным уровнем общего холестерина и трансферрина крови. Уровень азотемии соответствовал терминальной почечной недоста-

Таблица 2 / Table 2

Результаты логистического регрессионного анализа Logistic regression analysis results

Саркопения	Const. B0	Возраст, лет	Длительность ГД, мес
Коэффициент регрессии	-2,565	-0,036	0,806
Стандартная ошибка	0,691	0,282	0,309
χ^2 Вальда	13,757	0,016	6,812
p	0,0002	0,898	0,009
Отношение шансов		0,964	2,240
-95 %CL		0,553	1,219
+95 %CL		1,680	4,114

$\chi^2=7,428$, $p=0,024$.

точности. Величина показателя Kt/V соответствовала представлению об адекватности дозы ГД.

Дефицит массы скелетной мускулатуры по данным ИММ выявлен у 95 пациентов (30,3%). Снижение мышечной силы по данным динамометрии отмечалось у 153 пациентов (48,7%), низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам теста с 6-минутной ходьбой – у 134 пациентов (42,8%). Распространённость пресаркопении составила 0,7% (2 пациента) и саркопении 29,6% (93 пациента).

При уточнении характера изменения аппетита по данным опросника ADAT только 16 (5,1%) пациентов отмечали снижение аппетита, при этом все они отмечали данные нарушения более 1 мес согласно опроснику KDQOL-SF (version 1.3). Наличие саркопении отмечалось только у 4 пациентов с нарушением аппетита.

Адекватность потребления основных нутриентов определяли по пищевым дневникам в соответствии с рекомендациям European Renal Best Practice (ERBP). При наличии саркопении изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась у 5,5%, калорий – у 4,1%, сочетанная недостаточность белка и калорий – у 2,7% пациентов.

Характер изменения основных клинико-лабораторных показателей, показателей компонентного состава тела и критериев саркопении в зависимости от наличия саркопении представлен в табл. 1.

У пациентов с документированной саркопенией выявлялись достоверно более низкие значения общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и числа лимфоцитов крови, ИМТ, ИММ, мышечной силы, работоспособности скелетной мускулатуры, а также более высокие значения жировой массы тела, чем у пациентов без признаков саркопении. Статистически значимых различий по уровню креатинина С-реактивного белка и паратиреоидного гормона в сыворотке крови не отмечалось.

При оценке распространенности саркопении в зависимости от возраста пациентов были получены данные, представленные на рис. 1.

Наиболее высокая доля пациентов с саркопенией отмечалась в возрастной группе 74–90 лет. Таким образом, можно считать, что возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении

На рис. 2 представлена распространенность саркопении в зависимости от длительности периода гемодиализной терапии.

Доля пациентов с саркопенией была наиболее низкой при длительности ГД менее 5 лет. В дальнейшем она продолжала постепенно нарастать, достигая почти 40% при сроках заместительной почечной терапии более 10 лет.

В табл. 2 представлены результаты логистического регрессионного анализа, в который были включены возраст и длительность ЗПТ у обследованных пациентов в зависимости от наличия саркопении.

Отсутствие взаимосвязи между возрастом и стажем ГД подтверждается величиной коэффициента корреляции Спирмена ($R_s=0,059$, $p=0,899$). Результаты логистического регрессионного анализа свидетельствуют о том, что именно продолжительность ГД, а не возраст является независимым фактором риска развития саркопении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Масса скелетной мускулатуры и ее функции, несомненно, взаимосвязаны. Однако сила мышц и их объем не зависят исключительно друг от друга [13]. Поэтому необходимо иметь представление о множестве показателей. Это создает объективные трудности в диагностике и, соответственно, оценке распространенности саркопении. В основном они сводятся к тому, что требуется использование довольно дорогих (например, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография или двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) и трудоемких методик, проведение которых, как минимум, некомфортно для самого больного. Поэтому большинство исследователей применяют суррогатные методы, которые использовали и мы.

Для оценки мышечной силы обычно используются функциональные тесты, такие как сила рук и скорость ходьбы. При саркопении первый из этих параметров был снижен на 29%, второй – на 21%. Поскольку ежедневный метаболизм клеточных белков оценивается примерно в 1,0–1,5 кг мышечной массы [14], снижение синтеза белка и/или увеличение темпов его деградации может оказать существенное влияние на мышечную массу. Так как у наших пациентов не было признаков печеночной недостаточности и они не страдали от недостатка белка в рационе, снижение уровня альбумина у лиц с саркопенией мы расценили как результат увеличения катаболизма белка. Следует учесть, что традиционные причины повышенного распада белка (активный воспалительный процесс, опухоль, тяжелый гиперпаратиреоз) у них отсутствовали.

Распространенность пресаркопении в нашем исследовании оказалась в 40 раз ниже по сравнению с саркопенией. При этом обращало на себя внимание, что оба пациента с пресаркопенией были мужчинами, а среди пациентов с саркопенией доля мужчин составила 64%. Такая неравноценность в составе подгрупп не позволяет детально анализировать пресаркопению. Сходные гендерные различия в распространенности саркопении были получены некоторыми зарубежными авторами [15]. Подобный факт пока не имеет удовлетворительного объяснения. Возможно, это повод для пересмотра нормативов мышечной массы тела и ИММ, а также критериев диагностики пресаркопении/саркопении.

У пациентов с саркопенией, несмотря на нормальную величину ИМТ, было выявлено увеличение жировой массы тела по данным БИМ, результаты которой сопоставимы с результатами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [16]. Данная ситуация может рассматриваться как вторичное ожирение, вероятно, развивающееся вследствие того, что при саркопении часть пищевого белка может включаться в процессы глюконеогенеза [17], замещая утраченные возможности продукции субстрата в склерозированных почках. Мы не обнаружили влияния недостаточного потребления белка и энергии вследствие снижения аппетита на развитие саркопении. Это позволяет думать, что представление о том, что «больного с саркопенией надо прежде всего накормить», далеко не всегда справедливо.

Возраст и длительность ГД являются независимыми факторами развития саркопении. Определенные сомнения могли возникать по поводу того, что взаимосвязь между саркопенией и длительностью ГД на самом деле обусловлена увеличением возраста пациентов, которые стареют, получая заместительную почечную терапию. Однако корреляция между этими показателями отсутствует, и результаты двухфакторного регрессионного анализа не подтверждают роль возраста относительно стажа ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения с течением времени развивается практически у каждого третьего пациента, несмотря на адекватное проведение ГД и отсутствие характерных для него осложнений. При этом, как правило, нет необходимости увеличивать долю основных компонентов питания. В частности, увеличение диетарного белка может способствовать накоплению уремических токсинов, а повы-

шение калорийности – развитию висцерального ожирения. Длительность гемодиализной терапии и возраст пациента являются независимыми факторами прогрессирования саркопении. Механизмы ее развития у клинически стабильных пациентов не вполне ясны, что требует проведения дополнительных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Bataille S, Serveaux M, Carreno E et al. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. *Clin Nutr* 2017; 36 (6): 1654–1660. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.016
2. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2017; 92 (1): 238–247. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.024
3. Giglio J, Kamimura MA, Lamarca F et al. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2018; 28 (3): 197–207. doi: 10.1053/j.jrn.2017.12.003
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
5. Kittiskulnam P, Carrero JJ, Chertow GM et al. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; 8 (1): 57–68. doi: 10.1002/jcsm.12130
6. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17 (8): 675–677. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.001
7. Battaglia Y, Galeano D, Cojocar E et al. Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (2): gin/33.2.7
8. Messina C, Maffi G, Vitale JA et al. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg* 2018; 8 (1): 86–99. doi: 10.21037/qims.2018.01.01.
9. Dehesa-López E, Correa-Rotter R, Olvera-Castillo D et al. Transcultural adaptation and validation of the Mexican version of the kidney disease questionnaire KDQOL-SF36 version 1.3. *Qual Life Res* 2017; 26 (1): 193–198. doi: 10.1007/s11136-016-1365-8
10. Arias-Guillén M, Perez E, Herrera P et al. Bioimpedance Spectroscopy as a Practical Tool for the Early Detection and Prevention of Protein-Energy Wasting in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2018; 21: S1051–2276(18)30057-8. doi: 10.1053/j.jrn.2018.02.004
11. Popovic V, Zerah B, Heaf JG. Comparison of Dual Energy X-ray Absorptiometry and Bioimpedance in Assessing Body Composition and Nutrition in Peritoneal Dialysis Patients. *J Ren Nutr* 2017; 27 (5): 355–363. doi: 10.1053/j.jrn.2017.03.003
12. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P et al. EBPG Guideline on Nutrition, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 22, Issue suppl_2, 1 May 2007, Pages ii45–ii87, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm020>
13. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31:1070–1077. DOI: 10.1093/ndt/gfv122
14. Mitch WE, Du J. Cellular mechanisms causing loss of muscle mass in kidney disease. *Semin Nephrol* 2004; 24: 484–487. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.014
15. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)* 2018; 17 (3): 321–331. doi: 10.1007/s42000-018-0049-x
16. Яковенко АА, Шестопалова ОЮ, Румянцев АШ, Со-

мова СВ. Сравнительный анализ двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и биоимпедансометрии в оценке компонентного состава тела пациентов на программном гемодиализе. *Лучевая диагностика и терапия*. 2018;(4):89–93. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2018-4-89-93>

Jakovenko AA, Shestopalova OY, Rummyantsev AS, Somova VM. Comparative analysis of dual energy x-ray and bioimpedance analysis in the assessment of component composition of the body of haemodialysis patients. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2018;(4):89–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2018-4-89-93>

17. Fromentin C, Tome D, Nau F, Flet L et al. Dietary proteins contribute little to glucose production, even under optimal gluconeogenic conditions in healthy humans. *Diabetes*. 2013;62(5):1435–1442. doi:10.2337/db12-1208

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

Сведения об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, врач-нефролог. Тел.: 8(921)7901007, e-mail: lavrisheva@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3073-2785

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Доц. Захаров Михаил Владимирович, канд. мед. наук 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра нефрологии и эфферентной терапии, заместитель начальника. Тел. 8(812)329-71-55 ORCID: 0000-0001-6549-3991

Доц. Кулаева Наталья Николаевна, канд. мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: 8(812)5430586 E-mail:kulaevanat@mail.ru ORCID: 0000-0003-2704-679X

Сомова Виктория Михайловна

196240, г. Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 94, кв. 39, СПб ГБУЗ «Поликлиника № 48», врач-эндокринолог. Тел.: 8(921)4010404, E-mail: somova_v78@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5385-3993

Author information:

Julia V. Lavrishcheva, MD,

Affiliations: 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova street 2. Almazov National Medical Research Centre, phone: 8(921)7901007, e-mail: lavrisheva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785.

Prof. Alexandr Sh. Rummyantsev MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a.

Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Disease. Phone: +7(911)2677413. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Associate prof. Michail V. Zakharov, MD, PhD
Affiliations: 194044, Russia, Saint-Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, 6, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Department of Nephrology and Efferent Therapy. Phone: 8(812)329-71-55 ORCID: 0000-0001-6549-3991

Associate prof. Natalia N. Kulaeva, MD, PhD
Affiliations: 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41 North-Western State Medical University

named after I.I.Mechnikov Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology Phone: +7(812) 326-03-26. E-mail:kulaevanat@mail.ru ORCID: 0000-0003-2704-679X

Victoria M. Somova, MD
Affiliations: 196240, Russia, Saint-Petersburg, Kosciuszko street 94, 39, Polyclinic №. 48, endocrinologist. Phone: 8 (921) 4010404, E-mail: somova_v78@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5385-3993

Поступила в редакцию: 30.08.2019
Принята в печать: 16.01.2020
Article received: 30.08.2019
Accepted for publication: 16.01.2020

Глубокоуважаемые читатели!

*Представляем Вам проект рекомендаций по острому повреждению почек. Объем рекомендаций большой, поэтому они будут опубликованы в двух частях: в №1, 2020 г. и №2, 2020 г.
Текст рекомендаций и библиографический список будут выложены на сайте журнала в свободном доступе.*

© А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев, 2020
УДК 616.61-001-036.11

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК. ЧАСТЬ I

(Проект, 2019 г.)

ID: KP23

МКБ-10: N17

Возрастная категория: Взрослые

Дата утверждения: 2019 (пересмотр каждые 3 года)

Дата окончания действия (актуальности): 2021

Статус: Действует

Руководители проекта

А.В. Смирнов¹

А.Ш. Румянцев^{2*}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация нефрологов России
- Научное общество нефрологов России
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов России
- Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции

Полный список участников рабочей группы проекта представлен в конце статьи

Ключевые слова: быстро прогрессирующий нефритический синдром, гемодиализ, гемодиализация, гемолитико-уремический синдром, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, гепаторенальный синдром, гломеруло-нефрит, заместительная почечная терапия, ишемическое реперфузионное повреждение, кардиоренальный синдром, контраст-индуцированное острое повреждение почек, острая болезнь почек, острая почечная недостаточность, острое повреждение почек, острый гем-пигментный синдром, острый интерстициальный нефрит, острый кортикальный некроз, острый нефритический синдром, острый тубулярный некроз, продленная заместительная почечная терапия, реакция трансплантат против хозяина, сахарный диабет, сердечная недостаточность, синдром интраабдоминальной гипертензии, синдром лизиса опухолевых клеток, синдром холестериновой атероэмболии, скорость клубочковой фильтрации, терминальная почечная недостаточность, тромботическая микроангиопатия, хроническая болезнь почек

ACUTE KIDNEY DISEASE. PART I

(Project, 2019)

ID: KP23

ICD-10: N17

Age Category: Adults

Approval Date: 2019 (review every 3 years)

Expiration Date (Relevance): 2021

Status: Effective

Project managers

A.V. Smirnov¹

A.Sh. Rumyantsev^{2*}

¹Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

*Румянцев А.Ш. 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д.8а., Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

*Rumyantsev A. Sh. 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Professional associations:

- Association of Nephrologists of Russia
- Scientific Society of Nephrologists of Russia
- Association of Anaesthesiologists-Reanimatologists of Russia
- National Society for Haemapheresis and Blood Purification

Keywords: rapidly progressing nephritic syndrome, hemodialysis, hemodiafiltration, hemolytic uremic syndrome, hemorrhagic fever with renal syndrome, hepatorenal syndrome, glomerulonephritis, renal replacement therapy, ischemic reperfusion injury, cardiorenal syndrome, contrast-induced acute kidney injury, acute kidney disease, acute renal failure, acute kidney injury, acute heme-pigment syndrome, acute interstitial nephritis, acute cortical necrosis, acute nephritic syndrome, acute tubular necrosis, prolonged renal replacement therapy, graft versus host reaction, diabetes mellitus, heart failure, intra-abdominal hypertension syndrome, tumor cell lysis syndrome, cholesterol atheroembolism syndrome, glomerular filtration rate, end stage renal disease, thrombotic microangiopathy, chronic kidney disease

Для цитирования: Смирнов А.В., Румянцев А.Ш.* от имени рабочей группы. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология* 2020;24(1):67-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95

For citation: Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. on behalf of the working group. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):67-95. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	– атриовентрикулярная (блокада, проводимость)	КИ-ОПП	– контраст-индуцированное острое повреждение почек
АД	– артериальное давление	КИУП	– контраст-интенсифицированная ультрасонография почек
АДГ	– антидиуретический гормон	ККОС	– клубочково-канальцевая обратная связь
АИК	– аппарат искусственного кровообращения	КОС	– кислотно-основное состояние
АКШ	– аортокоронарное шунтирование	КРС	– кардиоренальный синдром
АНЦА	– антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов)	КТ	– компьютерная томография
АТ II	– ангиотензин II	КФ	– клубочковая фильтрация
АФС	– антифосфолипидный синдром	ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
АЦЦ	– N-ацетилцистеин	ЛПС	– липополисахариды
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время	ММ	– молекулярная масса
БКК	– блокаторы кальциевых каналов	МОД	– минутный объем дыхания
БПНС	– быстро прогрессирующий нефритический синдром	МПГН	– мембрано-пролиферативный гломерулонефрит
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II	МРТ	– магнитно-резонансная томография
БЭН	– белково-энергетическая недостаточность	МТ	– масса тела
ВПВ	– верхняя полая вена	ННА	– ненаркотические анальгетики
ГБМ	– гломерулярная базальная мембрана	НПВ	– нижняя полая вена
ГД	– гемодиализ	НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ГДФ	– гемодиафильтрация	ОБП	– острая болезнь почек
ГЛПС	– геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	ОГПС	– острый гем-пигментный синдром
ГН	– гломерулонефрит	ОИН	– острый интерстициальный нефрит
ГРС	– гепаторенальный синдром	ОМ	– объем мочи
ГУС	– гемолитико-уремический синдром	ОНС	– острый нефритический синдром
ГЭК	– гидроксипрохлорид крахмала	ОПН	– острая почечная недостаточность
ДИ	– доверительный интервал	ОПП	– острое повреждение почек
ЗПТ	– заместительная почечная терапия	ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	ОРТПХ	– острая реакция трансплантат против хозяина
ИТН	– ишемический тубулярный некроз	ОСН	– острая сердечная недостаточность
ИФА	– иммуноферментный анализ	ОТИН	– острый тубулоинтерстициальный нефрит
ИХА	– иммунохроматографический анализ	ОТН	– острый тубулярный некроз
		ОЦК	– объем циркулирующей крови
		ОЦП	– объем циркулирующей плазмы

ПД	– перитонеальный диализ	РСК	– реакция связывания комплемента
ПОЛ	– перекисное окисление липидов	РТ	– рост
ПЦР	– полимеразная цепная реакция	РТПО	– реакция трансплантат против опухоли
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система	РТПХ	– реакция трансплантат против хозяина
РДСВ	– респираторный дистресс-синдром взрослых	СВ	– сердечный выброс
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование	СД	– сахарный диабет
РКС	– рентгеноконтрастные средства	СЗП	– свежзамороженная плазма
РМА	– реакция микроагглютинации	СИАГ	– синдром интраабдоминальной гипертензии
		ФР	– факторы риска

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

«Острая почечная недостаточность» – термин, который в настоящее время не рекомендуется к использованию, поскольку характеризует состояние выраженной дисфункции всех нефронов (соответствует 3-й стадии острого повреждения почек), требующего начала заместительной почечной терапии и не соответствующий превентивной парадигме современной медицины.

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 сут и характеризующееся быстрым (часы–дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности.

Острая болезнь почек – патологическое состояние не разрешившееся в сроки до 7 сут острого повреждения почек, продолжающееся в период от 7-х до 90-х суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения почек или их дисфункцией различной степени выраженности.

Хроническая болезнь почек – патологическое состояние, возникающее либо в результате перманентного (первично хронического) воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, либо являющегося исходом острой болезни почек, продолжающейся свыше 90 сут и характеризующееся персистенцией признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации (СКФ) – это количество миллилитров плазмы крови, профильтровавшейся во всех клубочках почек за одну минуту. Величина СКФ выражается в мл/мин, определяется величинами почечного плазматока, фильтрационного давления, фильтрационной поверхности и зависит от массы действующих нефронов. Используется как интегральный показатель функционального со-

стояния почек и стандартизуется на площадь поверхности тела (усредненная площадь поверхности тела составляет 1,73 м²).

Терминальная почечная недостаточность (ТПН) – это патологическое состояние, характеризующееся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², что соответствует 5-й стадии ХБП и англоязычным терминам «End-stage renal disease (ESRD)» или «End-stage kidney disease (ESKD)». ТПН может быть исходом как ХБП, так и ОБП, поэтому употребление термина «терминальная хроническая почечная недостаточность» не имеет патофизиологического смысла и не рекомендуется.

Последовательность событий ОПП–ОБП–ХБП следует рассматривать как патологический континуум повреждения почек.

Патологический континуум повреждения почек – это персистенция острого повреждения почечной паренхимы различной этиологии с исходом в гломеруло- и тубулоинтерстициальный склероз различной степени выраженности с формированием в конечном итоге ХБП или ТПН, требующей ЗПТ. В условиях реальной клинической практики патологический континуум повреждения почек представлен динамикой (временными критериями) перехода от ОПП к ОБП и к ХБП.

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) – комплекс специализированных методов замещения выделительной функции почек. К ним относят диализ (гемо- и перитонеальный) и трансплантацию почки. Последний метод позволяет восстановить весь спектр утраченных функций почек. Соответствует англоязычному термину «Renal replacement therapy» (RRT).

Методы ЗПТ подразделяются на интермиттирующие и продленные. Интермиттирующие методы характеризуются длительностью процедуры не более 6 ч. Продленные подразделяются на интермиттирующие (8–12 ч) и продолжительные (12–24 ч).

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. Определение

Под ОПП следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов.

В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO как наличие, как минимум, одного из следующих критериев:

- нарастание $Scr \geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или
- нарастание $Scr \geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут или
- темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч.

Критерий 48 ч принят для того, чтобы констатировать факт свершившегося ОПП («устоявшегося» ОПП). В том случае, если ОПП возникает и полностью разрешается в течение 48 ч, следует говорить о полном и быстром разрешении ОПП. Кроме того, он позволяет дифференцировать два различных эпизода ОПП (возможно, разной этиологии). В табл. 1 представлены критерии тяжести острого повреждения почек в соответствии с классификациями разных лет. В клинической практике рекомендуется использовать только классификацию KDIGO (2012) [1].

Острая болезнь почек – второй этап патологического континуума повреждения почек, который соответствует клиническому представлению об ОПП, не разрешившемся в течение 1 нед. Его продолжительность составляет от 7 до 90 дней. Критерии – персистенция признаков повреждения почек и стадии ОБП указаны в табл. 5. Выделение данного периода важно для профилактики трансформации в ХБП.

1.2. Этиология и патогенез

В патогенетическом плане ОПП следует рассматривать как совокупность механизмов, связанных с повреждением различных компартментов почки и приводящих к дисфункции органа, в первую очередь, в результате нарушения процессов клубочковой фильтрации и экскреции, с последующими нарушениями системного гомеостаза. Отдельную проблему представляют сроки появления дисфункции почек после неблагоприятного воздействия или развития острого заболевания (в том числе, заболевания почек). Чисто условно было принято, что появление острой дисфункции почек после воздействия повреждающего фактора должно происходить от 0 до 48 ч. 48 ч – критический срок, необходимый для регистрации гиперкреатинемии (повышение креатинина сыворотки запаздывает по отношению к повреждению). Однако в конкретной клинической

Таблица 1 / Table 1

Критерии тяжести острого повреждения почек
Criteria for acute kidney injury severity

RIFLE (2002/2004)		AKIN (2007)		KDIGO (2012)		Объём мочи
Критерий	Определение	Стадия	Определение	Стадия	Определение	Единые дефиниции для 3 классификаций
Risk	$\geq 1,5$ раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или снижение СКФ $\geq 25\%$	Ст. 1	Увеличение $Scr \geq 0,3$ мг/дл (26,4 мкмоль/л) или в 1,5 раза по сравнению с базальным уровнем в течение 48 ч	Ст. 1	Увеличение $Scr \geq 0,3$ мг/дл (26,4 мкмоль/л; 0,026 ммоль/л) в течение 48 ч или в 1,5–1,9 р по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение > 6 ч
Injury	≥ 2 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем. Или снижение СКФ $\geq 50\%$	Ст. 2	≥ 2 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем	Ст. 2	2,0–2,9 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 12 ч
Failure	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или уровень $Scr \geq 354$ мкмоль/л или снижение СКФ $\geq 75\%$	Ст. 3	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем в течение 7 дней или $Scr \geq 354$ мкмоль/л в случаях его быстрого нарастания $> 0,5$ мг/дл (44 мкмоль/л) или начало ЗПТ	Ст. 3	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней или $Scr \geq 354$ мкмоль/л в случаях его быстрого нарастания > 44 мкмоль/л или ЗПТ у лиц < 18 лет, снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч
Loss	Полная потеря функции почек > 4 нед	-	-	-	-	-
ESKD	ТПН > 3 мес	-	-	-	-	-

ской ситуации данный срок может существенно изменяться. Решение данного вопроса должно приниматься индивидуально в каждом отдельном случае. Причины ОПП подразделяются на три группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния:

1) **преренальные** (связанные с гипоперфузией почек);

2) **ренальные** (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа – внутрипочечных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция);

3) **постренальные** (связанные с постренальной обструкцией тока мочи).

Механизмы развития ОПП и снижения КФ при повреждении разных компартментов почки – сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция могут, в значительной степени, пересекаться. Поэтому четкую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую

провести невозможно. Например, преренальное ОПП может привести к развитию ишемического тубулярного некроза (ИТН) и перейти в ренальное ОПП. В табл. 2 представлены основные причины ОПП.

1.3. Эпидемиология

Эпидемиологическая структура ОПП существенно зависит от этиологии. В частности, распространенность ОПП зависит от того, формируется ли оно на догоспитальном этапе («внебольничное ОПП») или развивается уже в стационаре («внутрибольничное ОПП»). Усредненная оценка их частоты в процентном соотношении приведена в табл. 3.

Более точные сведения об этиологической структуре внутрибольничного ОПП можно получить из работы X. Zeng и др. [3]. Согласно полученным авторами этой работы данным, наиболее часто ОПП осложняет течение сепсиса (68,4%),

Таблица 2 / Table 2

Основные причины ОПП The main causes of AKI

Тип	Примеры
Преренальные причины (преренальное ОПП)	
Гиповолемия	Увеличение потерь (кровотечение, ожоги, массивная рвота или диарея) или недостаточное потребление жидкости
Снижение сердечного выброса	Сердечная недостаточность, тампонада сердца, массивная тромбоэмболия легочной артерии
Внутрипочечная вазомодуляция/шунтирование	Лекарственные препараты (НПВП, ИАПФ/АРА, циклоспорин, йод-содержащие контрасты), гиперкальциемия, гепаторенальный синдром, абдоминальный компартмент-синдром
Системная вазодилатация	Сепсис, синдром системного воспалительного ответа, гепаторенальный синдром
Ренальные причины (ренальное ОПП)	
Макрососудистые	Стеноз почечной артерии, сдавление вен/артерий
Микрососудистые	Тромботическая микроангиопатия (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, aHUS, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, антифосфолипидный синдром, злокачественная артериальная гипертензия, склеродермическая почка, склеродермический почечный криз, преэклампсия/HELLP-синдром, лекарственно индуцированная), холестериновая эмболия
Гломерулярные	Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (с полулуниями); иммунокомплексные заболевания (IgA-нефропатия; постинфекционный острый гломерулонефрит; системная красная волчанка; смешанная криоглобулинемия при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите); олигоиммунный гломерулонефрит; ANCA-ассоциированный васкулит; ANCA-негативный васкулит; ОПП, ассоциированное с протеинурией нефротического типа; мембранозная нефропатия с полулуниями; тромбоз почечных вен; миеломная болезнь, болезнь легких цепей
Тубулоинтерстициальные	Острый интерстициальный нефрит: медикаментозный, инфекционный, при лимфолиферативных заболеваниях, пигментной нефропатии (рабдомиолиз, массивный гемолиз), кристаллическая нефропатия (синдром лизиса опухоли), аденовирус, сульфаниламиды, индинавир, атазанавир, метотрексат, этиленгликоль; острая фосфатная нефропатия, оксалатная нефропатия, ОПП при миеломной болезни; острый канальцевый некроз при ишемии (шок, сепсис), воспалении (сепсис, ожоги), медикаментозный
Постренальные причины (постренальное ОПП)	
Мочевой пузырь	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак, стриктура, блокада сгустками крови
Мочеточник	Двусторонняя (односторонняя при блокаде конкрементом): конкременты, опухоль, ретроперитонеальный фиброз
Почечная лоханка	Папиллярный некроз (НПВП), конкременты

пневмонии (52,5%), сердечно-сосудистой патологии (47,4%). ХБП также часто осложняется ОПП («ОПП на ХБП»; 45,6%).

По суммарным данным заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2 880 случаев на 1 млн населения в год. При этом отмечается нарастание заболеваемости на 400% с 1988 по 2002 г. [4]. По сообщению другой группы авторов общая частота новых случаев ОПП за период с 1996 по 2003 год увеличилась с 322,7 до 522,4 новых случаев ОПП на 100 000 населения, а число больных с ОПП, требующих заместительной почечной терапии (ЗПТ), возросло за тот же период с 19,5 до 29,6 на 100 000 населения [5]. Распространенность ОПП также достаточно высока. Если принять во внимание только случаи, потребовавшие проведения гемодиализа, то, по имеющимся оценкам, она составляет от 183 до 295 пациентов на 1 млн населения в год. Исходы ОПП остаются неудовлетворительными. Несмотря на успехи в развитии медицинских технологий, летальность при данном состоянии высока. В смешанной популяции госпитализированных пациентов она может достигать 72,6%, а у больных сепсисом – 62,8% [4]. Интегрированные результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда [6]. При этом смертность от ОПП превышает суммарную смертность от рака молоч-

ной железы, рака простаты, сердечной недостаточности и диабета [7].

1.4. Кодирование по МКБ-10

Острая почечная недостаточность (N17):

Включено: острое повреждение почек

N17.0 – Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом.

N17.1 – Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом.

N17.2 – Острая почечная недостаточность с медуллярным некрозом.

N17.8 – Другие варианты острой почечной недостаточности.

N17.9 – Острая почечная недостаточность, неуточненная.

1.5. Классификация

В зависимости от длительности ОПП подразделяют на

- Транзиторное – разрешается в пределах 48 ч
- Персистирующее – разрешается в пределах 48 ч – 7 сут.

1.5.1. Классификация ОПП

В клинической практике ОПП следует стратифицировать по тяжести согласно следующим критериям KDIGO (табл. 4).

Как следует из приведенного выше, выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестов –

Таблица 3 / Table 3

Частота новых случаев ОПП в клинике (%)

The frequency of new cases of AKI in the clinic

ОПП	Внебольничное	Внутрибольничное	ОПП в ОРИТ
Суммарная частота	≈10 %*	3–7 %	25–30 %
Преренальное ОПП и ишемический ОТН	70 %	39–50 %**	17–48 %***
Токсический ОТН	5 %	35 %	35,4 %
Острый интерстициальный нефрит	5 %	10 %	–
Гломерулярное ОПП	3 %	5 %	–
Постренальное ОПП	17 %	–	–

Примечание. * В развивающихся странах частота внебольничного ОПП более 50%; ** около 10 % из общего числа – сепсис; *** три главных причины: сепсис, гиповолемия и гипотония, хирургические вмешательства; ОТН – острый тубулярный некроз; ОПП – острое повреждение почек; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии [2].

Таблица 4 / Table 4

Стадии ОПП [1]

Stages of AKI [1]

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке	Темп диуреза
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч – 7 сут	$< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч за ≥ 12 –24 ч
3	В 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л), или начало ЗПТ, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	$< 0,3$ мл/кг/ч за ≥ 24 ч или анурия в течение ≥ 12 ч

концентрации креатинина в сыворотке крови и объеме мочи. Такой выбор был обусловлен повсеместной распространенностью и доступностью данных параметров.

Сохранение признаков повреждения почек в период более 48 ч (до 7 сут), т. е. наличие персистирующего ОПП требует произвести повторную оценку основной этиологии ОПП и более тщательно проанализировать динамику экскреторной функции почек. Следует дополнительно рассмотреть возможность:

- оценки состояния центральной гемодинамики;
- оценки состояния внутривисцеральной гемодинамики;
- объема и адекватности перфузии почек;
- выявить осложнения ОПП (гиперволемию, ацидоз и гиперкалиемию), поскольку они могут указывать на необходимость проведения заместительной почечной терапии.

При наличии любых сомнений в этиологии ОПП показана консультация нефролога.

1.5.2. Классификация острой болезни почек

В табл. 5 представлена классификация острой болезни почек по стадиям, которой следует поль-

зоваться в случае персистенции признаков повреждения почек в период 7–90 сут после инцидента ОПП [8].

1.5.3. Классификация ХБП

В табл. 6 и 7 представлены классификация хронической болезни почек и оценка риска ее прогрессирования, которая используется в случае персистенции признаков повреждения почек в период более 90 сут после инцидента ОПП.

1.6. Клиническая картина

• Современную клиническую диагностику ОПП следует рассматривать как непрерывную цепь диагностического поиска (диагностического континуума), который начинается с анализа факторов риска, субъективных и объективных симптомов и заканчивается установлением исходов этого состояния.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: континуум клинической диагностики включает в себя два основных этапа (рисунок). Первый этап – это предиктивная (*predictive*) диагностика, заключающаяся в кли-

Таблица 5 / Table 5

Классификация острой болезни почек Classification of acute kidney disease

Стадия	Определение стадии
0*	А: Отсутствие ниже перечисленных критериев В и С В: Текущие данные продолжающегося повреждения, восстановления (регенерации) или показатели снижения (потери) гломерулярного или тубулярного резервов С: Уровень креатинина сыворотки крови превышает базальный менее чем в 1,5 раза, но не вернулся к нему В/С: В + С
1	Уровень креатинина сыворотки крови в 1,5 раза превышает базальный
2	Уровень креатинина сыворотки крови в 2,0–2,9 раза превышает базальный
3	Уровень креатинина сыворотки крови в 3,0 раза превышает базальный или в абсолютных значениях равен или превышает 353,6 мкмоль/л, или сохраняется необходимость продолжать заместительную почечную терапию

Таблица 6 / Table 6

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012 CKD forecast based on categories GFR and Albuminuria: KDIGO 2012

				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
Стадии				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ	C1	Нормальная или высокая	>90	Низкий риск	Умеренно повышенный риск	Высокий риск
	C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий риск	Умеренно повышенный риск	Высокий риск
	C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренно повышенный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
	C3b	Существенно снижена	30–44	Высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
	C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	

нической оценке эпидемиологических данных у постели пациента, факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний, а также исследование с диагностической целью ранних биомаркеров почечного повреждения. Содержание данного этапа медицинской диагностики соответствует современным представлениям о «точной медицине» («precision medicine») [9] и ее основным четырем принципам, согласно которым она должна быть предсказательной (*predictive*), превентивной (*preventive*), персонализированной (*personalized*) и партнерской (*participatory*) (четыре «П») [10]. Иными словами, предиктивную диагностику по отношению к самому ОПП можно охарактеризовать как доклиническую, которая проводится в «режиме ожидания».

Второй этап континуума клинической диагностики – это презентационная диагностика. Основные ее принципы – неотложность, соответствующая остроте процесса, и последовательность. Презентационная диагностика – это установление факта состоявшегося ОПП и его осложнений, разграничение основных патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное и постренальное), проведение внутрисиндромной, межсиндромной и частной дифференциальной диагностики. Таким образом, предлагаемый континуум клинической диагностики, соответствующий концепции ОПП, является ни-

чем иным как современным отображением классических принципов медицинской диагностики, ориентированной на патогенез (патогенетический диагноз).

- Рекомендуется учитывать, что имеется высокая вероятность развития ОПП при многих как первично почечных, так и экстраренальных заболеваниях и патологических состояниях.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: ОПП является полиэтиологическим состоянием. Оно может вызываться внешними воздействиями, которые воздействуют на здоровые или больные почки, или быть связаны с первичным повреждением органа.

Ориентировочное суждение о частоте внутрибольничного ОПП у пациентов с различной патологией можно получить из табл. 8.

- Рекомендуется при сборе анамнеза уделять особое внимание выявлению факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: понятие о факторах риска, впервые возникшее в превентивной (профилактической) медицине, нашло широкое применение в современной клинической диагностике, где их следует рассматривать не в качестве непосредственных причин повреждения почек, а в качестве условий, способствующих реализации действия основных патогенных факторов. В ряде конкретных клинических ситуаций подобные «условия» носят необходимый характер. ФР ОПП условно можно поделить на неизменяемые, которые носят конституциональный характер, и изменяемые, обусловленные в той или иной мере ятрогенными воздействиями. Также необходимо выделить в отдельную группу патологические состояния, которые чаще всего ассоциируются с ОПП (см. табл. 8).

В современной медицине возросла частота ятрогенных ОПП, обусловленная увеличением числа кардиохирургических вмешательств и рентгеноконтрастных процедур, что требует от врача любой специальности оценить изначальный уровень функционального состояния почек и обладать способностью прогнозировать степень риска вероятного развития ОПП. Факторы риска (ФР) имеют значение как в предиктивной, так и в презентационной диагностике ОПП (табл. 9). В первом случае врач, анализируя ФР и ассоциированные состояния, сначала относит пациента к определенной группе ри-

Таблица 9 / Table 9

Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек [1]

Risk factors and associated conditions in acute kidney injury [1]

Факторы риска	
неизменяемые	изменяемые
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥65 лет • Мужской пол * • Черная раса 	<ul style="list-style-type: none"> • Ятрогенная гипоперфузия почек • Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия) • Прием мочегонных препаратов на фоне низконатриевой диеты • Артериальная гипотензия • иАПФ • Антагонисты AT₁-рецепторов • НПВП • Комбинация вышеуказанных препаратов
Ассоциированные состояния	
<ul style="list-style-type: none"> • хроническая болезнь почек • анемия • сахарный диабет • артериальная гипертензия • застойная сердечная недостаточность • билатеральный стеноз почечных артерий 	

* При кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах – женский пол.

ска. Далее он применяет стратегию диагностики в «режиме ожидания», которая заключается, во-первых, в определении исходного состояния функции почек и в оценке их функционального резерва (концентрация креатинина крови, уровень СКФ), во-вторых, в организации динамического контроля за указанными показателями, а в-третьих, в использовании биомаркеров в качестве наиболее ранних диагностических тестов при ОПП. Во втором случае, когда врач сталкивается с уже сформировавшимся ОПП (презентационная диагностика), анализ ФР и ассоциированных состояний помогает ему более точно оценить преморбидный фон пациента, а следовательно, разработать оптимальный план лечебных мероприятий и составить представление о ближайшем и отдаленном прогнозе в каждой конкретной клинической ситуации.

Важная роль в оценке причин развития ОПП отводится лекарственной терапии, которую получает пациент. В табл. 10 кратко представлены основные механизмы развития острого повреждения почек лекарственной этиологии

- Рекомендуется выполнять презентационную диагностику ОПП на основе идентификации этого состояния по клинико-лабораторно-инструментальным симптомам, отражающим разные стадии развития уже состоявшегося патологического процесса.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: презентационная диагностика – это установление факта состоявшегося ОПП и его осложнений, разграничение основ-

ных патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное и постренальное), проведение внутрисиндромной, межсиндромной и частной дифференциальной диагностики. В ходе осуществления презентационной диагностики врачу предстоит ответить на ряд вопросов, которые могут быть сформулированы следующим образом:

1. Имеется ли у пациента ОПП?
2. Не является ли ОПП результатом гиповолемии?
3. Не является ли ОПП результатом обструкции мочевыводящих путей?
4. Какова причина ренального ОПП у данного пациента?
5. Не являются ли симптомы (чаще лабораторные), которые можно было бы принять за признаки ОПП (в силу отсутствия данных анамнеза), результатом латентного (скрытого) течения ХБП?
6. Не произошло ли развитие ОПП у пациента, у которого прежде уже имелась ХБП (ОПП на ХБП)?

Перечисленные вопросы носят обязательный характер, и врачу необходимо аргументированно ответить на каждый из них, однако порядок вопросов может быть пересмотрен в зависимости от конкретной клинической ситуации. Незыблемым остается правило неотложной диагностики, в первую очередь пре- и постренального вариантов ОПП.

Можно выделить два варианта клинической презентации ОПП, которые определяют направление и ход дальнейшей диагностики: олиго-/анурический и неолигурический.

Таблица 10 / Table 10

Основные механизмы развития острого повреждения почек лекарственной этиологии **The main mechanisms of development of acute kidney injury of drug etiology**

Основной механизм	Примеры препаратов
Прямое повреждение тубулярного эпителия	Аминогликозиды, цисплатина, амфотерицин В, рентгеноконтрастные препараты, тяжелые металлы, фоскарнет натрия, ингибиторы кальциневрина
Повреждение эндотелия микрососудов, развитие тромботической микроангиопатии	Ингибиторы кальциневрина, кокаин, митомидин С, хинин, тиклопидин, клопидогрел, конъюгированные эстрогены, блокаторы VEGF
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции <i>a.a. afferens</i>	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальциневрина
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации <i>a.a. efferens</i>	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензина II
Кристаллурия и мочевая обструкция	Этиленгликоль, сульфониламиды, триамтерен, ацикловир, метотрексат, ингибиторы протеаз
Воспаление интерстиция	Многие (потенциально – любые)
Прямое повреждение клубочков	Золото, пеницилламин, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы VEGF
Рабдомиолиз	Статины, галоперидол, кокаин, героин, кетамин, бензодиазепины, дифенгидрамин, трициклические антидепрессанты

Олиго-/анурический вариант клинической презентации ОПП

При этом варианте ведущим клиническим симптомом в диагностическом процессе является олиго-/анурия.

Неолигурический вариант клинической презентации ОПП

В данном случае отправной точкой в диагностике служит не клинический симптом в виде умеренного ограничения диуреза, оценить который количественно у постели больного не представляется возможным вследствие нечеткости критериев, а клинические симптомы в виде азотемии (повышение концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины), дизэлектrolитемии (гиперкалиемия) и др.

- Рекомендуется обязательно обращать внимание на выявление симптома олиго-анурии, у пациентов с наличием факторов риска и ассоциированных состояний ОПП (см. табл. 9).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: олиго-анурия – наиболее яркий клинический симптом ОПП. Если этот признак не распознается вовремя (например из-за позднего обращения больного к врачу), то далее возникают осложнения, обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса (гипергидратация, нарушение ритма сердца из-за гиперкалиемии), кислотно-основного состояния (ацидоз), а затем развиваются клинические симптомы уремии. При первой встрече с больным врач вынужден ориентироваться на симптом олиго/анурии в его клиническом выражении, т.е. на суточный диурез, составляющий менее 5 мл/кг массы тела в сутки. Нельзя забывать, что ограничение суточного диуреза всегда возникает в период формирования отеков (сердечная недостаточность, почечные отеки), однако в этом случае, как правило, одновременно отмечается никтурия (увеличение объема диуреза в ночные часы), которой не бывает при ОПП. Устанавливая факт наличия олигурии, специалист должен помнить о возможных вариантах неолигурического ОПП, когда суточный диурез составляет от 500 до 800 мл и даже выше (до 1–1,5 л), поэтому врачебное мнение в отношении количества суточной мочи должно быть достаточно гибким и ориентированным главным образом на его динамику по мнению пациента.

Гораздо проще обстоит дело с выявлением анурии (<100 мл мочи/сут), так как на нее, как правило, указывает сам больной, это его ведущая жалоба во всех клинических ситуациях.

2. ДИАГНОСТИКА ОПП, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы общие:

- слабость;
- жажда;
- сухость во рту;
- отсутствие аппетита,
- тошнота/рвота;
- одышка;
- уменьшение объема выделяемой мочи или отсутствие мочи;
- периферические отеки.

Жалобы специфические зависят от этиологии ОПП.

- При сборе анамнеза болезни (anamnesis morbi) у больного с предполагаемым ОПП рекомендуется обращать внимание на обстоятельства, предшествующие развитию данного состояния.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Для уточнения этиологии ОПП необходимо выяснить нижеследующие особенности (табл. 11).

Кроме того, необходимо будет уточнить:

1. Данные эпиданамнеза при подозрении на инфекционное ОПП (прямой и непрямой контакт с грызунами при хантавирусной инфекции и лептоспирозе, характер трудовой деятельности при лептоспирозе и др.).

2. Получить сведения о перенесенных заболеваниях.

- Рекомендуется у больного с указанием на олиго-анурию при сборе анамнеза дать подробную количественную и качественную характеристику каждого симптома с учетом данных анамнеза.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: задачей врача у постели больного является индивидуализация симптома, приведение его в соответствие с особенностями конкретного пациента, у которого он выявлен. Эту проблему врач решает с помощью сведений, которые он получает при расспросе, анализе данных анамнеза жизни пациента, придавая особое внимание факторам риска и ассоциированным с ОПП состояниям (табл. 12).

- Рекомендуется после уточнения особенностей симптоматики выделить ведущие клинические синдромы ОПП.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: наряду с диагностикой одного из трех основных патогенетических вариантов ОПП, в каждом конкретном случае врачу следует распознать и ведущий патофизиологический фактор. Такие факторы или их комбинации во многом

определяют клиническую картину ОПП в конкретной ситуации, что проявляется в виде определенных клинических синдромов острого повреждения почек. Необходимо выделять следующие клинические синдромы ОПП [2].

Таблица 11 / Table 11

Клиническая значимость особенностей анамнеза при подозрении на ОПП The clinical significance of the anamnesis features with suspected AKI

Алгоритм сбора анамнеза при олиго-анурии

1. При наличии олиго-анурии: оценить сроки развития ОПП по величине суточного диуреза
2. При наличии олиго-анурии: оценить темпы развития – острое (внезапно) или постепенное в течение часов (дней)
3. Охарактеризовать особенности отеочного синдрома: темпы увеличения массы тела («скрытые» отеки), наличие и локализация периферических отеков, плотность, цвет фона
4. Оценить динамику АД и характер антигипертензивной терапии, особенно у пациента пожилого/старческого возраста. У лиц данной возрастной группы следует иметь в виду вариант «нормотензивного ОПП»
5. Определить наличие и особенности одышки, кровохарканья
6. Исключить развитие острого инфаркта миокарда, расслаивающей аневризмы аорты
7. При наличии олиго-анурии: уточнить наличие и характер высыпаний на теле, возникших до или во время формирования олиго-анурии (ОПП при системном васкулите)
8. Оценить характер и выраженность симптомов воспаления (острый инфекционный тубулоинтерстициальный нефрит): как клинических (фебрильная/субфебрильная температура тела), так и лабораторных (лейкоцитоз, СОЭ, СРБ, гиперфибриногенемия, α_2 -глобулинемия)
9. Исключить вероятность внебольничного ОПП

Таблица 12 / Table 12

Основные особенности анамнеза, имеющие дифференциально-диагностическое значение в оценке симптома олиго-анурии The main features of the anamnesis, having a differential diagnostic importance in assessing the symptom of oligo/anuria

Патогенетический вариант олиго-анурии	Данные анамнеза
Преренальная олиго-анурия истинная гиповолемия	Рвота, диарея, желудочно-кишечное кровотечение, полиурия (диуретики). Жажда, головокружение в ортостазе, абдоминальные боли (мезентериальная ишемия)
Снижение эффективного циркулирующего объема	<i>Симптомы застойной сердечной недостаточности:</i> периферические отеки и/или быстрая прибавка массы тела, одышка при физической нагрузке, ортопноэ
Перераспределение жидкости в «третье пространство»	<i>Гепаторенальный синдром:</i> увеличение живота в объеме, диспептические симптомы, печеночная энцефалопатия, алкоголизм, гепатит С, в анамнезе панкреатит, перитонит, острая кишечная непроходимость, нефротический синдром
Ренальная олиго-анурия	
Тромбоз <i>aa. renalis</i>	<i>Атеросклероз aa. renalis</i> Артериальная гипертензия, ИБС, атеросклероз периферических сосудов (сонные артерии, артерии нижних конечностей). Боли в животе (расслаивающая аневризма аорты) <i>Антифосфолипидный синдром:</i> венозные и артериальные тромбозы, невынашивание беременности, тромбоцитопения и гипокоагуляция, ложноположительная RW, СКВ в анамнезе
Гломерулярное ОПП, гломеруло-нефрит	<i>АНЦА-ассоциированные васкулиты:</i> повышение температуры тела, СОЭ, артралгии, геморрагическая сыпь на коже, кровохарканье <i>Синдром Гудпасчера:</i> курение, ингаляционные наркотики, кровохарканье, повышение температуры тела, СОЭ
Атероэмболия	Недавнее внутрисосудистое вмешательство на аорте, коронарных артериях, сонных артериях. Повышение температуры тела, изменения на коже (<i>livedo reticularis</i>)
Острый ишемический тубулярный некроз	Указания на гипотензивные состояния, шок, большая и неучтенная кровопотеря во время операции
Острый токсический тубулярный некроз Рабдомиолиз	Травма периферических мышц (сдавление, артериальный тромбоз, электротравма), физическая нагрузка в жаркую и влажную погоду, алкоголь, наркотики, медикаменты, гипофосфат- и гипокальциемия, вирусные и бактериальные инфекции
Острый интерстициальный нефрит	Медикаменты, острые инфекции
Интраренальная обструкция	Физическая нагрузка, алкоголь, медикаменты, химиотерапия при опухолях, синдром позиционного сдавления, миеломная болезнь
Постренальная олиго-анурия	Алкогольный эксцесс при аденоме предстательной железы, опухоли и оперативные вмешательства по поводу опухолей органов малого таза

Клинические синдромы гипоперфузии почек (преренальное ОПП):

- Гиповолемический синдром.
- Острый кардиоренальный синдром I типа.
- Синдром интраабдоминальной гипертензии
- Гепаторенальный синдром I типа.
- Острый макроваскулярный синдром
- Острый кортикальный некроз.
- Острый ишемический тубулярный некроз.

Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек (ренальное ОПП):

- Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.
- Острый микроваскулярный синдром (ТМА, холестеринная атероэмболия).

Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек (ренальное ОПП):

- Синдром острого токсического тубулярного некроза.
- Острый гемпигментный синдром.
- Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.

Синдром обструкции мочевыводящих путей (постренальное ОПП)

2.2. Физикальное обследование

• Рекомендуется в диагностике ОПП обращать внимание на оценку общего состояния больного и симптомы гиповолемии, проводить тщательный осмотр кожных покровов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: физикальное обследование, как и анамнез, играет большую роль в диа-

гностике основных причин ОПП. При общем осмотре на основании анализа витальных симптомов оценивают общее состояние больного, анализируют симптомы гиповолемии (табл. 13), проводят тщательный осмотр кожных покровов для выявления пальпаторной пурпуры (АНЦА-ассоциированные васкулиты), геморрагий и экхимозов (тромботические микроангиопатии), livedo reticularis и livedo racemosae (СКВ, атероэмболия, АФС), макуло- и макулопапулезной сыпи (острый интерстициальный нефрит аллергической природы).

В табл. 14 представлены ключевые моменты физикального обследования, имеющие дифференциально-диагностическое значение в диагностике ОПП.

2.3. Лабораторная диагностика

• Рекомендуется для диагностики ОПП оценивать физико-химические свойства мочи и проводить микроскопическое исследование осадка мочи.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: изучение физико-химических свойств мочи у постели больного осуществляется путем визуального осмотра мочи и ее исследования с помощью тест-полосок. Подобный подход уже на данном предварительном этапе оказывается диагностически значимым в 97% случаев [11]. Визуально оцениваются цвет и прозрачность мочи, а с помощью тест-полосок устанавливается наличие гематурии (гемоглобин и миоглобинурии), протеинурии, билирубино-

Таблица 13 / Table 13

Симптомы, непосредственно связанные с гиповолемией Sign and Symptoms directly related to hypovolemia

Субъективные	Физикальные
Ранние симптомы (при менее выраженной гиповолемии):	Сухость кожи и слизистых оболочек:
• жажда	• сухой, морщинистый язык
• ощущение сухости во рту	• сухие подмышечные впадины
• постуральное головокружение и сердцебиение	Запавшие глаза
• усталость	Замедление расправления кожной складки
• утомляемость	Замедление скорости восполнения капилляров
• мышечные судороги	Оценка уровня артериального давления:
Поздние симптомы (при более выраженной гиповолемии):	• снижение систолического АД
• сонливость (заторможенность)	• повышение диастолического АД
• спутанность сознания	• уменьшение пульсового АД
• неясность речи	Постуральная гипотензия:
• апатия	• постуральная тахикардия
• боли в животе (мезентериальная ишемия)	Оценка состояния яремных вен:
• боли в грудной клетке (ишемия миокарда)	• спадение яремных вен
• олиго-анурия (по данным анамнеза)	• снижение югулярного (яремного) венозного давления

рии, лейкоцитурии. В наши дни сохраняет свое дифференциально-диагностическое значение данные общего анализа мочи (табл. 15).

• Рекомендуется для диагностики ОПП и стратификации его тяжести, наряду с оценкой объема мочи, в обязательном порядке измерять концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: как следует из приведенного выше, выявление и стратификация тяжести ОПП базируется на использовании двух диагностических тестов – концентрации креатинина в сыворотке крови и объеме мочи. Такой выбор был обусловлен повсеместной распространенностью и доступностью данных параметров. Однако необходимо иметь в виду, что оба эти теста не идеальны.

Таблица 14 / Table 14

Ключевые моменты физикального обследования, имеющие дифференциально-диагностическое значение в диагностике ОПП

Key points of a physical examination having differential diagnostics value in AKI

Патогенетический вариант ОПП	Данные физикального обследования
Преренальное ОПП, истинная гиповолемия	Артериальная гипотензия, апатия, спутанность сознания, сухость слизистой оболочки полости рта и носа, запавшие глаза, морщинистый язык, ортостатическая гипотензия, тахикардия, снижение центрального (ягулярного) венозного давления, снижение тургора кожи (кожная складка), сухость подмышечных впадин, снижение скорости восполнения капиллярного ложа. Признаки сердечной недостаточности: периферические отеки, повышение центрального (ягулярного) венозного давления, третий тон, мелкопузырчатые влажные хрипы, гепатомегалия
Снижение эффективного циркулирующего объема	Гепаторенальный синдром: гепатоспленомегалия, асцит, <i>caput medusae</i> , желтуха, телеангиоэктазии, геникомастия
Ренальное ОПП	
• Тромбоз aa. renalis	Артериальная гипертензия, физикальные признаки аневризмы брюшного отдела аорты (пальпация и аускультация). АФС – <i>livedo reticularis</i> , венозные тромбозы
• Гломерулярное ОПП	АНЦА-ассоциированные васкулиты: пальпаторная пурпура, артриты, легочная крепитация, кровохарканье
• Гломерулонефрит	Синдром Гудпасчера: легочная крепитация, кровохарканье
• Атероэмболия	Дистальные сосудистые эмболы (некрозы пальцев), <i>livedo reticularis</i> , лихорадка
• Острый тубулярный некроз	Болезненность при пальпации периферических мышц, отек конечности
• Рабдомиолиз	Макулезная и макулопапулезная сыпь на коже
• Острый интерстициальный нефрит	
Постренальное ОПП	Полная анурия. Увеличение мочевого пузыря (перкуторно) <i>Per rectum, per vaginum</i> – наличие опухолевых масс в малом тазу

Таблица 15 / Table 15

Данные общего анализа мочи при различных патогенетических вариантах острого повреждения почек

Urinalysis data with various pathogenetic variants of acute kidney injury

Патогенетический вариант ОПП	Описание изменений в общем анализе мочи
Преренальное	Относительная плотность >1020 у.е., темно-желтого цвета (цвет «крепкого чая»). Эритроциты, лейкоциты – единичные в препарате, цилиндры гиалиновые 0-1-3 в поле зрения
Ренальное Гломерулярное «гломерулонефрит»	Относительная плотность >1020 у.е., протеинурия, красно-бурая (цвет «мясных помоев»). Дисторфные эритроциты >80 %, акантоциты ≥5 %, цилиндры гиалиновые, зернистые, эритроцитарные
Ренальное «холестериновая атероэмболия»	Относительная плотность 1010–1020 у.е., обычного цвета. Эритроциты дисторфные и изоморфные. Лейкоцитурия: при специальной окраске эозинофиллурия. Цилиндры: «жировые»
Ренальное интратенальная кристаллурия гем-пигментное	Относительная плотность 1010–1020 у.е., цвет в зависимости от вида кристаллурии. Эритроциты изоморфные. Цилиндры кристаллические. Кристаллы солей Относительная плотность >1020 у.е., умеренная протеинурия; вишневого или рубиново-красного цвета, эритроциты изоморфные; пигментированные цилиндры
Острый интерстициальный нефрит	Относительная плотность < 1010 у.е., умеренная протеинурия; «грязно-желтого» цвета, эритроциты дисторфные; акантоциты. Лейкоцитурия: при специальной окраске эозинофиллурия
Постренальное	Относительная плотность >1020 у.е. (в стадии олиго-анурии). Цвет насыщенно-желтый; эритроциты изоморфные; цилиндры: гиалиновые единичные в препарате

Таблица 16 / Table 16

**Факторы, не имеющие прямого отношения к состоянию функции почек,
но влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке крови**

**Factors not directly related to the kidney function,
but affecting serum creatinine concentration**

Снижение концентрации	Повышение концентрации
<ul style="list-style-type: none"> • Низкая мышечная масса (в том числе пациенты с обширными ампутациями конечностей) • Вегетарианская и малобелковая диета • Анемия • I и II триместр беременности • Гипергидратация • Гипотиреоз • Тетрапарез • Женский пол • Некоторые лекарства (например, ацитилцистеин, кортикостероиды) 	<ul style="list-style-type: none"> • Большая мышечная масса • Высокобелковая диета • Большая физическая нагрузка • Возраст >60 лет • Акромегалия • Сахарный диабет • Инфекции • Гипертиреоз • Дегидратация • Мужской пол • Мышечная травма • Лучевая болезнь • Негроидная раса • Лекарства (например, циметидин, триметоприм)

Предполагается, что концентрация креатинина в сыворотке крови обратно связана с величиной скорости клубочковой фильтрации, и рост Scr должен строго соответствовать снижению СКФ. Тем не менее, давно известно, что креатинин экскретируется не только за счет гломерулярной фильтрации, но и путем канальцевой секреции. Предсказать вклад секреции в выведение креатинина у конкретного индивидуума, особенно страдающего тяжелой патологией почек, невозможно. Кроме того, концентрация креатина в сыворотке крови подвержена влиянию целого ряда факторов, не имеющих прямого отношения к состоянию функции почек (табл. 16).

Концентрация креатинина в сыворотке крови является малочувствительным индексом. Отчетливое нарастание уровня сывороточного креатинина происходит тогда, когда глобальная функциональная способность почек уменьшается примерно вдвое [12, 13]. Кроме того, особен-

ности кинетики креатинина в организме таковы, что рост его концентрации существенно (более чем на сутки) запаздывает вслед за внезапным снижением СКФ. При этом, наиболее медленный рост Scr (во всяком случае в относительном выражении) происходит у пациентов с исходно сниженной функцией почек (исходно низкой СКФ), что может создать проблемы в диагностике «ОПП на ХБП» или в дифференциальной диагностике ОПП и ХБП [14, 15].

Среди отмеченных выше принципов стратификации тяжести ОПП необходимо обратить внимание на «базальный (исходный) уровень функции почек» (см. «Классификация»). В подавляющем большинстве случаев у пациентов с подозрением на ОПП исходные уровни ни Scr, ни СКФ не известны. В данной связи может использоваться таблица, которая позволяет быстро сориентироваться в должных исходных величинах Scr (табл. 17). В качестве такого заданного уровня СКФ было принято ее значение 75 мл/мин [15].

Помимо уже упомянутых ограничений в оценке концентрации креатинина в сыворотке крови для диагностики и стратификации тяжести ОПП (см. комментарий к рекомендации разделы 2.2–2.3), в плане мониторинга конкретного пациента с ОПП заслуживает внимания еще один момент: влияние уровня гидратации на Scr. Показано, что у гипергидратированных пациентов уровень сывороточного креатинина может существенно уменьшаться, что, естественно, занижает и оценку тяжести ОПП. Выходом из этой ситуации может быть использование концентраций креатинина в сыворотке крови, скорректированных на баланс жидкости [16]:

Таблица 17 / Table 17

**Оценка «базальных» значений Scr,
мкмоль/л, соответствующих величинам
СКФ 75 мл/мин/м²**

**Assessment of "basal" values of Scr,
μmol/l, corresponding to GFR values
of 75 ml/min/m²**

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
20–24	115	88
25–29	106	88
30–39	106	80
40–54	97	80
55–65	97	71
>65	88	71

Приведены значения Scr только для лиц европеоидной расы.

Корригированный Scr, мг/дл = sCr, мг/дл × фактор коррекции.

Фактор коррекции = [(масса тела, кг) × 0,6) + баланс жидкости (л)] / (масса тела, кг) × 0,6)

Для перевода получившейся величины в мкмоль/л ее следует умножить на 88,4.

При этом ежедневный кумулятивный баланс жидкости рассчитывается как сумма ежедневного баланса жидкости (поступление жидкости в сутки – минус выведение жидкости, без учета неощутимых потерь воды) [17]. В случае ОПП формулы расчета СКФ (MDRD, СКД-EPI и др.) не применимы, так как не учитывают объемного распределения креатинина и изменение кинетики креатинина при острой дисфункции почек (возможный тубулярный транспорт креатинина). Для оценки СКФ у пациентов с ОПП в большей степени адаптирована формула Jelliffe, которая также неплохо зарекомендовала себя для пациентов, реципиентов почечного трансплантата [18].

СКФ = [объем распределения × (Scr в 1-й день – Scr во 2-й день)] + продукция креатинина × 100/1440/средний уровень Scr.

• Рекомендуется для дифференциальной диагностики, оценки клинического течения, выявления осложнений и прогноза ОПП проводить измерения в сыворотке крови концентраций калия, натрия, кальция магния, неорганического фосфора, осмоляльности, мочевины или азота мочевины. Необходимо исследовать параметры кислотно-основного состояния крови. В моче целесообразно определение концентраций натрия, калия и осмоляльности.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: при ОПП в период олиго-/анурии ухудшается экскреция натрия, калия и воды, нарушается гомеостаз дивалентных ионов (фосфор, кальций, магний) и страдает кислотовыделительная функция (метаболический ацидоз). В результате пациент оказывается предрасположенным к возникновению гиперволемии, гипонатриемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, гипермагниемии и метаболического ацидоза. При разрешении некоторых вариантов ОПП (обычно на основе ОТН) может возникать выраженная полиурия. На фоне полиурии могут наблюдаться потери жидкости и ионов, что, в свою очередь, становится причиной гиповолемии, гипернатриемии, гипокалиемии и других расстройств ионного гомеостаза. Без контроля от-

меченных выше лабораторных показателей невозможен выбор адекватных терапевтических мероприятий. Кроме того, многие из этих параметров могут дать полезную информацию для дифференциальной диагностики различных вариантов ОПП.

• Рекомендуется в качестве дополнительного способа дифференциальной диагностики между преренальным ОПП и острым тубулярным некрозом ОПП проводить определение «мочевых индексов».

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: «мочевые индексы» в основном используются как дополнительные тесты для разграничения преренального ОПП и острого канальцевого некроза (табл. 18).

Отдельного комментария заслуживает отношение азота мочевины сыворотки крови к креатинину сыворотки. При развитии преренального ОПП (на фоне гиповолемии или гипотонии) поначалу происходит компенсаторное увеличение реабсорбции воды под влиянием активации секреции АДГ. Это приводит к повышению концентрации мочевины в просвете канальца и обуславливает возрастание реабсорбции последней путем диффузии по концентрационному градиенту. В норме и при хронической болезни почек (3–5 ст.) отношение концентрации азота мочевины крови к уровню креатинина крови сохраняется в пределах 10–15:1. В случае преренального ОПП данное отношение увеличивается (диагностически значимым принято считать увеличение отношения до 20:1) (табл. 19). Однако при анализе данного отношения следует учитывать целый ряд как почечных, так и внепочечных факторов, влияющих на уровни мочевины и креатинина крови (см. табл. 19).

Наиболее чувствительным и специфичным показателем по сравнению с другими «мочевыми индексами» является фракционная экскреция натрия, измеряемая при отсутствии указаний на применение у пациента петлевых диуретиков (ФЭNa).

Данный индекс несет информацию о той части профильтрованного натрия в процентах, которая экскретируется с мочой, и его значения не зависят от степени разведения конечной мочи водой:

$$\text{ФЭNa}(\%) = \frac{\text{количество экскретируемого натрия}}{\text{количество профильтрованного натрия}} \times 100.$$

Количество экскретируемого натрия равно произведению концентрации натрия в моче U_{Na} на объем мочи V (ммоль/л). Количество профильтрованного натрия равно произведению концентрации натрия в плазме крови (P_{Na}) на скорость клубочковой фильтрации, которую можно рассчитать по клиренсу креатинина: $C_{Cr} = (U_{Cr} \times V / P_{Cr})$, где C_{Cr} – клиренс креатинина, U_{Cr} – концентрация креатинина в моче (ммоль/л), V – объем мочи, P_{Cr} – концентрация креатинина в крови (ммоль/л).

Отсюда:

$$ФЭ_{Na} = \frac{U_{Na} \times V}{[P_{Na} \times (U_{Cr} \times V / P_{Cr})]} \times 100 = \frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{P_{Na} \times U_{Cr}} \times 100\%$$

В случаях преренального ОПП $ФЭ_{Na}$ составляет значения менее 1%, что означает высокую степень реабсорбции воды (99%). При остром тубулярном некрозе $ФЭ_{Na}$ превышает 1–2% (см. табл. 17). Важно заметить, что при двух патоло-

Таблица 18 / Table 18

Дифференциально-диагностическое значение «мочевых индексов» и других лабораторных тестов при преренальном ОПП и остром тубулярном некрозе
The differential diagnostic value of "urinary indices" and other laboratory tests for prerenal AKI and acute tubular necrosis

Диагностический тест	Преренальное ОПП	Острый тубулярный некроз
Относительная плотность мочи (у.е.)	>1 020	<1 020
Осмоляльность мочи (мосм/кг H ₂ O)	>500	<350
Отношение осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы крови	>1,5	<1,1
Отношение $U_{кр}/P_{кр}$	>40	<20
Концентрация натрия в моче (ммоль/л)	<10	>40
Фракционная экскреция натрия с мочой ($ФЭ_{Na}$), %	<1	>2
Фракционная экскреция хлора с мочой ($ФЭ_{Cl}$), %	<1	>2
Фракционная экскреция мочевины с мочой ($ФЭ_{Ur}$), %	<35	>50
Отношение азота мочевины крови к креатинину крови (BUN/P_{Cr} или AMK/Kp)* (мг/дл:мг/дл)	>20:1	10-15:1

Примечание. * BUN (blood urea nitrogen) – азот мочевины сыворотки крови; P_{Cr} – концентрация креатинина сыворотки крови, $U_{кр}$ – концентрация креатинина в моче; $P_{кр}$ – концентрация креатинина в сыворотке крови. Определение азота мочевины крови – это отдельный биохимический тест, который прямо пропорционален концентрации мочевины, но не равен ей, так как 1 мг мочевины содержит 0,467 мг азота. В разных лабораториях (по традиции) предпочитают определять либо азот мочевины, либо мочевины. Последнее принято в большинстве клинических лабораторий РФ. Указанное отношение BUN/P_{Cr} в таблице выражено в мг/дл. В других единицах использовать этот показатель неудобно. Например, в ммоль/л он будет выглядеть как 40:60. На практике мочевые индексы могут помочь определить переход преренального ОПП в острый ишемический тубулярный некроз.

Таблица 19 / Table 19

Дифференциально-диагностическое значение отношения азота мочевины крови к креатинину крови (AMK/Kp) при некоторых патологических состояниях
The differential diagnostic value of the ratio of blood urea nitrogen to blood creatinine (AMK / Kp) in certain pathological conditions

Соотношение $AMK/креатинин$	Уровень креатинина крови	
	нормальный	повышенный
>10–15:1	ЖКТ – кровотечение* Высокобелковая диета Сниженная мышечная масса (уменьшение продукции креатинина) Уретероколостомия (увеличение реабсорбции мочевины) Глюкокортикоиды Тетрациклин Применение петлевых диуретиков	Преренальное ОПП (обычно выше 20:1) Постренальное ОПП (увеличение реабсорбции мочевины)**
10–15:1	Беременность Низкобелковая диета	Рабдомиолиз (высвобождение мышечного креатинина) Острый тубулярный некроз Частые сеансы гемодиализа***

Примечание. * ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; при отсутствии данных за кровотечение из желудка, AMK/Kp более 36:1 может служить признаком кровотечения из нижележащих отделов ЖКТ; ** увеличение реабсорбции происходит вследствие обратной фильтрации из-за повышенного гидростатического давления в канальцах; *** мочевины быстрее диффундирует из крови в диализирующий раствор по сравнению с креатинином.

гических состояниях данный показатель не дает перекрещивающейся зоны. В наиболее ранних клинических исследованиях была доказана надежность данного показателя в дифференцировке преренального ОПП и острого тубулярного некроза [19]. Однако в указанной работе из группы обследованных больных исключались пациенты с ХБП, глюкозурией, бикарбонатурией и другими сопутствующими состояниями. В более поздних исследованиях было установлено, что до 10% больных с неолигурическими формами острого тубулярного некроза имеют показатель ФЭNa менее 1% [20], что затрудняет дифференциальную диагностику с преренальным ОПП. У больных с преренальным ОПП, обусловленным гиповолемией вследствие рвоты, диареи или эвакуации желудочного содержимого через назогастральный зонд (экстраренальные потери иона водорода) развивается компенсаторная бикарбонатурия, из-за которой снижается реабсорбция натрия и значения ФЭNa оказываются выше 1–2% [21].

В целом ряде случаев ренального ОПП: при гломерулонефрите, рентгеноконтрастной нефропатии, гемоглобин- и миоглобинурии, ФЭNa оказывается меньше 1%. Дифференциально-диагностическое значение ФЭNa сомнительно при остром интерстициальном нефрите и обструктивной нефропатии (табл. 20).

Подводя итог клинической оценке дифференциально-диагностического значения «мочевых индексов» при ОПП, следует подчеркнуть следующие моменты:

- «мочевые индексы» находят адекватное применение только в случаях дифференциальной диагностики преренального ОПП и олигурических форм острого тубулярного некроза; их не следует использовать при гломерулярном, постренальном ОПП, а также при неолигурических вариантах острого тубулярного некроза;

- диагностическое значение индексов снижается, если до возникновения ОПП диагностировались ХБП, сахарный диабет, соль-теряющая почка или если пациент применял мочегонные препараты;

Таблица 20 / Table 20

Дифференциально-диагностическое значение фракционной экскреции натрия с мочой
Differential diagnostic value of fractional urinary sodium excretion

Патологические состояния	Фракционная экскреция натрия с мочой	
	<1%	>2%
Состояния, отличные от ОПП	Низкосолевого питания у пациентов без дисфункции почек	Неограниченное потребление соли с диетой у пациентов без дисфункции почек Внутривенное введение натрий-содержащих растворов (физиологический раствор, раствор бикарбоната натрия и др.) В начале применения мочегонных препаратов ХБП стадии 3 и выше Соль-теряющая почка Глюкозурия при сахарном диабете Синдром Фанкони
Преренальное ОПП	У пациентов без предшествующей дисфункции почек	На фоне применения диуретиков На фоне ХБП Внутривенное введение натрий-содержащих растворов Глюкозурия Бикарбонатурия На фоне соль-теряющей почки
Ренальное ОПП		
<i>Острый тубулярный некроз</i>	На фоне цирроза печени На фоне застойной сердечной недостаточности На фоне сепсиса Неолигурические варианты ОТН Миоглобулинурия Гемоглобинурия Радиоконтрастная нефропатия	При условии отсутствия патологических состояний, перечисленных в левой колонке таблицы
<i>Гломерулярное ОПП</i>	Острые пролиферативные формы гломерулонефрита Реакция отторжения трансплантата	–
<i>Острый интерстициальный нефрит</i>	На ранних стадиях	На поздних стадиях
Постренальное ОПП	На ранних стадиях	На поздних стадиях

- «мочевые индексы» в соответствующих клинических ситуациях следует исследовать до назначения больному мочегонных препаратов и до внутривенного применения солевых растворов;

- ОПП – это динамичный процесс, а потому «мочевые индексы» оптимальнее использовать на ранних стадиях его развития.

• Рекомендуется для прогнозирования развития ОПП у пациентов с наличием факторов риска, которым планируется проведение медицинской процедуры, потенциально способной спровоцировать развитие данного состояния (например, оперативное вмешательство, рентгеноконтрастное исследование и др.), исследовать базальные уровни биомаркеров повреждения почек и оценивать их динамику в течение 48 ч.

Комментарий: на роль биомаркеров ОПП претендуют большое число молекул. Они могут быть классифицированы по разным основаниям (табл. 21).

NGAL – наиболее изученный биомаркер ОПП. Первые клинические исследования были выпол-

нены у пациентов после кардиохирургических вмешательств в педиатрической практике. Была доказана роль данного маркера как чувствительного предиктора развития ОПП после оперативного вмешательства с применением АИК, а также после коронарографии.

В клинической практике следует иметь в виду ряд ограничений по возможности использования NGAL в диагностике ОПП. Доказано, что уровень сывороточного NGAL может повышаться при исходном наличии ХБП, артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии. Последний факт особенно актуален при диагностике ОПП у пациентов с нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП. При обследовании 79 пациентов с первичной гломерулярной патологией было показано, что протеинурия выше 3,5 г/сут достоверно по-

Таблица 21 / Table 21

Классификация биомаркеров острого повреждения почек Classification of biomarkers in acute kidney injury

I. Топическая классификация	
1. Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, альфа1-микроглобулин, β2-микроглобулин и др.
2. Проксимальный каналец	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин-С мочи, IL-18 и др.
3. Дистальный каналец	GST, NGAL
4. Собирательная трубка	Калибиндин D28
5. Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
II. Патофизиологическая классификация	
1. Биомаркеры функции почек	Креатинин, цистатин С сыворотки и др.
2. Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопростан, 4-OH-2-ноненал и др.
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - Подоцитов - Тубулоинтерстиция - Факторы экзосомальной транскрипции	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP, АТФ-3
4. Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF- β1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV
6. Маркеры апоптоза	Аннексин-5, TIMP-2, IGFBP7
7. Маркеры задержки клеточного цикла в фазе G2	TIMP2/IGFBP
III. Клиническая классификация	
1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП	
2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП	
3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП	
4. Биомаркер, стратифицирующий тяжесть процесса	
5. Маркер с высокой предиктивной значимостью	
6. Маркер, характеризующий ответ на терапию	
IV. Рабочая классификация	
1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки
3. Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, β2-микроглобулин
4. Внутриклеточные энзимы	NAG, a-GST, p-GST, ГТТП, ЩФ

вышает уровень экскреции NGAL с мочой. В табл. 22 представлены статистические показатели диагностической значимости определения NGAL в сыворотке крови и моче с целью диагностики ОПП.

KIM-1 (kidney injury molecule, молекула почечного повреждения) – трансмембранный гликопротеин, имеющий отделяющийся внешний домен с молекулярной массой 90 кДа, концентрацию которого возможно определить в моче. Предполагается, что физиологическая роль этой молекулы – участие в регенераторных процессах при повреждении эпителиальных клеток. Доказано, что в физиологических условиях он практически не определяется в почечной ткани, но при воздействии различных повреждающих факторов на почку в клетках тубулярного эпителия происходит значительное повышение экспрессии KIM-1. В клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП, выступая в роли чувствительного предиктора относительно риска летальности, необходимости проведения диализной терапии, в том числе у больных после кардиохирургических вмешательств [24].

L-FABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein). Это цитоплазматический белок с молекулярной массой 15 кДа, который экспрессируется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. Он относится к семейству белков-переносчиков жирных кислот, которые участвуют

в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны.

В организме человека данная молекула синтезируется в основном в печени, но в небольших количествах обнаруживается в почках и тонкой кишке. В нормальных условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, что позволяет диагностировать ОПП при их повреждении. Впервые это было продемонстрировано на модели ишемического канальцевого некроза у животных. Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением АИК. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности. Исследование концентрации этого маркера в моче позволило говорить о нем как о приемлемом биомаркере ОПП у пациентов, поступающих в отделения реанимации (AUC 0,95, PPV 100%, NPV 85%) [25].

Интерлейкин-18 (IL-18) – провоспалительный цитокин, продуцируется большим количеством клеток, в том числе макрофагами, остеобластами, клетками почечного и кишечного эпителия. В экспериментальных исследованиях с использованием специфического ингибитора (антитела) данного цитокина была доказана его роль в патогенезе ишемического острого канальцевого некроза,

Таблица 22 / Table 22

Статистические показатели роли NGAL в диагностике острого повреждения почек
Statistical indicators of the role of NGAL in the diagnostic of acute kidney damage

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	кровь	0,76	52,3	90,6	67,9	83,0
	моча	0,77	48,4	67,7	75,7	76,0
ОПП у пациентов в ОРИТ	кровь	0,79	64,7	81,5	78,5	77,5
	моча	0,76	87,7	82,0	70,6	79,9
КИ-ОПП	кровь	0,73	20,0	97,0	–	–
	моча	–	–	–	–	–
ОПП у пациентов в приемном отделении	кровь	0,82	70,0	99,0	–	–
	моча	0,88	15,0	98,0	–	–

Примечание (здесь и далее). AUC (area under curve) – среднее значение площади под характеристической кривой диагностического теста (ROC-кривой – receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) – среднее значение прогностической ценности положительного результата (отношение истинно положительных результатов к положительным результатам, определенным с применением диагностического теста); NPV (negative predictive value) – среднее значение прогностической ценности отрицательного результата (отношение истинно отрицательных результатов к отрицательным результатам, определенным с применением диагностического теста); Se (sensitivity) – чувствительность диагностического теста (доля лиц с заболеванием, имеющих положительный результат диагностического теста); Sp (specificity) – специфичность диагностического теста (доля лиц без заболевания, имеющих отрицательный результат диагностического теста); данные представлены на основании обзоров исследований, опубликованных в 2013 г. [22, 23].

ишемии кишечника, миокарда, головного мозга, артритов [28]. Впоследствии была выявлена повышенная экскреция IL-18 с мочой у мышей с ишемическим острым канальцевым некрозом, сочетающаяся с увеличением экспрессии цитокина в почечной ткани, что предопределило появление клинических исследований, направленных на выяснение возможной роли IL-18 в ранней диагностике ОПП у человека. Было установлено, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств увеличение концентрации IL-18 в крови может служить надежным признаком раннего развития ОПП. В ряде исследований, выполненных у пациентов в блоке интенсивной терапии, также было доказано значение IL-18 в ранней диагностике ОПП [26]. В литературе имеются данные о повышении мочевого экскреции IL-18 у пациентов с сепсисом [27]. Статистическая оценка диагностической значимости IL-18 в диагностике ОПП приведена в табл. 23.

В последнее время в качестве ранних биомаркеров ОПП и оценки риска утяжеления стадии ОПП (и начала ЗПТ) предложено контролировать уровень молекул ареста клеточного цикла: тканевого ингибитора металлопротеиназ 2-го типа (TIMP-2) и белка, переносящего инсулиноподобный фактор роста 7-го типа (IGFBP-7).

Таблица 23 / Table 23

Статистические показатели роли IL-18 в диагностике острого повреждения почек
Statistical indicators of the role of IL-18 in the diagnostic of acute kidney injury

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,75	49,0	87,7	73,1
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,63	–	–	–
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,71	17,0	95,0	–

Таблица 24 / Table 24

Статистические показатели роли цистатина С в диагностике острого повреждения почек
Statistical indicators of the role of cystatin C in the diagnostic of acute kidney injury

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV, %	NPV, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	кровь	0,73	63	84
	моча	0,65	52	82
ОПП у пациентов в ОРИТ	кровь	0,80	42	85
	моча	0,68	75	95
КИ-ОПП	кровь	0,93	56,7	98,0
ОПП у пациентов в приемном отделении	кровь	0,87	48,0	94,0
	моча	0,59	32,0	84,0

Для ранней диагностики ОПП и прогнозирования утяжеления стадии ОПП используется произведение концентраций этих молекул [TIMP-2 × IGFBP-7]. Значения в пределах 0,3–2,0 оцениваются как средневысокий риск ОПП в последующие 12 ч наблюдения, а значения выше 2,0 – как очень высокий риск ОПП и возможного начала ЗПТ [28]. На зарубежном рынке предлагается прибор (NephroCheck Test System) с набором тест-полосок для определения произведения [TIMP-2 × IGFBP-7] молекул ареста клеточного цикла у постели пациента.

Функциональные маркеры. Цистатин С представляет собой полипептидную цепочку массой 13 кДа, состоящую из 120 аминокислот. Цистатин С относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя организм от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Цистатин С поступает из клеток в кровотоки равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне [29]. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в каналы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах.

Средние параметры, отражающие диагностическую значимость цистатина С у пациентов с ОПП, отражены в табл. 24.

Панель биомаркеров. Свойство биомаркеров отражать повреждение различных локусов нефрона, возможность характеризовать течение определенных звеньев патологического процесса, необходимость диагностики ОПП, когда его этиология по клинико-лабораторным данным остается не вполне ясной, предопределило появление исследований, оценивающих диагностическую значимость измерения концентрации в крови и моче не одного, а сразу нескольких молекул. В проспективном исследовании больных после кардиохирургических вмешательств было показано, что метод, основывающийся на одновременном измерении концентраций NGAL, NAG и KIM-1, обладает большей чувствительностью [30].

В другом исследовании, являющимся многоцентровым, было продемонстрировано, что одновременная оценка мочевого экскреции NGAL и

KIM-1 позволяет предсказывать начало заместительной почечной терапии и относительного риска смертности [30]. В двухцентровом исследовании 529 пациентов, поступающих в отделение реанимации, сравнивалась роль шести мочевых биомаркеров (ГГТП, ЩФ, NGAL, цистатин С, KIM-1, IL-18). NGAL, цистатин С и IL-18 являлись предикторами необходимости проведения диализной терапии, тогда как в отношении риска смертности предикторной ролью обладали большинство маркеров, кроме KIM-1 [27]. Нет ответа на вопрос, какая комбинация биомаркеров является оптимальной, но, по мнению некоторых авторов, наиболее оправданным является сочетание маркеров с высокой чувствительностью, с одной стороны, и специфичностью – с другой.

2.4. Инструментальная диагностика

- Рекомендуется для диагностики и дифференциальной диагностики ОПП (особенно пациентам с олиго-/анурией или при подозрении на постренальное ОПП) проводить ультразвуковое исследование почек на самых ранних этапах наблюдения пациента

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: благодаря своей простоте и мобильности УЗИ почек является не только методом выбора при диагностике ОПП, но часто и единственно доступным инструментальным исследованием, поскольку использование других вариантов визуализации почек (МРТ, КТ) затруднено из-за тяжести состояния больных или противопоказано (введение контраста). Ультразвуковое исследование почек при ОПП включает в себя рутинное исследование в варианте 2D-серой шкалы (синонимы: 2D-режим, В-режим, серошкальная эхография), доплеросонографию и методику контраст-интенсифицированной ультрасонографии почек, недавно внедренную в практику УЗИ (contrast enhanced ultrasound of kidneys [40]). Рутинное УЗИ почек позволяет оценить анатомические параметры органа (размеры, толщину коркового слоя, эхогенность паренхимы и др.), по изменениям которых можно составить представление о происходящих в почке патологических процессах. Допплеросонография позволяет косвенно судить о кровотоке в почечных артериях и проследить его вплоть до интралобулярных артерий. Контраст-интенсифицированная ультрасонография почек (КИУП) предоставляет уникальную возможность не только оценить состояние проходимости артериальной системы почек, но

и количественно рассчитать параметры перфузии органа (почечный плазмоток) и проследить за кровотоком вплоть до капилляров (тканевая перфузия).

При УЗИ почек в В-режиме прежде всего выясняют наличие обеих почек и симметричность их размеров. В случаях агенезии почки или одностороннего сморщивания ее, т.е. в условиях, когда функционирует единственная почка, при развитии олиго-анурии могут рассматриваться варианты интрамочеточниковой обструкции (конкременты, сгустки крови или гноя) в генезе постренального ОПП. Интрамочеточниковая обструкция обоих мочеточников при наличии двух почек маловероятна, а односторонняя обструкция не может привести к развитию постренального ОПП, так как при этом контралатеральная почка продолжает функционировать в нормальном режиме. Наличие одной почки, вне зависимости от генеза (агенезия, сморщивание), дает основание думать о тромбозе а. renalis как причине олиго-анурии, так как двусторонний тромбоз а. renalis хотя и возможен, но представляет собой казуистику. Далее приступают к анализу размеров почек: в норме длина – $10,41 \pm 1,3$ см, ширина – $5,45 \pm 1,3$ см, толщина – $3,63 \pm 0,5$ см. Произведение указанных величин характеризует объем органа, который лучше всего коррелирует с величиной СКФ, однако из-за погрешностей и субъективизма в измерениях в практической работе ограничиваются длиной и шириной почки. Вариабельность в оценке длинника почки также достаточно высока и достигает 5%, а поэтому различия в размерах обеих почек по длиннику меньше 1 см обычно не принимаются во внимание. Симметричное увеличение в размерах обеих почек чаще отмечается при интратенальных причинах ОПП (см. табл. 22) и объясняется либо инфильтративным процессом и воспалительным отеком паренхимы, либо затрудненным венозным оттоком (тромбоз почечных вен, застойная сердечная недостаточность).

По некоторым данным степень увеличения почек в размере при остром тубулярном некрозе обратно коррелирует со временем восстановления функции почек. Гораздо большее дифференциально-диагностическое значение имеет оценка размеров почек при решении вопроса о хроническом (ХБП) или остром повреждении почек у больных с впервые выявленной азотемией (неолигурические варианты). При наличии ХБП азотемия сочетается с симметрично уменьшенными в размерах почками. Однако больные с диабетической нефропатией и амилоидозом почек со-

ставляют исключение из общего правила: у них даже при наличии азотемии размеры почек не изменяются или даже оказываются увеличенными.

У больных с нефротическим синдромом и ОПП (преренального или ренального генеза) размеры почек также увеличены, несмотря на азотемию, что можно объяснить присутствием паренхиматозного, интерстициального отека органа (нефросарки). После оценки длины почек приступают к измерению толщины паренхимы (корковый слой – 0,4–0,7 см; мозговой – 0,8–1,2 см). Целесообразно также оценить симметричность изменений размеров почек (табл. 25).

Замеры обычно осуществляют от капсулы до верхушек пирамид. Вариабельность измерений достаточно высока. За норму принимают толщину паренхимы, равную 1,3–2,5 см. Увеличение толщины паренхимы за счет кортикального слоя отмечается при воспалении или отеке паренхимы, в связи с чем ее регистрируют при ОТН (ишемическом или токсическом), гломерулярном ОПП (острый и быстро прогрессирующий нефритический синдром), ОИН. Но из-за вариабельности этих измерений и вследствие отсутствия стандартизированного подхода дифференциально-диагностическое значение данного показателя во многом субъективно и зависит от опыта и навыков исследователя. При хронических паренхиматозных патологических процессах толщина паренхимы коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, а потому имеет значение в дифференциальной диагностике ХБП и ОПП у больных с азотемией, выявленной случайно при обследовании. При наличии ХБП толщина паренхимы (за счет коркового слоя) уменьшается. Следующим этапом анализа ультрасонограмм является оценка эхогенности паренхимы коркового слоя, которая в норме гипозоногенна в сравнении с паренхимой печени и селезенки. Уплотнение паренхимы коркового слоя почек (повышение ее эхогенности) –

характерный признак ХБП, что объясняется развитием фиброза. При ОПП повышение эхогенности обусловлено формирующимися белковыми и клеточными цилиндрами, а также наличием клеточного детрита в просвете канальцев. В связи с этим при ишемическом преренальном ОТН эхогенность паренхимы коркового слоя снижена, а при токсическом ОТН – повышена, хотя как в том, так и в другом случае размеры обеих почек увеличены.

Эхогенность почечной паренхимы повышена при остром интерстициальном нефрите из-за развивающегося воспалительного отека ткани. В случаях ренального, уже состоявшегося ОПП гиперэхогенность паренхимы коркового слоя выявляют при моноклональных гаммапатиях и гломерулонефрите с полулуниями (синдром Гудпасчера). Оценка дилатации чашечек и лоханки при выполнении УЗИ почек в В-режиме – самый важный этап в семиологической дифференциальной диагностике симптома олиго-анурии (особенно анурии) с целью исключения или подтверждения наличия обструктивного ОПП. Необходимо подчеркнуть, что при обструктивном ОПП расширение шеек чашечек и почечной лоханки регистрируется всегда на фоне неизменной почечной паренхимы (в случае отсутствия предшествующей почечной патологии), тогда как при хронической обструкции, ведущей к развитию гидронефроза, всегда отмечается истончение окружающей паренхимы. Расширение чашечно-лоханочной системы при УЗИ почек является достаточно чувствительным (95%) и специфичным (70%) диагностическим тестом для выявления обструкции мочевыводящих путей. Однако указанные статистические параметры следует всегда соотносить с клиническими данными. Если обструкция мочевыводящих путей развивается постепенно, как это наблюдается в случаях сдавления мочеточников извне (ретроперитонеальный фиброз, опухоли

Таблица 25 / Table 25

Причины симметричного увеличения в размерах почек при остром их повреждении по данным ультрасонографии

Causes of a symmetric increases of kidney size in acute kidney injury according to ultrasonography

Инfiltrативные процессы	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфома • Моноклональные гаммапатии
Гломерулярное ОПП	Острый и быстро прогрессирующий нефритический синдромы
Острые тубулоинтерстициальные болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Острый тубулярный некроз • Острый интерстициальный нефрит
Сосудистые процессы	<ul style="list-style-type: none"> • Двусторонний тромбоз почечных вен • Венозная гипертензия (застойная сердечная недостаточность, синдром интраабдоминальной гипертензии)

органов малого таза, колоректальный рак с метастазами и др.) и параллельно уменьшению диуреза падает СКФ (а следовательно, скорость образования мочи), то расширения чашечно-лоханочной системы при первичном исследовании пациента может не выявляться. Такая же ситуация отмечается в тех случаях, когда пациент самостоятельно ограничивает прием жидкости из-за пониженного чувства жажды (внеклеточная гипергидратация и гипоосмоляльность плазмы крови), или при других причинах, ведущих к дегидратации. Дилатация чашечно-лоханочной системы может отсутствовать, если УЗИ почек проводится на ранних сроках развития полной обструкции мочевыводящих путей или когда периферические ткани, окружающие лоханку и мочеточники, вследствие уменьшения их комплаенса, препятствуют развитию дилатации.

Во всех перечисленных случаях рекомендуется повторять УЗИ почек через несколько часов после введения пациенту жидкости, а в ряде ситуаций – после введения однократной дозы мочегонных. Ложноотрицательные данные при УЗИ почек в отношении обструкции мочевыводящих путей могут быть получены, если лоханка заполнена плотными массами: конкрементами, сгустками крови или гноя. Даже при самом тщательном УЗИ почек данные в отношении обструкции мочевыводящих путей в виде расширения чашечно-лоханочной системы могут быть отрицательными. В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает проведение доплеросонографии, при которой выявляется повышение индекса резистентности интратенальных артерий, что в сочетании даже с минимальным расширением чашечно-лоханочной системы позволяет высказаться в пользу обструктивного генеза ОПП. В затруднительных случаях всегда следует ориентироваться на клинические проявления: наличие остроразвившейся анурии (которая редко когда отмечается в других случаях ОПП), отсутствие изменений в осадке мочи, даже при отрицательных данных УЗИ почек, дает основание врачу провести перкутанную нефростомию с одной стороны и в случае получения диуреза выполнить подобное оперативное пособие на контралатеральной почке.

Допплеросонография позволяет оценить кровотоки по почечным сосудам, что необходимо для диагностики таких патологических процессов, как стеноз (тромбоз) почечных артерий, инфаркт почки, тромбоз почечных вен, артериолосклероз. Многие патологические процессы, первично не являющиеся сосудистыми, вследствие вторичных

изменений архитектоники сосудистого дерева могут быть также диагностированы с помощью доплеросонографии. К ним следует отнести острый тубулярный некроз, обструктивное ОПП и реакцию острого отторжения почечного трансплантата [31]. В диагностике перечисленных выше патологических процессов особое значение имеет определение индекса резистивности, который рассчитывается по формуле:

$$ИР = (ПСС - КСС) / ПСС,$$

где ИР – индекс резистивности; ПСС – пиковая систолическая скорость; КСС – конечная диастолическая скорость.

Большинство исследователей считают, что верхней границей индекса резистивности является 0,7. В диагностике стеноза (тромбоза) а. renalis используется прямая визуализация почечных артерий (В-режим) с определением систолической скорости кровотока (которая увеличивается при стенозе) по сравнению со скоростью кровотока в аорте (почечно-аортальный индекс; в норме меньше 3,5). Увеличение пиковой систолической скорости кровотока обладает высокой чувствительностью (85%) и специфичностью (92%) в отношении диагностики стеноза а. renalis. При остром тромбозе почечной артерии выявляется отсутствие интратенального доплер-сигнала или выраженное изменение формы пульсовой волны по типу *tardus-parvus* дистальнее места стеноза; иногда определяются периферические гиперτροφированные коллатеральные артерии.

Допплерография внутрпочечных артерий находит применение в дифференциальной диагностике преренального ОПП и острого тубулярного некроза. Увеличение индекса резистентности выше 0,75 отмечается более чем у 90% больных с ОТН и только у 20% пациентов с преренальным ОПП, причем в последнем случае речь идет о гепаторенальном синдроме, для которого характерна внутрпочечная вазоконстрикция [32, 33].

При обструктивном ОПП доплерография имеет дифференциально-диагностическое значение, поскольку позволяет выявить повышение индекса резистивности ($>0,7$) интратенальных артерий вследствие сдавления их извне расширенными внутрпочечными протоками или из-за их констрикции, обусловленной активацией РАС. Чувствительность и специфичность индекса резистивности более 0,7 в диагностике обструктивного ОПП составляет 92 и 88% соответственно. Но если обструкция частичная, чувствительность метода снижается до 52%. Ряд исследователей

считают, что в этих случаях чувствительность метода можно повысить за счет предварительного применения мочегонных препаратов [34]. Понятно, что проведение доплерографии в дополнение к УЗИ в В-режиме значительно повышает дифференциально-диагностическое значение ультразвукового метода исследования при обструктивном ОПП. При гломерулярном ОПП (на примере волчаночного нефрита) увеличение индекса резистивности может служить предиктором плохого почечного исхода [35].

Контраст-интенсифицированная ультрасонография почек (КИУП). В качестве контраста при КИУП используются растворы для внутривенного введения, содержащие мелкие, размером с эритроцит, пузырьки газа. В РФ разрешен к применению пока только один такой препарат «Соновью» («Бракко Свисс», Швейцария), содержащий микропузырьки гексафторида серы, окруженные фосфолипидной мембраной. В отличие от классических контрастных средств данный препарат не может перемещаться через сосудистую стенку и, соответственно, оказывать негативное влияние на интерстиций или мембрану клубочка. После разрушения оболочки пузырька гексафторид серы полностью выделяется с выдыхаемым воздухом в течение 15 мин. Граница раздела фаз между мембраной пузырька и водной средой обладает высокой отражающей способностью и почти в 1000 раз усиливает эхо-сигнал [36, 37]. В неоднократных клинических исследованиях была доказана безопасность подобных контрастов [38]: они не обладают нефротоксичностью и могут применяться у пациентов с выраженной дисфункцией почек [39].

• Рекомендуется в случаях «затянувшегося» ОПП при неясности его генеза рассмотреть возможность выполнения диагностической биопсии в условиях специализированного нефрологического отделения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарий: нефробиопсия показана во всех случаях ренального ОПП неясной этиологии, поэтому необходимым условием для ее выполнения является надежное и достоверное исключение пре- и постренальных вариантов острой дисфункции почек на предварительном этапе клинико-лабораторно-инструментального обследования. При ренальном ОПП неясной этиологии 20% нефрологов предпочитают выполнить биопсию почки на самых ранних этапах наблюдения больного, 26% специалистов прибегают к ней через неделю от начала острой дисфункции почек, а 40%

врачей придерживаются выжидательной тактики и назначают нефробиопсию через 4 нед от начала ОПП в случаях отсутствия признаков восстановления функции почек [40]. В общем массиве всех нефробиопсий, выполненных с диагностической целью, на долю ОПП приходится от 12 до 16% [41, 42].

Пожилой возраст пациентов (>65 лет) и беременность не являются абсолютными противопоказаниями к проведению биопсии почки, однако в последнем случае к ней прибегают обычно после родоразрешения. В современных условиях, когда частота острого лекарственного интерстициального нефрита в результате полипрагмазии резко возросла, нефробиопсия у пожилых больных зачастую становится единственной процедурой в установлении нозологии ОПП.

Показания к проведению нефробиопсии у пациентов с ренальным ОПП неясной этиологии могут быть суммированы следующим образом:

- наличие анурии или продолжительной олигурии (более 2–3 нед);
- клинические данные (анамнез, физикальное и лабораторное исследование), свидетельствующие о системном процессе (СКВ, васкулиты);
- быстро прогрессирующий нефритический синдром;
- легочно-почечный синдром;
- наличие выраженной артериальной гипертензии в отсутствие признаков гипертонии (после коррекции артериального давления);
- наличие ОПП у тяжелых соматических больных в отсутствие данных за пре- и постренальную дисфункцию почек.

Противопоказания к проведению биопсии почки при ОПП редко носят абсолютный характер (например системные нарушения коагуляции) и чаще являются относительными, к которым можно отнести:

- наличие единственной функционирующей почки (врожденная или приобретенная патология);
- анатомические аномалии развития мочевыводящей системы;
- гидронефроз (с одной или двух сторон);
- симметрично уменьшенные в размерах почки (длина <9 см по данным УЗИ);
- наличие локальных инфекций (периренальной, на коже в месте предполагаемой пункции);
- неконтролируемую артериальную гипертензию;
- множественные кисты обеих почек или подозрение на опухоль почки;
- некомплаентного больного.

В случаях крайней необходимости проведения нефробиопсии, но при наличии относительных противопоказаний к ней, в ряде случаев прибегают к открытой (операционной) биопсии почек.

2.5. Иная диагностика

• Рекомендуется проводить дифференциальный диагноз ОПП и ХБП, опираясь на результаты комплекса анамнестических, физикальных, лабораторных и инструментальных методов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: выше уже отмечалось, что при латентном течении ХБП симптомы этого состояния (чаще лабораторные) в силу отсутствия данных анамнеза можно принять за признаки ОПП.

Решение этого вопроса подразумевает проведение дифференциальной диагностики между ХБП и ОПП (межсиндромная дифференциальная диагностика) с привлечением целого ряда как клинических, так лабораторных и инструментальных критериев (табл. 26).

Как видно из приведенных в таблице дан-

ных, ни один из критериев не имеет абсолютно-го дифференциально-диагностического значения. Даже исследование биомаркеров может дать ложноположительный результат, особенно в случаях ХБП с высокой протеинурией. Очень важно определить сочетание различных симптомов. Например, достоверность (чувствительность) такого признака ХБП, как уменьшение в размерах почек и/или уменьшение толщины паренхимы (за счет коркового слоя), резко возрастает при одновременном выявлении анемии, низкого темпа прироста креатинина крови, повышенной концентрации паратгормона в крови, увеличения индекса резистивности при доплерографии сосудов почек и т. д.

Приложение А. Состав рабочей группы

Руководители проекта:

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, директор

Таблица 26 / Table 26

Дифференциальная диагностика острого повреждения почек и хронической болезни почек

Differential diagnostics of acute kidney injury and chronic kidney disease

Симптомы	ОПП	ХБП
Анамнез	Медикаменты, нефротоксины, эпизоды гипотонии, рвота, диарея	Артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, первичная патология почек
Динамика АД	Норма, эпизоды гипотонии, гипертензия при развернутой стадии ОПП	Стойкая гипертензия
Указания на изменения в случайных анализах мочи	Нет	Есть
Эпизод «предшествующей» олигоанурии	Может отмечаться	Нет
Никтурия	Нет	Есть
Гипергидратация	Может отмечаться	Не свойственна
Кожные покровы: цвет, влажность, эластичность (тругор), расчесы	Не изменены или отражают тяжесть соматического состояния (гиповолемический шок)	Желтоватые, сухие, пониженной эластичности, могут быть расчесы
Анемия (Hb, эритроциты)	Не свойственна в начале	Характерна
Симптомы полинейропатии	Не свойственны	Характерны
Выраженный остеопороз	Не характерен	Может отмечаться
Темпы прироста креатинина крови	>0,05 ммоль/сут (50 мкмоль/сут)	<0,05 ммоль/сут (50 мкмоль/сут)
Эритропоэтин крови	Норма	Снижен
Протеинурия >2 г/сут	Не характерна	Может отмечаться
Биомаркеры мочи: NGAL KIM-1	Повышен Повышен	Может быть повышен Не повышен
Размеры почек по длиннику, по данным УЗИ	Не изменены или увеличены	Чаще уменьшены
Толщина коркового слоя	Увеличена или нормальная	Уменьшена
Эхогенность коркового слоя	Значительно повышена при ОТН	Незначительно повышена
Индекс резистивности при доплерографии сосудов почек	>0,7 при нормальных или увеличенных в размерах почках	>0,7 при уменьшенных в размерах почках
Уровень паратгормона в крови	Нормальный	Повышен

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

От Ассоциации нефрологов России и Научного общества нефрологов России

Члены рабочей группы

Проф. Ватазин А.В., д-р мед. наук
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отдел трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции, руководитель; Президент Ассоциации Нефрологов России

Голубев Р.В., канд. мед. наук
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности, заведующий; старший научный сотрудник

Проф. Дзгоева Ф.У., д-р мед. наук
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедрой внутренних болезней №3, заведующая

Проф. Добронравов В.А., д-р мед. наук
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора

Проф. Каюков И.Г., д-р мед. наук
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, заведующий

Проф. Кучер А.Г., д-р мед. наук
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней

Проф. Ремезов О.В., д-р мед. наук
Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, заведующий

Доц. Храброва М.С., канд. мед. наук
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней

От Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России и Национального Общества специалистов в области гемифереза и экстракорпоральной гемокоррекции

Руководитель рабочей группы

Проф. Полушин Ю.С., д-р мед. наук, академик РАН
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, проректор по научной работе; Научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, руководитель; кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий.

Члены рабочей группы от Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России

Рей С.И., канд. мед. наук
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, отделение лечения острых эндотоксикозов, старший научный сотрудник

Соколов Д.В.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, ассистент

Проф. Ярустовский М.Б., д-р мед. наук, чл.-кор. РАН
НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева; ИКХ им. В.И. Бураковского, заместитель директора; отделение гравитационной хирургии крови и эндоскопии, руководитель

Члены рабочей группы от Национального Общества специалистов в области гемифереза и экстракорпоральной гемокоррекции

Доц. Захаров М.В., канд. мед. наук
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра нефрологии и эфферентной терапии, заместитель начальника; Главный специалист МО РФ по экстракорпоральной детоксикации.

Проф. Соколов А.А., д-р мед. наук
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра нефрологии и эфферентной терапии

Project Leaders:

Prof. Smirnov Alexey V., MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Head; Department of Propaedeutics of Internal Disease with the clinic, Head. Phone: +7 (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Rumyantsev Alexandr Sh., MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University. Tel.: +7 (812) 326-03-26. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

From the Association of Nephrologists of Russia and the Scientific Society of Nephrologists of Russia

Working group members

Prof. Vatazin A.V., MD, PhD, DMedSci
Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Head of the department of transplantology, nephrology and surgical hemocorrection; President of the Association of Nephrologists of Russia

Golubev R.V., MD, PhD

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, senior researcher, laboratory of renal failure, Head.

Prof. Dzagoeva F.U., MD, PhD, DMedSci

North Ossetian State Medical Academy, department of internal diseases №3 professor, Head

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

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice Director of Research

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

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, laboratory of clinical physiology of the kidneys, Head

Prof. Kucher A.G., MD, PhD, DMedSci

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases.

Prof. Remezov O.V., MD, PhD, DMedSci

North Ossetian State Medical Academy, Department of Radiation Diagnostics with Radiation Therapy and Oncology, Head

Associate Prof. Khrabrova M.S., MD, PhD,

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases.

From the Association of Anaesthesiologists-Reanimatologists of Russia and National Society for Haemapheresis and Blood Purification

Head of the working group

Prof. Polushin Yu.S., MD, PhD, DMedSci, academician of the Russian Academy of Sciences,

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Vice-rector for scientific work; Scientific and clinical center of anesthesiology and intensive care, Head; Department of anesthesiology and intensive care, Head

Members of the working group from the Association of Anaesthesiologists-Reanimatologists of Russia

Ray S.I. MD, PhD

N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Department of Treatment of Acute Endotoxemia, Senior Researcher.

Sokolov D.V., MD

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Anesthesiology and Intensive Care, assistant

Таблица 37 / Table 37

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Scale of assessment of evidence confidence levels (ECL) for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, medical, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 38 / Table 38

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Scale of assessment of levels of credibility of recommendations (LCR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, medical, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными]
B	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]
C	Слабая рекомендация [отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]

Prof. Yarustovsky M.B., MD, PhD, DMedSci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, V.I.Buracovsky Institute of Cardiosurgery, Vice-Director; Department of Gravity Surgery of Blood and Endoscopy, Head

Members of the working group from the National Society for Haemapheresis and Blood Purification

Associate Prof. Zakharov M.V., MD, PhD

S.M. Kirov Military Medical Academy, Department of nephrology and efferent therapy; Chief specialist of the Ministry of Defense of the Russian Federation for extracorporeal detoxification.

Prof. Sokolov A.A., MD, PhD, DMedSci,

S.M. Kirov Military Medical Academy, Department of nephrology and efferent therapy.

Приложение Б. Методология разработки клинических рекомендаций (табл. 37, 38)

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Анестезиологи-реаниматологи 14.01.20
 2. Нефрологи 14.00.48
 3. Терапевты 31.08.49
 4. Врачи общей практики 31.08.54
- Хирурги 14.01.17
- Сердечно-сосудистая хирургия 14.01.26

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

Поступила в редакцию: 11.11.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 11.11.2019

Accepted for publication: 16.01.2020

© А.И. Неворотин, И.В. Авсиевич, И.М. Суханов, 2020
УДК 61 : 002.2 : 811.111

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-96-102

А.И. Неворотин¹, И.В. Авсиевич^{1}, И.М. Суханов²*

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ В АНГЛОЯЗЫЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ. ЧАСТЬ 3

¹Лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Данная статья является продолжением анализа и обсуждения книги профессора А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке». Матричный фразеологический сборник – это своеобразный каталог текстовых образцов из статей, отобранных из передовых англоязычных научных журналов и систематизированных таким образом, что при написании статьи на английском языке российские исследователи могут без особых усилий найти примеры, пригодные для трансформации в текст их собственной работы. Кроме того, основой каждого примера из сборника служит матрица, которая может быть преобразована соответствующим образом, сохраняя семантические и синтаксические отношения между элементами и, наконец, вставлена в текст. Третья часть книги посвящена детальному анализу актуальности рассматриваемой научной проблемы. Кроме того, подробно представлена цель исследования. Данный раздел завершает главу «Введение». В следующем довольно большом разделе представлен оптимальный рекомендуемый способ описания результатов.

Ключевые слова: англоязычный журнал, научная статья

A.I. Nevorotin¹, I.V. Awsiewitsch^{1}, I.M. Sukhanov²*

PUBLICATION OF A SCIENTIFIC ARTICLE IN FOR AN ENGLISH-LANGUAGE JOURNAL. PART 3

¹Pavlov University, Laboratory of Electron Microscopy, Saint Petersburg, Russian Federation; ²Pavlov University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This article is the continuation of analysis and discussion from the book by Professor AI Nevorotin "Matrix phraseological collection: a manual for writing a scientific article in English". The Matrix phraseological collection is a kind of catalog of text samples. The samples were from articles selected from the leading English-language scientific journals and were systematized in such a way that when writing an article in English, a Russian researchers are able easy to find examples suitable for his/her own work. Furthermore, the selected samples can be transformed accordingly saving the semantic and syntactic relations between the elements and, finally, be inserted into the text. Part 3 of the book is devoted to a detailed analysis of the relevance of the scientific problem under consideration. Besides, a detailed fool description of the study goal is presented. Just this section finalizes of the chapter "Introduction". In the following rather big section, presents the optimal recommended way for the description of results.

Keywords: English-language journal, scientific article

Для цитирования: Неворотин А.И., Авсиевич И.В., Суханов И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 3. *Нефрология* 2020;24(1):96-102. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-96-102

For citation: Nevorotin A.I., Awsiewitsch I.V., Sukhanov I.M. Publication of a scientific article in for an english-language journal. Part 3. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):96-102. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-96-102

*Авсиевич И.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: +7(911)250-13-69; E-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

*I.V. Awsiewitsch. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy. Phone: +7(911)250-13-69; E-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Данная статья является продолжением анализа и обсуждения книги профессора А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке».

Третья часть книги посвящена детальному анализу актуальности рассматриваемой научной проблемы. Кроме того, подробно представлена цель исследования. Данный раздел завершает главу «Введение».

АКТУАЛЬНОСТЬ

Предмет новый

(нечто исследуется впервые; авторские приоритеты)

1. **To our knowledge, the present study is (appears to be) the first on P53 down regulation.**

Перевод: Насколько нам известно, настоящее исследование является (по-видимому, является) первым (исследованием) о...

2. **We believe this paper to be the first report (study) on p53 biogenesis.**

Перевод: Мы полагаем, что эта работа является первым сообщением (исследованием) о...

3. **Smith (1989) first described (documented) the major steps in p53 biogenesis [21].**

Перевод: Смит... первым описал (документировал)...

4. **The concept, (notion; idea under consideration) is not new since...**

Версия 1. early fifties. Версия 2: ...1954.

Перевод: Эта концепция (представление, рассматриваемая идея) не является новой... Версия 1: ...с начала 50-х годов. Версия 2: ... с 1954 г.

5. **Smith pioneered this field by introducing a technique of *in vivo* transfecting virus-tagged P53 gene [11].**

Перевод: Смит оказался первым в этой области, предложив впервые методику...

6. **This technique (approach) was pioneered by Smith in 1998 [16].**

Перевод: Эта методика (подход) была впервые предложена Смитом...

7. **This hypothesis (technique) was introduced in 1997 by Smith et al. [14] to visualize a probable molecular mechanism of memory recording.**

Перевод: Эта гипотеза (методика) была впервые предложена Смитом и соавт. [14] с тем, чтобы визуализировать...

8. **Brief chemical prefixation has been recognized as a new approach to immunohistochemistry.**

Перевод: ... предфиксация была признана в качестве нового подхода к ...

9. **Cadherin is a novel member of adhesive class of polypeptide.**

Перевод: ...является (важным) новым представителем...

10. **The development of simple experimental methods for studying memory – first in humans by Hermann Ebbinghaus and a few years later by Ivan Pavlov and Edgar Thorndile – led to a rigorous empirical school of physiology called *behaviorism*.**

Перевод: Разработка простых экспериментальных методов для ... – сперва на людях...

11. **The question of where memory stored emerged at the beginning of the 19th century.**

Перевод: Вопрос о том, где ... возник в начале...

12. **In the 1960s and 1970s, there was also renewed interest in the traditional discipline of neurophysiology.**

Перевод: ... имел место обновленный интерес к ...

Предмет интересный

(нечто интересно, любопытно)

1. **This finding is interesting in view of the fact that LTP can be generated beyond the hippocampus.**

Перевод: Эта находка интересна с точки зрения того факта, что...

2. **It would be interesting to speculate on LTP generation beyond the hippocampus.**

Перевод: Было бы интересно порассуждать о ...

3. **It is of interest to consider LTP generation beyond the hippocampus.**

Перевод: Интересно рассмотреть...

4. **In this regard (aspect) it is of interest that LTP can be generated beyond the hippocampus.**

Перевод: В этом отношении (аспекте) интересно, что ...

5. **Metabotropic NMDA receptor is of interest in the light of recent findings that LTP can be generated beyond the hippocampus.**

Перевод: ... рецептор интересен в свете недавних данных о том,

... что ...

6. **LTP generation beyond the hippocampus has been a subject of (special) interest (curiosity) in view of new data on memory physiology.**

Перевод: ... генерация ... была предметом (особого) интереса (любопытства)...

7. **It is tempting to consider LTP generation beyond the hippocampus in view of new data on memory physiology.**

Перевод: Заманчиво рассмотреть ... с точки зрения новых данных о ...

Предмет важный

(нечто важно, ценно, фундаментально, имеет особое значение)

1. **This approach is important in understanding** the initial steps of acid hydrolase biogenesis.

Перевод: Этот подход важен для понимания ...

2. **An important question is whether** normal development of T cells **involves** an initial eT_{HO} stage or whether pT_H cells differentiate directly into eT_{HI} cells.

Перевод: Важным вопросом является, вовлекает ли ...

3. **Besides, of importance are also the initial steps of** acid hydrolase biogenesis.

Перевод: Кроме того, важны также начальные этапы ...

4. **In particular, it is considered of importance to analyze** the initial steps of acid hydrolase biogenesis.

Перевод: В частности, считается важным проанализировать ...

5. **It is of prime importance to study** the initial steps of acid hydrolase biogenesis.

Перевод: (Делом) первостепенной важности является исследовать...

6. LTP **generation** beyond the hippocampus **seems to be of significance** in view of new data on memory physiology.

Перевод: ... генерация ..., как кажется, имеет большое значение с точки зрения новых данных о.....

7. **A point of (greater) functional significance is** LTP generation beyond the hippocampus.

Перевод: Предметом (еще) большего значения является ...

8. **The technique has also proved to be invaluable for visualization** of the initial steps of acid hydrolase biogenesis.

Перевод: Эта методика оказалась также бесценной для визуализации ...

9. **The initiation of protein translocation is thought to be fundamental of the mechanism of** the hydrophilic channel formation.

Перевод: Инициация ... считается фундаментальной в механизме ...

10. **Special attention was given to** of the hydrophilic channel formation in the membrane.

Перевод: Специальное внимание уделялось ...

11. **Our attention was focused on** of the hydrophilic channel formation in the membrane.

Перевод: Наше внимание было сосредоточено на...

12. **The initial analysis of translocation focused**

on of the hydrophilic channel formation in the membrane.

Перевод: Первоначальный анализ ... фокусировался на ...

13. **This issue merits special attention.**

Перевод: Этот предмет ... заслуживает особого внимания.

14. LTP **generation** beyond the hippocampus **deserves further attention.**

Перевод: ... генерация ... заслуживает дальнейшего внимания ...

15. **The initiation of protein translocation is worthy consideration in the context of** the hydrophilic channel formation in the membrane

Перевод: Инициация... стоит (заслуживает) рассмотрения в контексте...

16. **It is worth noting that** LTP can be generated beyond the hippocampus.

Перевод: Стоит отметить, что ...

17. **Notable are the experiments which show** LTP generation beyond the hippocampus.

Перевод: Примечательны (очень важны) эксперименты, которые показывают ...

18. **The point should be made that** LTP can be generated beyond the hippocampus.

Перевод: Следует отметить, что ...

19. **In the context of the present study we wish to emphasize that** LTP can be generated beyond the hippocampus.

Перевод: В контексте настоящей работы мы хотим подчеркнуть (особо отметить) то, что ...

20. **Our observations serve to emphasize the importance** of this process in LTP generation.

Перевод: Наши наблюдения служат тому, чтобы подчеркнуть важность... (подчеркивают важность)

Стимулы к исследованию

(интерес; имеющиеся проблемы, вопросы, трудности, реальная возможность их решения)

1. **We were interested in** the inhibitory effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.

Перевод: Нас интересовал ... эффект

2. **Our interest in this problem was stimulated by recent findings on** an apparent inhibitory effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.

Перевод: Наш интерес к этой проблеме стимулировался недавними данными о...

3. **We were curious to see whether** the basal non-NMDA LTP **activates** a similar signal transduction pathway as the apical one.

Перевод: Нам было любопытно увидеть (в данном контексте – узнать – А. Н.), активирует ли ...

4. **The problem at hand was an apparent inhibitory effect** of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.

Перевод: Ближайшей (непосредственной) проблемой был явный ... эффект...

5. An apparently inhibitory **effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells has, therefore, become problematic (a problem).**

Перевод: воздействие этого препарата на ... становилось поэтому проблематичным (проблемой).

6. **We are presently concerned with (over) an apparent inhibitory effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.**

Перевод: В настоящее время мы озабочены ... эффектом...

7. **Concern over this problem was brought into focus by the finding that** this drug an apparent inhibitory effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.

Перевод: ... Озабоченность этой проблемой попала в фокус (привлекла внимание) благодаря данным о том, что ...

8. **Concern for this subject was prompted (stimulated; invoked) by an apparent inhibitory effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.**

Перевод: Озабоченность по поводу этого предмета вызывалась (стимулировалась; навлекалась) ... действием ...

9. **This problem (difficulty; contradiction) raises the question of...** Версия 1: ...the reproducibility of the test. Версия 2: ...whether (if) this drug is responsible for an apparent inhibitory effect on HCl excretion by the oxintic cells.

Перевод: Эта проблема (трудность; противоречие) поднимает вопрос о... Версия 1:... воспроизводимости ...; Версия 2 ... ответствен ли ...

10. **This however, challenged recently...** Версия 1... by Smith [21]; Версия 2: ...due to the introduction of a novel technique [54].

Перевод: Этой интерпретации, однако, недавно был брошен вызов. Версия 1 Смитом [21]. Версия 2: ... благодаря нововведению ...

11. **An important challenge to this interpretation appeared in a series of experiments reported by Keppel and Underwood (1962).**

Перевод: ... Важный вызов этой интерпретации появился в серии ...

12. This booklet is a **desperate challenge of the author to the incompetence all around.**

Перевод: ... отчаянный вызов ...

13. **It is difficult to explain** an apparent inhibitory effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.

Перевод: Трудно объяснить...

14. **Some difficulties were encountered in quantitative evaluation of the inhibitory effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells.**

Перевод: Некоторые трудности попадались при количественной оценке ...

15. An apparent inhibitory **effect of this drug on HCl excretion by the oxintic cells is difficult to reconcile with recent data on stomach physiology.**

Перевод: ... действие этого препарата ... трудно соотнести с недавними данными о ...

16. **One of the obstacles to gaining an adequate experimental approach to this phenomenon is that this effect can not be reproduced in vitro .**

Перевод: Одним из препятствий в достижении адекватного экспериментального подхода к этому феномену является то, что...

17. **Although (However) difficult to evaluate the inhibitory effect of this drug on HCl excretion, a biochemical approach seems to be optimal.**

Перевод: ... Хотя (как бы ни было) трудно оценить...

18. **These difficulties can be reduced or bypassed by the use of a robotized guidance of laser beam.**

Перевод: Эти трудности могут быть уменьшены или обойдены (преодолены обходным путем..., Эти трудности можно обойти...) путем использования...

19. **The (A final) resolution of these questions (this problem) might be helpful in** a fundamental understanding of this mechanism.

Перевод: (Окончательное) разрешение этих вопросов (этой проблемы) могло бы быть полезным в ...

20. **An important question was whether** normal development of T cells involves an initial eT_{HO}-like stage or whether pT_H cells differentiate directly into eT_{H1} or eT_{H2} cells.

Перевод: Важным вопросом было, вовлекает ли... или дифференцируются ли...

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Формулировка цели (1)

1. (что намечено сделать) **The present study initiates an investigation of** three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Настоящая работа инициирует (начинает в качестве первой) исследование...

2. **The (A primary; A major; A specific) aim (purpose; goal; objective; task) of this study (the experiments reported in this paper) is to find out (ascertain; determine; define; examine) ...** Вер-

сия 1: ...three-dimensional **organization** of this protein. **Версия 2: if (whether; to what extent)** the 3D organization of this protein is compatible with that predicted.

Перевод: Главной (основной; специфической) целью (стремлением; трудной целью; конкретной целью; задачей) этой работы (экспериментов), долженных в этой статье, является выяснить (установить; определить; четко выяснить; исследовать) ... **Версия 1**...организацию... **Версия 2:** ...является ли (до какой степени)...совместима с...

3. **As a first step in accomplishing this goal, we...** **Версия 1:...****wanted to find out** three-dimensional organization of this protein. **Версия 2:** ...**set out to apply** a technique of x-ray analysis devised by one of us [34].

Перевод: В качестве первого шага для достижения этой трудной цели мы... **Версия 1:** ...пожелали выяснить... **Версия 2:** ... приступили к тому, чтобы применить...

4. **We next wanted to ascertain** three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Далее мы пожелали установить...

5. **In addition (Also; Besides; Furthermore; Finally), we attempted to define** three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Вдобавок (также; кроме того, помимо этого; далее; наконец), мы сделали попытку четко определить...

6. **This review (study) attempts...****Версия 1:** ...**the following: to analyze** this drug biochemically; to **consider** its possible clinical implications, **and to define** its side effects. **Версия 2:** ...**two things: to analyze** this drug biochemically **and delineate** its possible effects in inflammation.

Перевод: Этот обзор (работа) делает попытку... **Версия 1:** ... выполнить (проанализировать..., рассмотреть) следующее..и четко определить...; **Версия 2:** ...сделать два дела: проанализировать...и разграничить...

7. **The present study (This investigation) is aimed at** the three-dimensional analysis of this protein.

Перевод: Настоящая работа (это исследование)...нацелено на...

8. **We focused attention on** three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Мы сосредоточили внимание на...

9. **In this paper, we have turned our attention to** the three-dimensional organization of this protein.

Перевод: В этой статье мы обратили свое внимание на...

10. **The present study addresses** the three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Настоящая работа обращается к (уделяет внимание)...

11. **This paper addresses the question of** the three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Эта работа уделяет внимание вопросу о...

12. **In this report, three-dimensional organization of this protein is addressed.**

Перевод: В этом сообщении внимание уделено ... организации ...

Формулировка цели (2)

(зачем и что намечено сделать)

1. **Our interest was to study** three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Наш интерес состоял в том, чтобы исследовать...

2. **Furthermore, it would be useful to study** three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Далее было бы полезным изучить...

3. **It became necessary, therefore, to study** three-dimensional organization of this protein.

Перевод: Итак, стало необходимо изучить, ...

4. **To elucidate the issue, we investigated** this drug biochemically.

Перевод: С целью прояснить этот вопрос мы исследовали...

5. **To resolve the issue (solve the problem), an attempt will now be made to analyze** this drug biochemically.

Перевод: С целью разрешить вопрос (решить проблему) будет сделана попытка проанализировать...

6. **To extend our knowledge as to pharmacological action of this drug, **we investigated** this drug biochemically.**

Перевод: С целью расширить (объем знаний относительно) ... мы исследовали...

7. **To address that mechanism, we have carried out the analysis** of this drug.

Перевод: Для того, чтобы уделить внимание тому механизму, мы выполнили анализ...

8. **In an effort to address some of these questions, the analysis of this drug has been performed.**

Перевод: В усилиях (энергичной попытке) обратиться к этим вопросам был выполнен анализ...

9. **To answer certain questions as to (concerning) that mechanism, we studied** this drug biochemically.

Перевод: Чтобы ответить на определенные вопросы в отношении (относительно) ..., мы изучили...

10. **To solve (resolve; overcome) the problem, we will study** this drug biochemically.

Перевод: С целью решить (разрешить; преодолеть) ... мы намерены исследовать ...

11. **To fill the gap, we undertook** a biochemical **analysis** of this drug.

Перевод: Чтобы заполнить брешь (восполнить пробел) мы предприняли ... анализ ...

12. **The paper is dedicated to the memory of smb** (the name and the title of a deceased person).

Перевод: Статья посвящена памяти...

Формулировка цели (3)

(какими средствами, зачем и что намечено сделать)

1. **In this paper**, a combined gene fusion and mutational **analysis was used to find out how (in what way)** the secretory version of this peptide **is blocked** along the secretory pathway.

Перевод: В этой статье...был использован анализ с тем, чтобы выяснить, как (каким образом) блокируется...

2. **In this study, we use (intend to use; prefer)** a combined gene fusion and mutational **approach aimed at the analysis** of the secretory pathway of the modified peptide.

Перевод: В этой работе мы используем (намерены использовать; предпочитаем)... подход, нацеленный на анализ...

3. **By using (applying; employing)** a combined gene fusion and mutational **approach, we thus have undertaken a study to find out whether (if; in what way)** the blockage of this peptide in *S. cerevisiae* **takes place (occurs; proceeds)**.

Перевод: Используя (применив, использовав) подход..., мы, таким образом, предприняли исследование с целью выяснить, имеет ли место (каким образом) происходит (протекает).....

4. **To resolve the contradiction**, we have **devised (designed; developed; worked out)** an experimental model that would possibly permit a robotized **guidance** of laser beam.

Перевод: Чтобы разрешить это противоречие, мы разработали (спроектировали; разработали с усовершенствованием; выработали, – т.е. нашли решение) экспериментальную модель, которая, возможно, позволила бы (осуществить) роботизированное ведение...

5. **To solve the issue, the experiments have been performed that permit** a robotized **analysis** of laser-tissue interaction.

Перевод: Чтобы решить этот вопрос, были выполнены эксперименты, которые предоставляют возможность... анализа...

6. **To overcome the problem**, a modified experi-

mental **system will be introduced that permits** a robotized guidance of laser beam.

Перевод: Чтобы справиться с проблемой, будет впервые представлена система, которая позволяет...

7. **To circumvent the problem**, the NTC + NADH incubation **medium will be replaced with TTC** alone that would probably increase the sensitivity of the technique.

Перевод: Для того, чтобы обойти (решить обходным путем; «перехитрить») проблему, ... среда будет заменена на...

8. **To reconcile the findings obtained in our recent study with the concept of Smith et al.** [36], we **intend to test a virtual model of** laser-tissue interaction **by using** the novel program introduced in 1998 by Farquhar [23].

Перевод: Чтобы применить данные, полученные в нашей недавней работе с концепцией Смита, мы намерены вновь протестировать виртуальную модель... путем использования...

Главный итог

(краткое описание результатов (результаты, изложенные вкратце), завершающее раздел «Введение»)

1. **The present (current) study describes (reports)...**Версия 1: ...**3D organization** of this protein. Версия 2: ...**that** this protein is inserted into the membrane in a pattern characteristic of type 2 polypeptides. Версия 3: ...**how (in what way)** this protein is inserted into the phospholipid membrane.

Перевод: Настоящая (текущая) работа описывает (сообщает)... Версия 1: ... о трехмерной организации (3D)... Версия 2... о том, что... Версия 3: ...как (каким образом) ...

2. **In the present paper, we have thus studied** 3D organization of NMDA receptor **to show that** this protein is inserted into the phospholipid bilayer in a way characteristic of type 2 polypeptides.

Перевод: В настоящей работе мы, таким образом, исследовали... и показали, что ...

3. **In the current paper (study), we present...** Версия 1: ...**3D organization** of the transmembrane domain of this protein. Версия 2: **...evidence that** this protein is inserted into the membrane in a pattern characteristic of type 2 polypeptides.

Перевод: В текущей статье (исследовании) мы представляем... Версия 1: ... (данные о) трехмерной организации... Версия 2: – ... свидетельство того, что...

4. **The spatial relationship between** this protein **and the membrane...**Версия 1: ...**is the main subject**

of this review. Версия 2: ...is considered (analyzed) in detail in the light of recent data on the mechanism of polypeptide insertion into the membrane.

Перевод: Пространственная связь между ... и...

Версия 1: ...является главным предметом этого обзора. **Версия 2:** ... рассматривается (анализируется) в деталях ...

5. The present (current) overview introduces the mechanism of protein insertion into the phospholipid membrane as viewed in the light of recent findings on thermodynamics vs. hydrophathy.

Перевод: Настоящий (текущий) обзор первым представляет механизм...

6. The present study, though not directed specifically to, does have also relevance to the extracellular domains of this protein.

Перевод: Настоящее исследование, хотя и не направлено специально на ..., тем не менее, также имеет отношение к ...

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

Сведения об авторах:

Проф. Неворотин Алексей Иосифович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского Центра. Тел.: +7(812)338-70-44; E-mail: nevorotinai@lspbmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Авсиевич Ирина Владимировна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет имени академика И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, старший лаборант. Тел.: +7(911)250-13-69; E-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Суханов Илья Михайлович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана. Тел.: +7(903)098-42-45; E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

About the authors:

Prof. Alexej I. Nevorotin, MD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, build. 28, Saint Petersburg, Russian Federation. Laboratory of Electron Microscopy. Phone: +7(812)338-70-44; E-mail: nevorotinai@lspbmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Irina V. Awsiewitsch
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, build. 28, Saint Petersburg, Russian Federation. Laboratory of Electron Microscopy, senior assistant. Phone: +7(911)250-13-69; E-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Ilia M. Sukhanov, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, build. 28, Saint Petersburg, Russian Federation. Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology. Phone: +7(903)098-42-45; E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

Поступила в редакцию: 10.09.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 10.09.2019

Accepted for publication: 16.01.2020

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.89 (092) Ванчакова

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-103-104

ПРОФЕССОР ВАНЧАКОВА НИНА ПАВЛОВНА (к юбилею)

PROFESSOR VANCHAKOVA NINA PAVLOVNA (To the anniversary)

Для цитирования: Профессор Ванчакова Нина Павловна (к юбилею). *Нефрология* 2020;24(1):103-104. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-103-104
For citation: Professor Vanchakova Nina Pavlovna (To the 70-th anniversary). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):103-104. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-103-104

22 февраля 2019 года юбилей отметила доктор медицинских наук профессор, заведующая кафедрой педагогики и психологии факультета последиplomного образования Нина Павловна Ванчакова, трудовая, врачебная и научно-педагогическая деятельность которой связана с Первым Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И.П. Павлова. Нина Павловна Ванчакова – профессор доктор медицинских наук по психиатрии и медицинской психологии, врач высшей категории по психиатрии, психотерапии, ведущий специалист в области психосоматической медицины. Пройдя путь от врача-психиатра до профессора и заведующего кафедрой педагогики и психологии факультета последиplomного образования, созданием которой она занималась, Нина Павловна Ванчакова интегрировала клинический и научно-педагогический опыт в области медицины, медицинской психологии, профессиональной медицинской педагогики – создавая и развивая уникальную научную школу.

В 1992 году Н.П. Ванчакова была избрана на должность доцента. В 1994 году защитила докторскую диссертацию, а в 1997 году была избрана на должность профессора той же кафедры. После избрания на должность доцента Н.П. Ванчакова заведовала учебной работой кафедры психиатрии и продолжала активную учебно-методическую и педагогическую работу по преподаванию психиатрии, наркологии, психотерапии, психосоматической медицины. С 1994 по 2006 год в период заведования курсом психосоматической медицины с основами психотерапии выпустила в соавторстве два учебных пособия «Избранные лекции по психосоматической медицине часть 1 и часть 2», активно совершенствовалась методика обучения.

С конца 90-х годов началось активное клиническое и научное сотрудничество Н.П. Ванчаковой с нефрологами, она стала регулярно участвовать



в обходах на отделении гемодиализа ПСПбГМУ, совместно с сотрудниками отделения и кафедры пропедевтики внутренних болезней университета развивать психосоматическое направление в нефрологии. В результате под её руководством была выполнена и защищена кандидатская диссертация К.В. Рыбаковой на тему «Психические расстройства и психосоматические соотношения у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом». Совместно с профессором А.В. Смирновым Н.П. Ванчакова участвовала в планировании, сопровождении и завершении докторской диссертации И.А. Васильевой, посвящённой качеству жизни больных с хроническим заболеванием почек, хронической недостаточностью и находящихся на хроническом гемодиализе. Активно совместно с сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней профессором А.В. Смирновым и Н.Н. Шестаковой, сотрудником Института эволюционной физиоло-

гии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук проводились исследования, посвящённые изучению противоболевой и противозудовой эффективности психотропных препаратов у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ. В рамках исследования была описана конформационная структура в молекуле антидепрессанта, обеспечивающая противоболевое и противозудовое действие препарата, опубликованы статьи, посвящённые этим проблемам, защищены и получены патенты: «Способ коррекции психологического состояния у больных с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом», «Способ психологической реабилитации больных с хронической болезнью почек, находящихся на лечении гемодиализом, «Способ идентификации противозудового эффекта антидепрессантов».

Н.П. Ванчакова также проводила «Балинтовские группы» для нефрологов в цикле повышения квалификации, активно сотрудничала с журналом «Нефрология». Самостоятельным направлением совместной научной работы стали создание школ пациента для больных с хронической болезнью почек 5Д стадии и разработка методов психолого-педагогического сопровождения таких больных. Совместно с профессором А.В. Смирновым, Н.П. Ванчаковой, Н.В. Карсильниковой, Е.А. Вацкель, была разработана методика психолого-педагогического сопровождения пациентов при помощи аудиотерапии.

Продолжением участия Н.П. Ванчаковой в развитии психосоматического направления в медицине с 2004 года стали совместное с профессором В.И. Симаненковым и В.В. Макиенко и группой специалистов создание психосоматической ассоциации и организация и проведение психосоматических конгрессов. Н.П. Ванчакова является активным членом оргкомитета и вице-

президентом ежегодно проводимого международного конгресса «Психосоматическая медицина, Санкт-Петербург».

Н.П. Ванчакова регулярно читает лекции для врачей Санкт-Петербурга и городов Северо-Западного региона России по отдельным аспектам психиатрии, консультирования и взаимодействия, психосоматической медицине, о психолого-педагогических аспектах работы врача в медицине. Под руководством Н.П. Ванчаковой защищены 6 кандидатских диссертаций в области психиатрии, медицинской психологии и педагогики, 3 докторских диссертации в области нейрофизиологии, медицинской психологии и психосоматической медицины. Н.П. Ванчакова с 1995 года является членом Всемирной ассоциации по исследованию боли (IASP), она также является участником 12 мировых и европейских конгрессов IASP и EFICS. Н.П. Ванчакова – участник 33 мировых конгрессов, 27 всероссийских конгрессов, 11 российских конгрессов с международным участием и 94 российских конференций, член Санкт-Петербургского отделения Всероссийского общества психиатров. Н.П. Ванчакова – автор более 400 публикаций в зарубежных и российских журналах и материалов научных форумов, 23 монографий и учебников в области медицины и педагогики в медицине, редактор 30 изданий, в которых были опубликованы материалы конгрессов и конференций, член редакторских коллегий ряда научных журналов, автор трёх патентов.

Редакция журнала «Нефрология» желает Нине Павловне долголетия и крепкого здоровья, энергии в достижении поставленных целей и дальнейших творческих успехов!

Поступила в редакцию: 25.11.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 25.11.2019

Accepted for publication: 16.01.2020

© Н.Д. Савенкова, 2020
УДК 616.61-053.2 (092) Валентинович

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-105-106

*Н.Д. Савенкова**

ПРОФЕССОР АЛЕКСАНДРА АНТОНОВНА ВАЛЕНТИНОВИЧ (к 110-летию со дня рождения)

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

*N.D. Savenkova**

PROFESSOR ALEXANDRA ANTONOVNA VALENTINOVICH (To the 110th anniversary of birth)

Department of faculty pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint -Petersburg, Russia

Для цитирования: Савенкова Н.Д. Профессор Александра Антоновна Валентинович (к 110-летию со дня рождения). *Нефрология* 2020;24(1):105-106. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-105-106

For citation: Savenkova N.D. Professor Alexandra Antonovna Valentinovich (To the 110th anniversary of birth). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):105-106. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-105-106



Рисунок 1. Профессор А.А. Валентинович (30.04.1909–15.01.1976).
Figure 1. Professor A.A. Valentinovich (30.04.1909–15.01.1976).

В 2019 году исполнилось 110 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Александры Антоновны Валентинович (30.04.1909–15.01.1976), заведующей кафедрой факультетской педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (1962–1974 гг.) (рис. 1).

Александра Антоновна Валентинович в 1931 г. закончила 2-й Ленинградский медицинский институт (ЛМИ), затем работала школьным врачом в Смоленской области. В 1934 г. поступила в аспирантуру на кафедру детских болезней 2-го ЛМИ (1934–1938 гг.). В 1938 г. успешно выполнила и защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клиника и терапия гипогалактии».

*Савенкова Н.Д. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

С 1939 по 1945 год А.А. Валентинович была мобилизована в ряды Советской Армии в полевой госпиталь, затем в годы Великой Отечественной войны в эвакуационный госпиталь (Ленинград), где служила врачом-лаборантом (рис. 2).

С 1945 по 1954 год А.А. Валентинович – научный сотрудник кафедры детских болезней (заведующий – проф. М.С. Маслов) Военно-медицинской академии Красной армии им. С.М. Кирова. Из рядов Советской Армии А.А. Валентинович была демобилизована в 1952 г. С 1952 по 1954 г. А.А. Валентинович являлась ассистентом кафедры госпитальной педиатрии (заведующий – проф. А.Ф. Тур) Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ). В 1954 г. А.А. Валентинович была избрана доцентом кафедры факультетской пе-



Рисунок 2. А.А. Валентинович (1939 г.).
Figure 2. A.A. Valentinovich (1939 г.).

*N.D. Savenkova. 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University. Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

диатрии ЛПМИ. После смерти академика АМН СССР М.С. Маслова с 1962 по 1974 г. избиралась по конкурсу заведующей кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ. Традиции научной педиатрической школы академика М.С. Маслова были бережно сохранены и продолжены кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ под руководством профессора А.А. Валентинович (1962–1974 гг.).

С приходом на кафедру в 1967 г. молодого ассистента, канд. мед. наук А.В. Папаяна Александра Антоновна увидела в нем большого ученого и фундаментальность его научного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук по изучению свертывающей и антисвертывающей системы крови при заболеваниях почек у детей.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Клиника нефритов у детей» была выполнена и успешно защищена А.А. Валентинович в 1965 г. (научный консультант – академик М.С. Маслов). В своих воспоминаниях проф. А.А. Валентинович писала о своем учителе: «Михаил Степанович всегда говорил, что вдумчивый врач в каждом больном должен черпать материал для увеличения своего научного багажа и получить в своей врачебной деятельности то глубокое, высшее удовлетворение, какое дает сочетание научного анализа и успешно проведенного лечения». Профессор А.А. Валентинович продолжила педиатрическую школу академика М.С. Маслова, сформировала приоритетное научное направление по исследованию клиники, особенностей водно-солевого обмена при гломерулонефритах у детей.

Под руководством профессора А.А. Валентинович выполнены и защищены 11 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В диссертационных работах, выполненных под ее руководством, представлены существенно значимые в то время для детской нефрологии научные результаты: С.Б. Соловьев «Изменение фракционного состава белков сыворотки крови при гломерулонефрите у детей» (1971 г.); Г.В. Красинькова «Динамика трансмембранной активности мочи и сыворотки крови при диффузном гломерулонефрите у детей» (1971 г.); Л.М. Ладинская «Состояние печени при диффузном гломерулонефрите у детей» (1973 г.); А.М. Ривкин «Динамика сульфгидрильных и дисульфидных групп в сыворотке крови при гломерулонефрите у детей» (1974 г.); Л.П. Перешеина «Особенности функции почек и действие диуретиков у детей первого года жизни» (1975 г.), последняя защищена под руководством профессора

Ю.В. Наточина, профессора А.А. Валентинович, доцента А.В. Папаяна.

С именами профессора Александры Антоновны Валентинович и доктора биологических наук профессора Юрия Викторовича Наточина связаны первые научные исследования по водно-солевому обмену и функции почек у детей, здоровых и больных гломерулонефритом. Это приоритетное научное направление было преемственно сохранено и получило дальнейшее развитие в совместных исследованиях, выполненных под руководством заведующего кафедрой факультетской педиатрии академика РАЕН А.В. Папаяна и заведующего лабораторией эволюции почек и водно-солевого обмена Института эволюционной физиологии и биохимии им И.М. Сеченова академика РАН Ю.В. Наточина.

Среди 117 научных работ профессора А.А. Валентинович известны:

М.С. Маслов, А.А. Валентинович. Болезни почек у детей. Руководство по педиатрии. М., 1963; 4: 367-435;

А.А. Валентинович. Водно-минеральный обмен и его нарушения у детей. Руководство по педиатрии. М., 1965; 4: 117;

А.А. Валентинович, Е.М. Витебский. Диффузный гломерулонефрит у детей. Л., 1973; 192.

Светлый образ талантливого ученого, врача, педагога, мудрого руководителя кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ, мужественного человека и прекрасной женщины Александры Антоновны Валентинович является ярким примером беззаветного служения Отечеству в годы Великой Отечественной войны и в мирное время педиатрической науке, здравоохранению и образованию.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторе:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(812)416-52-66; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the author:

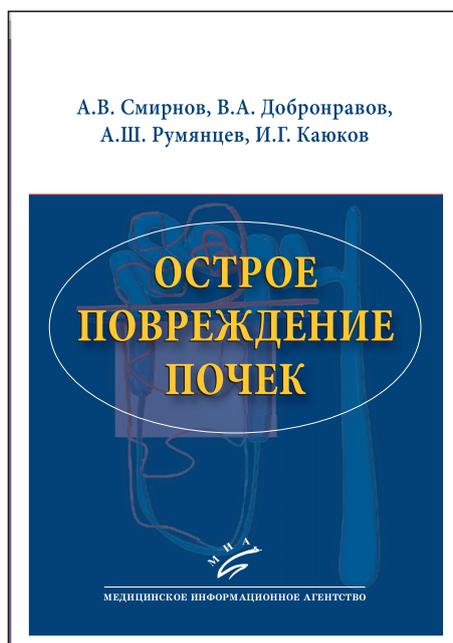
Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics, Head. Phone: +7(812)416-52-66; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 14.09.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 14.09.2019

Accepted for publication: 16.01.2020



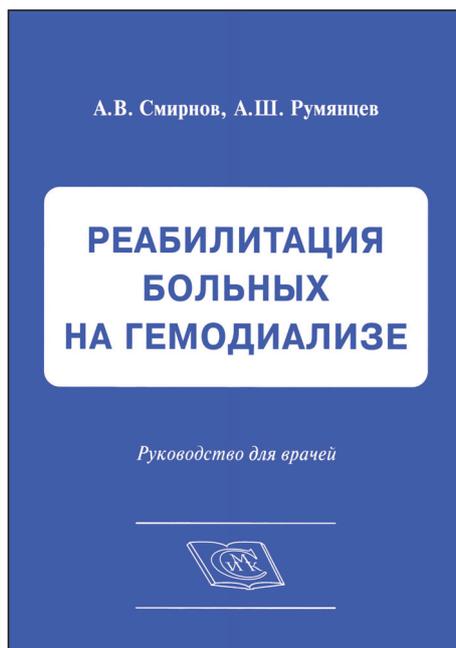
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек (В.А. Добронравов).....	30
	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

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «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, юбилеи, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала 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. Объединение рубрик недопустимо!* (например «Результаты и обсуждение») Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые 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 сердечно-сосудистой 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