

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
Nephrotic syndrome

КРЕАТИНИН: МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
Creatinin: methodological aspects

ОПП В КАРДИОХИРУРГИИ
AKI in cardiosurgery

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
Diabetic nephropathy

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
Thyroid status on hemodialysis

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
Psychological problems on hemodialysis

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НЕФРОЛОГИЯ
Experimental nephrology

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

4

2020 TOM 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

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. Шутков (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-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 20.05.2020. Подписан в печать 30.06.2020.
Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 16,75. Тираж 650 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)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	13.01.20–08.02.20	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	13.01.20–07.03.20	10	216 часов
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	13.01.20–18.04.20	5	504 часа
4	«Острые состояния в нефрологии»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	03.02.20–07.02.20	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	09.03.20–04.04.20	14	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	09.03.20–02.05.20	10	216 часов
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	09.03.20–13.06.20	5	504 часа
8	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	11.05.20–06.06.20	10	144 часа
9	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	07.09.20–03.10.20	14	144 часа
10	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	07.09.20–31.10.20	10	216 часов
11	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	07.09.20–12.12.20	5	504 часа
12	«Особенности ведения нефрологических больных с различной соматической патологией»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	28.09.20–03.10.20	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
13	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	30.11.20–26.12.20	10	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены.

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbmgmu.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.
Современные фармакологические подходы к лечению
первичного нефротического синдрома

КАЮКОВ И.Г., ГАЛКИНА О.В., ТИМШИНА Е.И.,
ЗУБИНА И.М., МИХЕЕВА А.Ю., БЕРДИЧЕВСКИЙ Г.М.
Креатинин в современной оценке функционального
состояния почек (обзор литературы
и собственные данные)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ПОЛУШИН Ю.С., СОКОЛОВ Д.В., МОЛЧАН Н.С.,
АКМАЛОВА Р.В.
Влияние искусственного кровообращения
на развитие острого повреждения почек
после операций на открытом сердце

ВОЛКОВА А.Р., МОЗГУНОВА В.С., ЧЕРНАЯ М.Е.,
СОБЕНИН А.О., ЛАГОЙКО В.М., ЛУКИЧЕВ Б.Г.
Вариабельность гликемии у больных сахарным
диабетом с различными стадиями диабетической
нефропатии

МИНЕЕВ В.Н., КУЗЬМИНА А.А., ЛАЛАЕВА Т.М.
Апелин/APJ сигнальная система и скорость
клубочковой фильтрации при различных вариантах
бронхиальной астмы

КОВАЛЕВСКИЙ В.А., ШИШКИН А.Н.
Особенности тиреоидного статуса у пациентов,
находящихся на программном гемодиализе

СМАКОТИНА С.А., БОХАНОВ Ю.А., ФОМИНА Н.В.
Показатели нейродинамики и внимания у пациентов
с терминальной стадией хронической болезни почек.
Влияние процедуры гемодиализа

ВИШНЯК Д.А., МАЛАШЕНКО С.М.
Оценка качества жизни пациентов на программном
гемодиализе: фокус на северный регион

ТРОФИМОВ В.И., БАРАНОВ Д.З.
Клинические и функциональные особенности больных
бронхиальной астмой, хронической обструктивной
болезнью лёгких и сочетанием бронхиальной астмы
и хронической обструктивной болезни лёгких

REVIEWS AND LECTURES

9 ZVEREV Ya.F., RYKUNOVA A.Ya.
Modern pharmacological approaches to primary
treatment nephrotic syndrome

21 KAYUKOV I.G., GALKINA O.V., TIMSHINA E.I.,
ZUBINA I.M., MIHEEVA A.U., BERDICHEVSKY G.M.
Creatinin in the modern evaluation of the kidneys
functional condition (literature review and own data)

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

37 POLUSHIN Yu.S., SOKOLOV D.V., MOLCHAN N.S.,
AKMALOVA R.V.
Effect of cardiopulmonary bypass on the development
of acute kidney injury after open-heart surgery

46 VOLKOVA A.R., MOZGUNOVA V.S., CHERNAYA M.E.,
SOBENIN A.O., LAGOYKO V.M., LUKICHEV B.G.
Glycemic variability in patients with diabetes mellitus
and different stages of diabetic nephropathy

55 MINEEV V.N., KUZMINA A.A., LALAEVA T.M.
Apelin/APJ signal system and glomerular filtration
rate in various variants of bronchial asthma

61 KOVALEVSKIY V.A., SHISHKIN A.N.
Features of the thyroid status in patients receiving
programmed hemodialysis

67 SMAKOTINA S.A., BOHANOV YA., FOMINA N.V.
Indicators of neurodynamics and attention in patients
with the end stage kidney disease.
Influence of hemodialysis procedures

73 VISHNYAK D.A., MALASHENKO S.M.
Assessment of the quality of life of patients on
hemodialysis: focus on the northern region

80 TROFIMOV V.I., BARANOV D.Z.
Clinical and functional peculiarities at patients
with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary
disease and overlap of asthma-chronic obstructive
pulmonary disease

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования		ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations
СОКОЛОВА И.Б., ИВАНОВА Г.Т. Экспериментальная нефрэктомия: почки и состояние мозговой микроциркуляции	87	SOKOLOVA I.B., IVANOVA G.T. 5/6 nephrectomy: renal tissue regeneration and condition of brain microcirculation
БОГДАНОВА Е.О., СЕМЕНОВА Н.Ю., БЕРЕСНЕВА О.Н., ГАЛКИНА О.В., ЗУБИНА И.М., ИВАНОВА Г.Т., ПАРАСТАЕВА М.М., ДОБРОНРАВОВ В.А. Повышенная экспрессия TRPC6 в кардиомиоцитах как один из механизмов гипертрофии миокарда при дисфункции почек	93	BOGDANOVA E.O., SEMENOVA N.YU., BERESNEVA O.N., GALKINA O.V., ZUBINA I.M., IVANOVA G.T., PARASTAEVA M.M., DOBRONRAVOV V.A. Cardiomyocyte TRPC6 overexpression as one of the myocardial hypertrophy mechanisms in chronic kidney dysfunction
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
НАГИБОВИЧ О.А., ШИПИЛОВА Д.А., ЩУКИНА Н.А., ТРАНДИНА А.Е. Проблемы количественной оценки экскреторной функции почек на основе креатинина	102	NAGIBOVICH O.A., SHIPILOVA D.A., SHCHUKINA N.A., TRANDINA A.E. Problems of quantitative estimation of excretory kidney function based on creatinin
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES
ПЯТЧЕНКОВ М.О., ВОРОБЬЕВА О.А., БЕЛЬСКИХ А.Н., ЗАХАРОВ М.В., ДЕНДРИКОВА М.Ю. Клинический случай мембранозной нефропатии у больного с IgG4-ассоциированным заболеванием	110	PYATCHENKOV M.O., VOROBYEVA O.A., BELSKYKH A.N., ZAKHAROV M.V., DENDRIKOVA M.Y. Clinical case of membranous nephropathy in a patient with IgG4-related disease
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
Профессор Владимир Николаевич Ткачук (к 90-летию со дня рождения)	122	Professor Vladimir Nikolaevich Tkachuk (to the 90th anniversary)
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	129	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2020
УДК 616.61-008.6-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-9-20

Я.Ф. Зверев^{1}, А.Я. Рыкунова²*

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

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

РЕФЕРАТ

Обзор посвящен рассмотрению наиболее распространенных лекарственных средств, применяемых в настоящее время в процессе лечения первичного нефротического синдрома. Проанализированы механизмы фармакологической активности глюкокортикостероидов, АКТГ, ингибиторов кальциневрина циклоспорина А и такролимуса, алкилирующих соединений циклофосфамида и хлорамбуцила, микофенолата мофетила, левамизола, абатацепта, ритуксимаба и ряда других, недавно созданных моноклональных АТ. Предпринята попытка выделить иммунные и неиммунные механизмы действия наиболее распространенных препаратов, касающиеся как воздействия на звенья иммуногенеза отмеченных заболеваний, так и прямого влияния на подоциты, обеспечивающие проницаемость клубочкового фильтрационного барьера и развитие протеинурии. Иммунные механизмы действия кортикостероидов обусловлены взаимодействием с глюкокортикоидными рецепторами лимфоцитов, а неиммунные – со стимулированием этих же рецепторов в подоцитах. Выяснено, что активация АКТГ меланокортиновых рецепторов вносит вклад в благоприятный эффект препарата при нефротическом синдроме. Обсуждается, что иммунный механизм ингибиторов кальциневрина обеспечивается подавлением тканевого и гуморального иммунитета, а неиммунный в значительной степени обусловлен сохранением активности таких белков подоцитов, как синаптоподин и кофилин. Приведены доказательства, убеждающие, что благоприятный эффект ритуксимаба при гломерулопатиях связан с взаимодействием препарата с белком SMPDL-3b в лимфоцитах и подоцитах. Рассматриваются механизмы действия микофенолата мофетила, ингибирующего активность фермента инозин 5-монофосфатдегидрогеназы, что обуславливает подавление синтеза гуанозиновых нуклеотидов как в лимфоцитах, так и в клетках клубочкового мезангиума. Подчеркнуто, что действие левамизола при нефротическом синдроме, вероятно, связано с нормализацией соотношения цитокинов, вырабатываемых различными Т-хелперами, а также с увеличением экспрессии и активности глюкокортикоидных рецепторов. Рассмотрены механизмы фармакологической активности ряда моноклональных АТ, а также галактозы, благоприятный эффект которой, возможно, обеспечивается связыванием с предполагаемым фактором проницаемости, вырабатываемым лимфоцитами.

Ключевые слова: нефротический синдром, глюкокортикостероиды, АКТГ, ингибиторы кальциневрина, алкилирующие соединения, микофенолата мофетил, ритуксимаб, моноклональные АТ

Ya.F. Zverev^{1}, A.Ya. Rykunova²*

MODERN PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO PRIMARY TREATMENT NEPHROTIC SYNDROME

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

ABSTRACT

The review is devoted to the consideration of the most common drugs currently used in the treatment of primary nephrotic syndrome. Mechanisms of pharmacological activity of glucocorticosteroids, ACTH, calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus, alkylating compounds cyclophosphamide and chlorambucil, mycophenolate mofetil, levamisole, abatacept, rituximab and a number of other recently created monoclonal antibodies. An attempt is made to separate the immune and non-immune mechanisms of action of the most common drugs, concerning both the impact on the immunogenetics of the noted diseases and the direct impact on the podocytes that provide permeability of the glomerular filtration barrier and the development of proteinuria. It is shown that the immune mechanisms of corticosteroids are caused by interaction with glucocorticoid receptors of lymphocytes, and nonimmune – with stimulation of the same receptors in podocytes. It was found that the activation of adrenocorticotrophic hormone melanocortin receptors contributes to the beneficial effect of the drug in nephrotic syndrome. It is discussed that the immune mechanism of calcineurin inhibitors is provided by the suppression of tissue and humoral immunity, and the non-immune mechanism is largely due to the preservation of the activity of podocyte proteins such as synaptopodin

*Я.Ф. Зверев. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852)566891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

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

and cofilin. Evidence is presented to show that the beneficial effect of rituximab in glomerulopathies is related to the interaction of the drug with the protein SMPDL-3b in lymphocytes and podocytes. The mechanisms of action of mycophenolate mofetil, inhibiting the activity of the enzyme inosine 5-monophosphate dehydrogenase, which causes the suppression of the synthesis of guanosine nucleotides in both lymphocytes and glomerular mesangium cells, are considered. It is emphasized that the effect of levamisole in nephrotic syndrome is probably associated with the normalization of the ratio of cytokines produced by various T-helpers, as well as with an increase in the expression and activity of glucocorticoid receptors. The mechanisms of pharmacological activity of a number of monoclonal antibodies, as well as galactose, the beneficial effect of which may be provided by binding to the supposed permeability factor produced by lymphocytes, are considered.

Keywords: nephrotic syndrome, glucocorticosteroids, ACTH, calcineurin inhibitors, alkylating compounds, mycophenolate mofetil, rituximab, monoclonal antibodies

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Современные фармакологические подходы к лечению первичного нефротического синдрома. *Нефрология* 2020;24(4):9-20. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-9-20

For citation: Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Modern pharmacological approaches to primary treatment nephrotic syndrome. *Nephrology* 2020; 24 (4):9-20 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-9-20

Хорошо известно, что нефротический синдром (НС) представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся массивной протеинурией (ПУ), гипоальбуминемией, гиперлипидемией и отеками. Помимо нарушения белкового и жирового обмена, при НС часто фиксируются гиперкоагуляция и гипокальциемия, что, по-видимому, связано с интенсивной потерей с мочой естественных антикоагулянтов и нарушением процессов реабсорбции. К основным формам первичного НС относят идиопатическую мембранозную нефропатию (МН), болезнь минимальных изменений (БМИ), и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Отметим, что до сих пор нет окончательной ясности относительно того, являются ли БМИ и ФСГС отдельными заболеваниями или это различные стадии одного патологического процесса.

Без сомнения, одной из основных проблем первичного НС является отсутствие исчерпывающих знаний о причинах этого состояния, что зачастую исключает возможность этиотропного и заставляет довольствоваться патогенетическим и симптоматическим лечением, которое часто носит эмпирический характер. Правда, последние два десятилетия характеризуются весьма существенным продвижением в понимании механизмов развития НС, особенно его генетики, что позволило значительно расширить возможности, в первую очередь, таргетной терапии.

Нарушение проницаемости клубочкового фильтрационного барьера (КФБ) при НС обусловлено потерей интегративности трех его составляющих слоев: эндотелия почечных капилляров, гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и подоцитов [1]. Исходя из этого, общепринятыми методами неспецифической симптоматической терапии являются низкосолевая диета и осторожное при-

менение петлевых диуретиков для уменьшения отеков, а также блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) для снижения внутриклубочкового давления и ПУ. Для борьбы с гиперлипидемией применяют статины, с целью предупреждения внутрисосудистой коагуляции – антикоагулянты и антиагреганты. При необходимости используют плазмаобмен и гемосорбцию [2, 3].

Данный обзор посвящен рассмотрению фармакологических средств более специфического патогенетического воздействия на развитие первичного НС. К сожалению, его механизмы точно не установлены. Весьма условно их можно разделить на иммунные, которые, по мнению большинства исследователей, являются центральными в патогенезе большинства гломерулопатий, и неиммунные, связанные с непосредственным повреждением структурных элементов КФБ [4].

Для идиопатической МН характерны отложения иммунных комплексов под ножковыми отростками подоцитов. Эти комплексы составляют:

- антигены (АГ) клубочка, каковыми являются трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы A_2 (PLA_2R) и домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A);
- аутоантитела, относящиеся преимущественно к классу IgG_4 , которые формируют в субэпителиальном пространстве мембраноатакующий комплекс (МАК) C5b-9 [5].

Получены также экспериментальные свидетельства роли клеточного иммунитета в развитии МН. По-видимому, она связана с активацией Т-лимфоцитов с последующей выработкой цитокинов, участвующих в дисфункции подоцитов [6].

В отношении патогенеза БМИ и ФСГС таких прямых доказательств не существует. Приводятся

в основном косвенные данные, касающиеся вовлечения в основном клеточного иммунитета. На это указывают обострение БМИ и ФСГС в условиях некоторых инфекционных и аутоиммунных заболеваний, вакцинации, положительный эффект иммунодепрессантов при этих заболеваниях. Значительную роль в патогенезе БМИ и ФСГС могут играть предполагаемые циркулирующие факторы проницаемости (ЦФП), продуцируемые, скорее всего, Т-лимфоцитами [7–14]. Однако недостаточно высокая эффективности иммунодепрессантов при первичном НС свидетельствует о вовлечении в патологический процесс не только иммунных механизмов, например, мутаций генов, кодирующих синтез различных белков, входящих в структуру компонентов КФБ. Это существенно изменяет подход к фармакотерапии [12, 14–23].

Глюкокортикостероиды

Применение кортикостероидов (КС) является краеугольным камнем в лечении первичного НС. Начало использования КС датируется первой половиной 50-х годов XX века, когда шотландские врачи впервые внутримышечно ввели кортизон при нефрозе [24]. Вскоре кортизон был заменен преднизолоном и преднизолоном, которые можно было применять энтерально [25, 26]. За истекшие 65 лет благодаря внедрению в клиническую практику этих препаратов удалось снизить смертность от НС и его последствий с 67 до 3 %, а частота ремиссий у детей достигла 80–90 % [27–30]. Здесь следует отметить, что в отношении лечения первичного НС, как его этиологии и патогенеза, до сих пор существуют множество невыясненных вопросов. В клинике это обусловлено относительной редкостью симптомокомплекса и недостаточным количеством крупных рандомизированных исследований. И все же, несмотря на наличие ряда разногласий и отсутствие полного консенсуса, в 2012 году были приняты рекомендации KDIGO, позволяющие выработать общий подход к терапии гломерулонефрита [31].

Иммунные механизмы КС

Терапевтическая эффективность КС при НС в значительной степени определяется геномными и негеномными механизмами, обеспечивающими иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты КС. Геномный эффект развивается медленно и реализуется через взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Неактивные ГР связаны с шапероновым белковым комплексом, что обеспечивает их сохранение в состоянии нормального фолдинга и предотвращает их преждевременную ядерную

транслокацию. При попадании КС в клетку они связываются с ГР, образуя комплекс КС/ГР, который после диссоциации от шапероновой структуры переносится к клеточному ядру. После проникновения через ядерную мембрану в ядро с помощью белков импортина- α и импортина-13 активированный комплекс КС/ГР связывается с ДНК или коактиваторными комплексами, повышая экспрессию генов, кодирующих образование противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ряд интерлейкинов (ИЛ), TNF- α , IF- γ . Одновременно происходит взаимодействие с провоспалительным ядерным фактором транскрипции κB (NF- κB) и активатором протеина-1 (AP-1), снижающее их активность. Наряду с выраженным противовоспалительным эффектом, фиксируется ослабление клеточного иммунитета за счет подавления пролиферации Т-лимфоцитов, а также гуморального иммунитета путем угнетения клональной экспрессии В-лимфоцитов и продукции антител (АТ) [8, 11, 23, 28, 29, 32].

Негеномный эффект КС характеризуется быстрым началом, непродолжительным действием и не связан с влиянием на экспрессию генов. По-видимому, он обусловлен прямым взаимодействием с цитоплазматическими или связанными с мембранами ГР. Не исключено, что негеномный эффект реализуется шаперонами, отсоединившимися от мультипротеинового комплекса КС/ГР [29].

Неиммунные механизмы КС

И все же эффективность КС при НС явно не исчерпывается традиционно описываемыми противовоспалительным и иммунодепрессивным действиями [30]. Об этом свидетельствует и логика развития стероид-чувствительного НС, при котором гломерулярное воспаление зачастую отсутствует. А при экспериментальном НС, индуцированном аминонуклеозидным антибиотиком пуромицином (PAN), адекватно воспроизводящем БМИ и ФСГС, глюкокортикоидные гормоны существенно ослабляли ПУ без каких-либо признаков проявления иммунных механизмов [11].

Исследования последних лет дают все больше свидетельств прямого воздействия КС на структуру и функцию подоцитов. Еще 20 лет назад было установлено наличие ГР в подоцитах человека [33], а совсем недавно выяснилось, что экспрессия этих рецепторов прямо связана с развивающимся НС и что белки цитоскелета подоцитов тесно связаны с функционированием ГР [34, 35]. Так, значительное снижение их экспрессии было обнаружено у пациентов со стероид-резистентным НС [34].

Прямое стимулирование ГР может приводить к развитию двух положительных эффектов: прямой защите подоцитов в условиях гломерулярного повреждения и усилению их репарации. В экспериментах на культуре клеток дексаметазон ослаблял апоптоз подоцитов, индуцируемый воздействием пуромидина, за счет ингибции проапоптозного белка p53 и восстановления антиапоптозной активности Bcl-2 [36]. А на клеточной культуре мышей КС предупреждали деполимеризацию белков актинового цитоскелета подоцитов, что стабилизировало актиновые филаменты и способствовало выживанию клеток [37]. Вероятно, этот эффект специфичен для глюкокортикоидов и опосредован повышением активности внутриклеточной киназы Rho-A, которая играет важную роль в стабилизации стресс-волокон. Как известно, эти волокна, называемые также пучковыми, придают динамичность цитоскелету, обеспечивая подвижность ножковых отростков (НО) подоцитов [8]. Одновременно было показано, что дексаметазон повышает выживаемость подоцитов, угнетая активность ингибитора циклиновой киназы p21 и экспрессию ИЛ-6, а также усиливая экспрессию белка нефрина, являющегося ключевым компонентом щелевидной диафрагмы (ЩД) [38]. Таким образом обеспечивается процесс репарации подоцитов и нормализуется повышенная проницаемость КФБ.

Важнейшей проблемой является определение чувствительности пациентов с НС к применению КС. Так, согласно ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), идиопатический НС в детском возрасте может быть классифицирован на основе ответа на стероидную терапию [39]. Хорошо известно, что около 80–90% детей после установления диагноза НС достигают полной ремиссии в результате 4-недельного приема КС. Такие пациенты идентифицируются как имеющие стероид-чувствительный НС (СЧНС). Однако впоследствии у 50–70% из них возникает более одного рецидива НС, а около 30% будут иметь в дальнейшем частые рецидивы заболевания (2 рецидива НС или более в первые 6 мес или более 3 рецидивов в течение 12 мес) и классифицируются как имеющие часто рецидивирующий НС (ЧРНС). В среднем у 50–60% больных с ЧРНС возникают два последовательных рецидива в период снижения дозировки КС или в течение 14 дней после прекращения стероидной терапии. Эти больные относятся к лицам, страдающим стероид-зависимым НС (СЗНС). И наконец, пациенты, у которых после 4–6 нед непрерывного

приема КС ремиссия не возникает, относятся к категории, имеющей стероид-резистентный НС (СРНС). К ним относятся 12–15% детей с первичным НС. Это наиболее трудно поддающиеся иммунодепрессивной терапии пациенты, примерно 50% из которых прогрессируют до терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в течение 10–15 лет после постановки диагноза. Следует отметить, что около 90% больных с СЧНС имеют БМИ, а подавляющее число пациентов с СРНС – ФСГС. По современным представлениям, около 30% пациентов с СРНС имеют генетически обусловленный ФСГС, однако эту величину не следует считать окончательной в связи с продолжающимися генетическими находками в виде вновь идентифицированных генных мутаций [30, 40–43].

АКТГ

Появление в конце сороковых – начале пятидесятых годов XX столетия АКТГ вместе с кортикостероидными препаратами открыло новую эпоху в лечении многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Первый опыт применения АКТГ, очищенного из гипофизарного экстракта животных, показал благоприятный эффект его краткосрочного введения при НС в качестве противоотечного диуретического средства. Однако вскоре было замечено, что даже при таком режиме у пациентов с НС наблюдается некоторое снижение ПУ. Это позволило прибегнуть к длительному прерывистому введению препарата и окончательно подтвердить его устойчивый антипротеинурический эффект [27, 44]. Однако появление к 1960-м годам пероральной формы преднизолона, обеспечившей высокую биодоступность и удобный прием препарата, что явилось важным преимуществом в условиях длительного применения, заставило на долгие годы отказаться от использования АКТГ при НС. И лишь исследования последнего десятилетия, позволившие значительно расширить наше представление о молекулярных механизмах действия АКТГ, позволяют констатировать возрождение интереса к препарату. Этому в значительной степени способствовало появление АКТАР Геля (Н.Р. Acthar Gel, репозиторий кортикотропина для инъекций). Это очищенное производное гипофиза свиньи, представляет собой полипептид проопиомеланокортин, который после серии посттрансляционных модификаций подвергается протеолитическому расщеплению с помощью эндопептидаз с образованием полипептидных фрагментов, основными из которых являются АКТГ и α -меланоцитстимулирующий

гормон (α -МСГ). По-видимому, оба эти фрагмента оказывают благоприятное воздействие на течение НС, существенно уменьшая ПУ. Серия небольших клинических исследований указывает на полезность АКТАР Геля при различных формах НС [45–52]. Из наиболее благоприятных эффектов следует выделить действие АКТАР Геля при ЧРНС и СРНС. Правда, эти ограниченные по количеству пациентов наблюдения касались в основном взрослых пациентов с резистентным к лечению НС и не могут служить основанием для далеко идущих выводов [44].

Несомненно, особый интерес к применению АКТАР Геля подогревается наличием у препарата нескольких благоприятных при НС механизмов. Во-первых, естественно, следует отметить активирующее влияние на секрецию собственных стероидных гормонов. Не менее важную роль играет входящий в состав АКТАР Геля α -МСГ, стимулирующий меланокортиновые рецепторы. Эти рецепторы локализованы в специфических подклассах лимфоцитов, включая CD4+-Т-хелперы, CD8+-Т-супрессоры и CD19+-В-лимфоциты [53]. Инкубация с АКТАР Гелем культуры CD19+-В-клеток подавляло пролиферацию В-лимфоцитов, а также продукцию ими IgGc с помощью механизма, отличающегося от действия глюкокортикоидных гормонов [54]. Кроме того, меланокортиновые рецепторы 1-го типа обнаружены в подоцитах, клетках клубочкового эндотелия и почечных канальцев, экспрессия которых увеличивается при гломерулопатиях. Стимуляция этих рецепторов защищает подоциты, блокируя их апоптоз [55, 56]. Таким образом, привлекательность и перспективность АКТАР Геля обусловлена: ингибированием стероидогенеза, системным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, а также прямым протективным влиянием в отношении подоцитов [44, 57]. Возможно, применение этого препарата будет целесообразным при лечении стероид-резистентного НС или противопоказаниях к пероральному приему КС [58].

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина циклоспорин А (ЦсА) и такролимус (ТАК), первоначально использовавшиеся у пациентов, перенесших трансплантацию органов, в том числе почек, впоследствии стали широко применяться при различных подоцитопатиях. ЦсА, полученный в Норвегии из почвенного гриба *Tolypocladium inflatum*, с 1976 года применяется в клинической трансплантологии, а с 1986 года – в лечении идиопатического НС. ТАК (FK-506), антибиотик-макролид, вы-

деленный из *Streptomyces tsukubaensis* в середине восьмидесятых годов японскими исследователями для использования в трансплантологии, с начала 1990-х годов является средством для лечения НС у взрослых, а затем – и у детей [27, 32]. Результаты многочисленных клинических исследований позволяют сегодня считать ЦсА и ТАК препаратами первой линии в процессе лечения НС, особенно при его формах, рефрактерных к КС, либо при непереносимости, или наличии противопоказаний к назначению стероидных гормонов, таких как сахарный диабет (СД), психические нарушения, тяжелый остеопороз. Кроме того, совместное назначение ингибиторов кальциневрина с КС позволяет снизить дозу, а значит, и побочные эффекты последних.

Многочисленные клинические наблюдения относительно применения ингибиторов кальциневрина показывают достаточно высокую их эффективность при СРНС. Согласно различным источникам, от 40 до 100 % таких пациентов достигают полной или частичной ремиссии заболевания в течение первых 6–12 мес лечения ЦсА [23, 29, 42, 59–65]. Сходной эффективностью обладает, по-видимому, и ТАК [40, 60, 66–68], хотя это утверждение не является бесспорным из-за недостаточного количества больших многоцентровых рандомизированных исследований. К сожалению, применение ингибиторов кальциневрина не позволяет предупредить рецидивы НС. Уменьшения их количества удается добиться комбинированным сочетанием с небольшими дозами КС [32, 38, 42]. Отметим также, что указанный выше столь большой диапазон в эффективности ЦсА, вероятно, обусловлен тем, что далеко не во всех исследованиях было проведено генетическое исследование, позволяющее определить наличие генных мутаций, являющихся причиной БМИ и ФСГС у части пациентов с НС. Естественно, что вряд ли больные с генными мутациями могут быть высоко чувствительными к иммуносупрессивной терапии. Недавние исследования А.К. Busher и соавт. показали, что лишь незначительное число пациентов с генетически детерминированным СРНС давало положительный эффект в отношении терапии ЦсА, тогда как при отсутствии мутаций этот показатель приближался к 70 % [69, 70].

Иммунные механизмы

ЦсА, проникая в клетку, связывается с цитоплазматическим белком циклофилином, образуя активный комплекс, который ингибирует кальциневрин. ТАК достигает того же, образуя активный комплекс с FK-506-связывающим белком 12 [32,

71–73]. При этом кальциневрин теряет возможность дефосфорилировать в цитозоле Т-хелперов (CD4⁺-Т клетки) транскрипционный ядерный фактор NF-AT, который не может транслоцироваться в ядро и обеспечить транскрипцию генов цитокинов ИЛ-2, -3, -4, -5, TNF- α , IF- γ . Особенно важен эффект подавления экспрессии ИЛ-2, уровень которого, как известно, повышается при ПУ и нормализуется при ремиссии НС. Кроме того, угнетение экспрессии ИЛ-2 приводит к подавлению активации В-лимфоцитов и, как следствие, – снижению продукции АТ. Таким образом, при применении ингибиторов кальциневрина происходит угнетение как тканевого, так и гуморального иммунитета [8, 32, 63, 71, 72, 74].

Вскоре после начала применения ингибиторов кальциневрина для лечения НС стало понятным, что их эффективность обусловлена не только иммунодепрессивным действием. Так, снижение ПУ при использовании ЦсА имеет место и при таком неиммунном заболевании, как синдром Альпорта, возникающем в результате генной мутации структурного компонента ГБМ – коллагена IV типа. У животных аналогичный эффект был зафиксирован в условиях экспериментального PAN-индуцированного нефроза. Кроме того, было показано, что малые дозы ЦсА, которые не проявили эффективного иммунодепрессивного действия, снижали ПУ при БМИ и МН [11]. Приведенные, а также другие наблюдения заставили предположить наличие у ингибиторов кальциневрина неиммунных механизмов при НС.

Неиммунные механизмы

Ингибиторы кальциневрина стабилизируют актиновый цитоскелет подоцитов, повышая, тем самым, их жизнеспособность и подвижность. Важная роль в раскрытии этого механизма действия принадлежит экспериментам С. Faul и соавт., установивших в 2008 году, что именно актиновый цитоскелет подоцитов является мишенью для антипротеинурического действия ЦсА [75]. Такое действие обусловлено прямым влиянием на белки, участвующие в формировании цитоскелета подоцитов, например синаптоподина. Синаптоподин, богатый пролином белок подоцитов, связываясь с белком 14-3-3, взаимодействует с α -актанином и адапторными белками, что обеспечивает целостность актинового цитоскелета и его связь со ЩД и ГБМ. Кроме того, синаптоподин необходим для синтеза в подоцитах пучковых волокон благодаря угнетению деградации внутриклеточной RhoA-ГТФазы, участвующей в их образовании [8, 11, 32, 76]. Важно отметить, что

кальциневрин дефосфорилирует синаптоподин. В таком состоянии последний теряет связь с белком 14-3-3 и подвергается быстрому протеолизу под действием мощной эндопептидазы цитозольного катепсина-L, вовлекающегося в деградацию внеклеточного матрикса [77]. При некоторых врожденных и приобретенных формах НС выявлена повышенная экспрессия TRPC6. Не исключено, что ингибирование кальциневрина может быть усилено благодаря снижению входа Ca^{2+} в подоциты через ионный канал TRPC6, что может вносить вклад в механизм антипротеинурического эффекта препаратов [11, 30].

Важную роль в поддержании устойчивого состояния цитоскелета играет и другой регуляторный актин-связывающий белок подоцитов – кофлин, дефицит которого зафиксирован при различных гломерулопатиях [78]. Находясь в фосфорилированном состоянии, он, по-видимому, играет сходную с синаптоподином роль в стабилизации цитоскелета подоцитов. Ингибиторы кальциневрина предохраняют этот белок от дефосфорилирования. Так, ЦсА уменьшал ПУ у крыс с экспериментальным PAN-индуцированным нефрозом и восстанавливал цитоскелет подоцитов, предварительно обработанных PAN в опытах *in vitro*. В то же время, у крыс с нокдауном гена, кодирующего кофелин-1, протективное действие ЦсА значительно ослаблялось [79]. При этом эффект, как полагают авторы, не зависел от действия синаптоподина. ЦсА и ТАК в культуре подоцитов мышей, предварительно подвергнутых воздействию PAN, кроме увеличения экспрессии синаптоподина и белка ЩД подоцита, повышали жизнеспособность и снижали излишнюю миграционную способность подоцитов, ингибируя апоптоз за счет усиления экспрессии ряда антиапоптозных и подавления активности апоптозных белков [80].

Нельзя, наконец, не упомянуть и об известном гемодинамическом эффекте ингибиторов кальциневрина, что, вероятно, повышает их эффективность в лечении гломерулопатий, хотя и обуславливает развитие ряда ПЭ. Увеличивая активность таких сосудосуживающих факторов, как эндотелин и тромбоксан, активируя РААС и снижая содержание вазодилатирующих соединений (простагландин E_2 , простаглицлин, оксид азота), они вызывают констрикцию афферентной артерии клубочка. Это приводит к изменению селективной проницаемости КФБ, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшению ПУ [11, 30, 63, 73]. Сравнительный анализ показывает, что при примерно равной фармакологической ак-

тивности ТАК обладает меньшей токсичностью, чем ЦсА [81].

Сегодня терапия, обеспечиваемая ингибиторами кальциневрина, остается ведущей стратегией лечения пациентов, перенесших трансплантацию почки, сердца и печени, а также страдающих такими серьезными расстройствами, как в СЗНС и ЧРНС [73].

Алкилирующие соединения

История применения алкилирующих соединений циклофосфида (ЦФ) и хлорамбуцила (ХБ) при НС началась в первой половине шестидесятых годов XX века [27]. Длительный опыт применения этих препаратов значительно сузил диапазон их использования, ограничиваясь часто рецидивирующим и стероид-зависимым НС. При этом, как правило, ЦФ и ХБ назначаются сегодня только после достижения ремиссии совместно с поддерживающим приемом преднизолона.

ЦФ, относящийся к хлорэтилам, является пролекарством, превращающимся в печени благодаря действию ферментов системы цитохрома P450 в 4-гидроксициклофосфамид, который, в свою очередь, окисляется с помощью альдегиддегидрогеназы до неактивного карбоксициклофосфамида. Однако некоторая часть субстрата избегает воздействия дегидрогеназы и расщепляется до акролеина и алкилирующего метаболита фосфорамида мустарда. Последний воздействует в основном на клетки, находящиеся в фазе деления, но влияет и на покоящиеся клетки. Фосфорамида мустард взаимодействует с гуанином, как с нуклеофильной структурой ДНК, алкилируя субстрат и производя поперечное связывание («сшивку») цепей молекул ДНК, что приводит к нарушению репликации и апоптозу [28, 82]. Сходным механизмом действия обладает ХБ, ароматическое производное азотистого иприта, принадлежащее к группе этилениминов. Образующийся в печени высокоактивный фенилуксусный иприт производит перекрестное связывание со структурами ДНК с последующим нарушением репликации. Наиболее чувствительными к алкилирующим агентам являются лимфоциты. Причем к действию ЦФ более чувствительны В-лимфоциты, поскольку эти клетки имеют более низкую экспрессию альдегиддегидрогеназы, что позволяет образоваться большему количеству фосфорамида мустарда. Это обеспечивает подавление образования АТ. Регуляторные Т-лимфоциты имеют повышенную экспрессию этой дегидрогеназы и поэтому более резистентны к алкилирующему действию препарата [82].

Ритуксимаб

Ритуксимаб (Р) представляет собой химерное моноклональное АТ, содержащее вариабельные мышинные регионы и постоянный человеческий домен IgG₁, против АГ CD20. CD20 – это мембранный белок, локализованный на поверхности большей части В-лимфоцитов, который, по-видимому, играет роль в обеспечении внутриклеточного входа Ca²⁺, участвуя в активации пролиферации и дифференцировки этих клеток [23, 83]. Р был первой химерной молекулой, разработанной для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы [84]. Затем его применение было распространено на многие аутоиммунные заболевания. Первое применение Р при НС датируется 2004 годом, когда К. Benz и соавт. с успехом использовали его в лечении 16-летнего мальчика с СЗНС [85]. Сегодня Р активно применяется, особенно в педиатрической практике, при стероид-чувствительном НС, включая СЗНС и ЧРНС, когда другие иммунодепрессивные препараты не обеспечивают достижения долговременной полной ремиссии [43]. В 2014 году Министерство здравоохранения Японии на основе рандомизированного контролируемого исследования препарата со сроком наблюдения 1 год одобрило применение Р у детей, страдающих СЗНС и ЧРНС [41]. Подобные результаты были представлены и другими нефрологами, в том числе российскими [28, 41, 53, 83, 86–89]. Что касается назначения Р при ЧРНС, здесь результаты не столь однозначны, если не сказать противоречивы, что, вероятно, объясняется гетерогенностью особенностей этого состояния [42, 43, 83, 90].

Иммунные механизмы

При связывании с CD20 образовавшийся комплекс Р-CD20 транслоцируется в липидный рафт мембран В-лимфоцита, где взаимодействует с белком SMPDL-3b (подобная кислой сфингомиелиназе фосфодиэстераза 3b), что обуславливает ряд губительных для В-клеток событий: апоптоз, цитотоксичность под влиянием АТ и цитотоксичность в результате активации комплемента. Эти механизмы приводят к лизису и обеспечивают деплецию В-клеток [88]. Роль В-лимфоцитов в патогенезе ряда заболеваний, сопровождающихся НС, до сих пор точно не установлена. Тем более, что ни при БМИ, ни при ФСГС не удается определить АТ, индуцируемые В-клетками. И все же в некоторых клинических исследованиях была замечена прямая связь между восстановлением В-клеток и возникновением рецидивов НС [91].

Основную роль в механизме иммунного действия Р играет его вмешательство в сложные

взаимоотношения между В- и Т-лимфоцитами, а также прямое воздействие на Т-клетки, имеющие важное значение в патогенезе НС. Дефицит В-лимфоцитов приводит к иммунологическим рикошетах, проявляющимся на разных уровнях иммунного ответа. В-клетки способны модулировать клеточный иммунитет через влияние на Т-лимфоциты. На поверхности В-клеток выявлена экспрессия костимулирующих молекул CD40, CD80 (B7-1), CD86 (B7-2), взаимодействующих с молекулами CD40L (CD154) и CD28, локализованными на Т-клетках [92, 93]. Взаимодействие костимулирующих молекул со своими лигандами активируется, а ингибция дает протективный эффект на моделях МН, волчаночного нефрита и других гломерулопатий у мышей [94–96]. У пациентов с волчаночным нефритом Р оказывал благоприятное клиническое действие параллельно со значительным уменьшением мРНК CD40L и снижением активности CD40L на Т-клетках, а также CD40 и CD80 на В-клетках. Терапевтическая эффективность Р, вероятно, связана с ингибцией отмеченных костимулирующих механизмов, обеспечивающих функциональную активность Т-лимфоцитов [8, 83, 87]. Не исключено и прямое угнетающее действие Р на некоторые Т-клетки, на поверхности которых обнаружены те же CD20 АГ, что и на В-клетках [83]. Как бы то ни было, подавление Р активности Т-лимфоцитов отражается, главным образом, на CD4⁺-Т-хелперных клетках (Th), действующих в основном как иммунные эффекторы, и на CD8⁺ цитотоксических клетках, активность которых повышена у пациентов с идиопатическим НС [97]. Особо отмечают изменение соотношения различных подтипов Т-клеток. Так, при нефротических состояниях выявлено увеличение содержания Th1, Th2 и особенно Th17, как и продуцируемых этими лимфоцитами проапоптотических и провоспалительных цитокинов. В то же время, оказалось, что уровень Treg при этом существенно снижается [98, 99]. Применение Р как в клинике, так и в эксперименте, приводило к снижению количества Т-хелперных и значительному повышению Treg клеток одновременно с облегчением течения ряда заболеваний, в том числе НС [100–107]. К сожалению, механизм прямого действия Р на Т-лимфоциты остается неизвестным.

Неиммунные механизмы

Исследования последнего десятилетия показали, что при использовании Р фиксируется упорядочение актинового цитоскелета, несмотря на то, что структуры КФБ, включая подоциты, не экспрессируют ни мРНК, ни сам белок CD20, яв-

ляющийся основной мишенью на поверхности В-лимфоцитов [11]. В то же время, в предварительном исследовании у пациентов с рецидивирующим ФСГС после трансплантации почки была зафиксирована сниженная экспрессия белка SMPDL-3b в клетках клубочков и ослабленная активность фермента АСМазы, кислой сфингомиелиназы [108]. А позднее этой же группой исследователей из США была продемонстрирована подавленная гломерулярная экспрессия мРНК SMPDL-3b у больных с ФСГС, а в экспериментах *in vitro* в подоцитах, обработанных сывороткой пациентов с высоким риском этого заболевания, наряду с уменьшением экспрессии SMPDL-3b и снижением активности АСМазы, обнаружили повышенный апоптоз и потерю подоцитами стрессовых волокон [109], учитывая отмеченную выше способность комплекса Р-CD20 взаимодействовать с SMPDL-3b в В-лимфоцитах, изменяя, тем самым, функциональную активность подоцитов. Как выяснилось, при целом ряде гломерулярных заболеваний в клетках почечных клубочков происходит накопление сфинголипидов и их метаболитов, таких как церамид, сфингозин, сфингозин-1-фосфат, являющихся важными компонентами липидного слоя мембраны, в том числе и клеток КФБ. По-видимому, это обусловлено снижением экспрессии SMPDL-3b, белка, модулирующего активность АСМазы, и нарушением расщепления сфингомиелинов и их метаболитов. Это предположение и обосновывает механизм прямого воздействия Р на подоциты в условиях ряда подоцитопатий [110]. Как было продемонстрировано, Р, связываясь с SMPDL-3b подоцитов, повышает активность АСМазы, что угнетает метаболизм сфинголипидов и образование церамида, стабилизирует актиновый цитоскелет подоцитов, снижает ПУ и предотвращает возникновение рецидивов ФСГС [108]. Подобный эффект был зафиксирован у животных, когда введение Р задерживало (хотя и не предотвращало) развитие посттрансплантационной ПУ у бабуинов после пересадки им свиных почек [110]. А в экспериментах на крысах с адриамициновым нефрозом Р осуществлял прямую защиту подоцитов независимо от влияния на В-лимфоциты [111].

Справедливо считается, что сегодня ритуксимаб является одним из самых безопасных современных препаратов, применяемых при лечении стероид-зависимого и часто рецидивирующего НС.

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил (ММФ), созданный в лабораториях фирмы «Roche», был внедрен

в трансплантологию в 1993 году для предупреждения отторжения аллотрансплантата, как иммуносупрессивное средство, комплементарное кортикостероидам, ингибиторам кальциневрина и алкилирующим препаратам [112, 113]. Затем клиническое применение ММФ было расширено и стало частью терапии первой линии при лечении волчаночного нефрита. При этом оказалось, что афроамериканцы и латиноамериканцы проявляют к препарату более высокую чувствительность [114]. Ограниченное число клинических исследований эффективности и безопасности ММФ дает возможность оценить препарат как средство альтернирующей терапии в большинстве случаев при СЧНС, ЧРНС и СЗНС, в основе которых лежит иммунологическая этиология. Суммарная частота полной и частичной ремиссий, достигаемых при применении ММФ, как правило, в комбинации с небольшими дозами КС составляет 60–70 % [115]. Преимуществом ММФ перед ингибиторами кальциневрина и алкилирующими препаратами является отсутствие выраженной токсичности, особенно в отношении функции почек [115–122]. Из небольшого количества проведенных исследований можно предположить, что в целом эффективность ММФ примерно соответствует ингибиторам кальциневрина, хотя ряд клиницистов высказывают менее оптимистическую точку зрения [23, 27, 28, 123–125].

Иммунные механизмы

ММФ является пролекарством, которое после приема внутрь гидролизуются в кишечнике и крови эстеразами с высвобождением действующего начала микофеноловой кислоты (МФК). МФК представляет собой мощный селективный неконкурентный ингибитор инозин 5-монофосфатдегидрогеназы (IMPDH). IMPDH участвует в процессе *de novo* синтеза пуринов, подавляя образование гуанозиновых нуклеотидов. Ингибируя ее активность, МФК истощает пул дезоксигуанозинтрифосфата, необходимого для синтеза ДНК. При этом изоформа IMPDH II типа почти в 5 раз более чувствительна к МФК, чем изоформа I типа того же фермента. Таким образом, МФК, нарушая синтез гуанозиновых нуклеотидов, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов (соответственно, продукцию АТ), поскольку они обладают только изоформой IMPDH II типа, в то время как изоформа I типа экспрессирована в большинстве других клеток. Это позволяет считать лимфоциты идеальной мишенью для МФК [113, 126, 127]. Значительное истощение уровня ГТФ под влиянием МФК зафиксировано и в моноцитах [114].

Снижение содержания гуанозиновых нуклеотидов приводит к ингибированию синтеза фукозо- и маннозосодержащих мембранных гликопротеинов, что обуславливает изменение поверхностной экспрессии и связывающей способности молекул адгезии. Снижение адгезии лимфоцитов в периферической крови к эндотелию, по-видимому, способствует уменьшению выраженности гломерулосклероза и интерстициального повреждения [114, 127, 128].

Установлено также, что подавлению клеточной инфильтрации под влиянием МФК способствует ингибирование продукции ряда цитокинов. Так, при применении препарата в эксперименте снижалась активность хемоаттрактантного протеина 1 моноцитов, важного фактора хемотаксиса макрофагов и моноцитов. Показано также снижение выработки ряда других цитокинов в результате подавления МФК активации макрофагов [114]. Кроме того, МФК, угнетая синтез гуанозиновых нуклеотидов, истощает содержание тетрагидробиоптерина, кофактора индуцибельной синтазы оксида азота, что снижает образование NO в активированных макрофагах. В результате, нарушается интенсивность взаимодействия NO с супероксидным анионом и уменьшается образование пероксинитрита, чем обусловлено ослабление повреждающего влияния на почечный интерстиций [113, 127]. Следует также отметить влияние МФК на апоптоз иммунных клеток, если в экспериментах *in vitro* контрольное количество апоптозных клеток среди активированных лейкоцитов составило 24 %, а в культуре Т-лимфоцитов человека – 12 %. Добавление 0,5 мМ МФК увеличило этот показатель до 67 и 82–98 % соответственно. В клеточной линии моноцитов этот показатель был меньше, хотя все же превышал контрольный уровень [129–131]. Эти данные были подтверждены и другими авторами [113, 132, 133].

Неиммунные механизмы

В последние два десятилетия накопилось достаточно сведений относительно благоприятного прямого воздействия МФК на неиммунные клетки клубочков, вовлеченных в патогенез НС. К таковым относятся мезангиальные клетки с мезангиальным матриксом, формирующие внутриклубочковый мезангий, структуры ГБМ и подоциты, участвующие в образовании ШД. Появилась также предварительная информация, нуждающаяся в дальнейшем изучении, относительно положительного влияния МФК на клетки клубочкового эндотелия и почечных канальцев [114]. Выяснилось, что МФК, ингибируя IMPDH, подавляет синтез

гуанозиновых нуклеотидов не только в лимфоцитах и моноцитах, но (хотя и в меньшей степени) и в мезангиальных клетках. Проплиферация этих клеток угнетается за счет снижения экспрессии гена циклина и параллельного увеличения содержания белков-ингибиторов клеточного цикла. Описываемый эффект, по-видимому, является обратимым, поскольку предварительное применение гуанозина в экспериментах *in vitro* и *in vivo* предотвращало его развитие [134–136]. Хорошо известно, что патогенез ряда гломерулопатий сопровождается чрезмерным накоплением матриксных белков, что, в конечном итоге, обеспечивает развитие фиброза. МФК обладает антифибротическим свойством, что может быть обусловлено подавлением активности некоторых факторов роста и коллагена I и III типов в почечных клубочках. Правда, не все авторы согласны с этим мнением, что указывает на необходимость дополнительного изучения данного вопроса [114].

Существуют также сведения относительно прямого влияния МФК на структуру и функцию подоцитов. На экспериментальных моделях адриамицинового нефроза и диабетической нефропатии было показано, что МФК сохраняла в подоцитах экспрессию нефрина и подоцина, ослабляя за счет этого повреждение ШД [137, 138]. Кроме того, было показано, что на ранних этапах стрептозотоцинового диабета МФК препятствовала повреждению почек отчасти посредством ингибирования апоптоза подоцитов через уменьшение экспрессии эффекторной каспазы-3 и белка Вах и увеличение экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2 [138, 139].

Существует точка зрения, согласно которой применение ММФ является приемлемой альтернативой ингибиторам кальциневрина в комплексном лечении НС, хотя, вероятно, препарат все же несколько им уступает [23, 43, 116, 119]. В то же время, определенным преимуществом ММФ является его относительно низкая токсичность. Это, возможно, объясняется менее выраженным влиянием на клетки (кожа, кишечник, костный мозг), пролиферативная активность которых обеспечивается отличающимся от лимфоцитов метаболическим путем ресинтеза нуклеотидов [8].

Близким по механизму действия к ММФ является другой ингибитор IMPDH – мизорибин. Как и ММФ, данный препарат подавляет синтез ДНК и угнетает процесс клеточного деления. Этот ингибитор *de novo* образования пуринов ослабляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и нашел свое применение в основном в Японии при лечении

пациентов после трансплантации почек [53, 140, 141].

Левамизол

Левамизол (Л) используется с 1969 года как антигельминтное средство. Первое применение в качестве препарата для лечения СЧНС датировано 1980 годом [142]. Последовавшие немногочисленные исследования, проведенные, в частности, под эгидой Британской и Индийской ассоциаций педиатрической нефрологии, показали эффективность препарата при НС, выразившуюся в значительном снижении частоты рецидивов и позволившую проявить себя в качестве стероид-сберегающего средства [143, 144]. В дальнейшем рандомизированные контролируемые испытания подтвердили целесообразность применения Л для лечения ЧРНС и СЗНС. При этом его эффективность при использовании в дозе 2–2,5 мг/кг через день в течение 12–24 мес значительно превосходила плацебо и была сопоставима с ММФ [145–147].

Касаясь антипротеинурического действия Л, отметим, что, как и у большинства рассмотренных выше препаратов, оно обусловлено как иммунными, так и неиммунными механизмами. Напомним, что развитие ПУ при НС происходит параллельно с увеличением содержания цитокинов, секретируемых Т-хелперами 2-го типа (Th2). К этим цитокинам относятся ИЛ-4, -5, -13, активность которых, по-видимому, увеличивается в ходе повышения проницаемости КФБ [83, 148–150]. При этом хорошо известно, что цитокины Th2 обеспечивают активность гуморального иммунитета, активируя образование В-лимфоцитами АТ при целом ряде аутоиммунных заболеваний, в том числе при НС [150, 151]. В то же время, цитокины, образуемые Т-хелперами 1-го типа (Th1), такие как ИЛ-12, -18, INF γ , проявляют антагонистические свойства. Примечательно, что оптимальное соотношение цитокинов Th1/Th2 в значительной степени определяется уровнем цитокина ИЛ-18. В известном исследовании Szeto и соавт. было показано, что Л при НС индуцирует транскрипцию ИЛ-18, подавляя ответ со стороны Th2 и активируя Th1. Это приводит к нормализации вышеупомянутого соотношения [152].

Недавние исследования продемонстрировали наличие у Л прямого благоприятного воздействия на подоциты. В экспериментах *in vitro* было показано, что Л усиливает экспрессию и активность глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в культуре подоцитов человека. В клинике эти результаты подтвердились у взрослых пациентов с СЧНС.

Сегодня можно считать установленным, что Л активирует внутриклеточную передачу сигналов в подоцитах, индуцируемую возбуждением ГР [151, 153]. Эти данные нашли подтверждение в экспериментах на клеточной культуре, обработанной PAN, моделирующих повреждение подоцитов при НС. На фоне PAN антагонист ГР мифепристон (RU 486) предупреждал протективный эффект Л [36]. Авторы также показали, что восстановление после воздействия PAN сопровождалось ослаблением апоптоза. Другими исследователями было продемонстрировано, что стимуляция ГР приводит к усилению экспрессии нефрина и активации Rho-A, что обуславливает повышение стабильности филаментов актина [37, 38]. Приведенные результаты позволили объяснить благоприятный эффект Л при НС у взрослых и детей [151, 153].

Другие препараты

Близким к ритуксимабу по происхождению и механизму действия является препарат офатумумаб, представляющий собой полностью гуманизированное моноклональное АТ против CD20-В-лимфоцитов, распознающее другой по сравнению с ритуксимабом эпитоп молекулы данного белка. Показано, что связывание препарата с этой молекулой чревато развитием комплемент-зависимого цитотоксического эффекта. Первые клинические исследования, проведенные на детях с НС, резистентных к лечению Р, принесли весьма и перспективные результаты [154–157].

Все более активно в последние годы предпринимаются попытки лечения НС и другими моноклональными АТ. Так, недавно предложенный препарат адалимумаб является человеческим моноклональным АТ против фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), концентрация которого в сыворотке крови, моче и почечной ткани пациентов с ФСГС возрастает. Адалимумаб ослабляет ответную реакцию на TNF- α , в том числе при резистентном ФСГС, снижая более чем на 50% ПУ у 4 из 10 пациентов [158, 159]. Обнаружено также, что культивируемые моноклеарные клетки периферической крови у больных с ФСГС проявили сверхэкспрессию TNF- α , а при введении животным – индуцировали ПУ. Кроме того, оказалось, что TNF- α способен повышать проницаемость КФБ, что обуславливает возникновение ПУ и эндотелиальное повреждение [53]. Весьма многообещающими выглядят и результаты, полученные при совместном применении адалимумаба и галактозы для лечения ФСГС [160].

Не исключена перспектива дальнейшего углубленного изучения рекомбинантного полностью

гуманизированного моноклонального АТ фрезолумаба, принадлежащего к подклассу IgG₄ и ингибирующего активность всех изоформ трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β). Препарат проявил неплохой терапевтический эффект при лечении 16 взрослых пациентов с первичным ФСГС [161]. Эффект ингибирования TGF- β зафиксировали у животных, когда мышинный аналог фрезолумаба ослаблял фиброз и апоптоз эпителиальных клеток в условиях циклоспориновой нефропатии [162]. Правда, в недавнем исследовании не удалось при назначении этого препарата добиться существенного снижения ПУ у больных с первичным СРНС [163].

М. Delville и соавт. [164] идентифицировали панель наиболее частых АТ, таргетирующих АГ клубочков при рецидивирующем ФСГС после трансплантации почки. Оказалось, что наилучшую корреляцию с рецидивами заболевания имело содержание АТ против АГ клеточной поверхности CD40, экспрессирующегося на В-, активированных Т-лимфоцитах и многих других клетках. Анти-CD40 АТ очищали из сыворотки больных с ФСГС и инкубировали с культурой подоцитов человека, что приводило к разрушению их цитоскелета [164]. Авторы полагают, что препарат блезелумаб (ASKP 1240), созданный на основе этого АТ, нейтрализует предполагаемый циркулирующий фактор проницаемости (ЦФП), вырабатываемый Т-клетками и, вероятно, имеющих ключевое значение в индуцировании ПУ при НС. В настоящее время препарат проходит клинические испытания, оценивающие его потенциальную полезность при ФСГС [53].

В последние годы внимание приковано к препаратам, таргетирующим трансмембранный белок В7-1 (CD80). Экспрессия этого белка, вырабатываемого АГ-продуцирующими клетками, повышается при аутоиммунных заболеваниях. Взаимодействие В7-1 с рецепторами В- и Т-лимфоцитов определяет функционирование костимулирующей-коингибирующей системы, вовлеченной в регулирование иммунного ответа. При этом специфическое связывание В7-1 с белком CD28-лимфоцитов приводит к активации, а взаимодействие с белком CTLA4 – к ингибированию Т-клеток [165]. Важно отметить, что В7-1 имеет значительно больший аффинитет к CTLA4, чем к CD28. Исходя из этого, взаимодействие В7-1 с CD28 можно заблокировать посредством применения иммуноглобулина, связанного с белком CTLA4. Такой белок CTLA4-Ig связывается с В7-1 и В7-2 (CD86) на АГ-презентирующих клетках,

подавляя, таким образом, вовлечение белка CD28 в активацию Т-лимфоцитов [166]. На основе комплекса CTLA4-Ig был создан препарат абатацепт, а затем и обладающий более высоким аффинитетом к B7-1 и B7-2 белатацепт [167]. Первые сведения о связи между экспрессией B7-1 и возникновением ПУ были получены *in vitro* и *in vivo* на моделях протеинурических заболеваний [168]. В условиях стрессовых стимуляций подоциты приобретают способность экспрессировать белок B7-1, что и обуславливает развитие ПУ. В то же время, в экспериментах на B7-1-дефицитных мышцах ПУ индуцировать не удавалось. В одном из первых клинических исследований 2013 года применение абатацепта у 5 пациентов с первичным или рецидивирующим ФСГС привело к снижению ПУ и развитию частичной или полной ремиссии заболевания [169]. Авторы предположили, что эффект активации B7-1 приводит к нарушению функции интегрина $\alpha_3\beta_1$ подоцитов, обеспечивающего связь подоцитов с белками ГБМ. Применение абатацепта восстанавливает эту нарушенную связь. Однако в последние годы в литературе появились серьезные сомнения в эффективности ингибирования белка B7-1 при протеинурических заболеваниях. Во-первых, далеко не всегда удается воспроизвести достаточную терапевтическую эффективность таких препаратов при НС. Во-вторых, до сих пор остается открытым вопрос присутствия B7-1 как такового в подоцитах почек человека. По крайней мере, при многих иммунофлюоресцентных исследованиях идентифицировать здесь этот белок так и не удалось [164, 166]. Возможно, это обусловлено недостаточной чувствительностью использованных методик, быстрой деградацией определяемого белка, его низкой экспрессией [53].

В связи с поиском циркулирующих факторов проницаемости, обеспечивающих развитие ПУ, группой V.J. Savin было высказано предположение о возможной эффективности при ФСГС орального приема галактозы [170]. Эффект снижения ПУ был получен на модели ФСГС у животных. Авторы связывают эффективность этого сахара с его способностью связываться с ЦФП, что препятствует его воздействию на КФБ и предупреждает

развитие ПУ. Единичные клинические наблюдения, подтверждающие эффективность галактозы при НС, внушают осторожный оптимизм [171–173], но нуждаются в дальнейшем изучении.

В заключение отметим, что детально рассмотреть все препараты, применяемые при лечении НС, включая разнообразные режимы их применения и многочисленные побочные эффекты, в рамках одного обзора не представляется возможным. Подчеркнем лишь, что расширение с каждым днем наших представлений о причинах и патогенезе заболеваний, сопровождающихся НС, влияет на стратегию лечения, увеличивая количество мишеней, позволяющих все более эффективно воздействовать на их течение и исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК РАЗМЕЩЕН НА САЙТЕ
ЖУРНАЛА
BIBLIOGRAPHIC LIST IS PLACED ON THE JOURNAL SITE

**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.: (3852)566891, 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, старший преподаватель. Тел.: (3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5889-7071

About the authors:

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

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

Поступила в редакцию: 14.02.2020
Принята в печать: 20.05.2020
Article received: 14.02.2020
Accepted for publication: 20.05.2020

© И.Г. Каюков, О.В. Галкина, Е.И. Тимшина, И.М. Зубина, А.Ю. Михеева, Г.М. Бердичевский, 2020
УДК 616.61-07 : 616.633.495.9

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36

И.Г. Каюков^{1}, О.В. Галкина¹, Е.И. Тимшина³, И.М. Зубина¹,
А.Ю. Михеева², Г.М. Бердичевский²*

КРЕАТИНИН В СОВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК (обзор литературы и собственные данные)

¹ Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Химико-аналитический центр «Арбитраж», Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, Санкт-Петербург, Россия; ³ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «АБРИС+», Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является общепризнанным показателем функционального состояния почек. В медицинской практике существуют различные подходы для измерения СКФ. Однако, несмотря на почти столетнюю историю, далеко не все методологические проблемы оценки СКФ в клинической практике решены. Наиболее физиологически обоснованные («референтные») методы неприемлемы в рутинной практике из-за сложности и дороговизны. Клиницистам приходится опираться в основном на результаты суррогатных способов, большинство из которых в качестве гломерулотропного тест-агента предполагают использование эндогенного креатинина. Поэтому точность определения концентрации этого метаболита в биологических средах (особенно в сыворотке крови) зачастую решающим образом определяет надежность оценки СКФ. Производители наборов реагентов для определения креатинина должны принимать во внимание современные требования к точности и прослеживаемости результатов измерений и обеспечивать соответствие своей продукции международным нормам.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, методы измерения, креатинин

I.G. Kayukov^{1}, O.V. Galkina¹, E.I. Timshina³, I.M. Zubina¹,
A.U. Miheeva², G.M. Berdichevsky²*

CREATININ IN THE MODERN EVALUATION OF THE KIDNEYS FUNCTIONAL CONDITION (Literature review and own data)

¹ Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center of The First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ² Chemical Analytical Center «Arbitrage» of The D.I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, Saint-Petersburg, Russia; ³ Limited Liability Company «Scientific and Production Firm «ABRIS+», Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Glomerular filtration rate (GFR) is a recognized indicator of the functional status of the kidneys. In medical practice, there are various approaches for measuring GFR. However, despite the nearly 100-year history, not all methodological problems of evaluating GFR in clinical practice have been solved. The most physiologically justified ("reference") methods are not acceptable in routine practice because of the complexity and high cost. Therefore, clinicians have to rely mainly on the results of surrogate methods, most of which use endogenous creatinine as a glomerulotropic test agent. Therefore, the accuracy of determining the concentration of this metabolite in biological media (especially in serum) is often crucially determined by the reliability of the GFR assessment. Manufacturers of creatinine reagent kits should take into account current requirements for accuracy and traceability of measurement results and ensure that their products comply with international standards.

Keywords: glomerular filtration rate, measurement methods, creatinine

Для цитирования: Каюков И.Г.*, Галкина О.В., Тимшина Е.И., Зубина И.М., Михеева А.Ю., Бердичевский Г.М. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (Обзор литературы и собственные данные). *Нефрология* 2020;24(4):21-36. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36

For citation: Kayukov I.G.*, Galkina O.V., Timshina E.I., Zubina I.M., Miheeva A.U., Berdichevsky G.M. Creatinin in the modern evaluation of the kidneys functional condition (Literature review and own data). *Nephrology* 2020;24(4):21-36 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-21-36

*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

*Kayukov I.G. 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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной проблемой для здравоохранения многих стран, в том числе и России, вызывая тревогу у мирового сообщества в связи со своим широким распространением и растущим числом летальных исходов. Так, согласно последним результатам международного исследования, проведенного в 2016 году, ХБП в той или иной степени тяжести диагностирована у 753 миллионов человек [1], а число летальных исходов с 1990 по 2015 год увеличилось практически втрое с 409 тысяч до 1,2 миллионов [2, 3]. Поэтому в сложившейся ситуации так необходимы ранняя диагностика и профилактика данного заболевания, а также точное определение степени тяжести поражения почек для подбора наилучшей программы лечения ХБП у пациентов.

Руководство 2012 года KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes (Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения)) определяет ХПБ как величину расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех месяцев и более независимо от причины и/или повреждение почек, установленное непосредственно при биопсии или косвенно при наличии альбуминурии или гематурии также в течение трех месяцев и более [4].

Краткий обзор подходов к установлению величин скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является общепризнанным показателем функционального состояния почек и характеризует объем жидкости, отфильтрованный почечными клубочковыми капиллярами в капсулу Боумана в единицу времени [5].

В медицинской практике существуют различные подходы для измерения СКФ (рис. 1). Наиболее точными на сегодняшний день являются клиренсовые методы измерения СКФ, основанные на измерении клиренса экзогенных веществ, таких как инулин, ⁵¹Cr-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), ^{99m}Tc-ДТПА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), ¹²⁵I-йоталамат или йогексол, которые вводятся в кровяное русло [6–8].

Данные методы измерения СКФ являются референсными для всех остальных методов. Однако в связи со сложностью и трудоемкостью проведения анализов, их высокой стоимостью и необходимостью введения экзогенного, часто меченого радионуклидами, вещества в кровь, их использование ограничивается научными исследованиями, а также теми клиническими случаями, когда требуется максимально точное определение СКФ.

Более доступными методами измерения СКФ являются клиренсовые методы, основанные на измерении клиренса эндогенных веществ, таких как мочевины [9] и креатинин [10]. Наиболее широкое распространение в медицинской практике долгое время имело измерение клиренса креатинина при помощи пробы Реберга–Тареева, предложенной в 1935 году. При этом основная модификация, внесенная Е.М. Тареевым и Н.А. Ратнер в оригинальную пробу Реберга, заключалась в отказе от использования дополнительной нагрузки экзогенным креатинином [11].

Данный метод исследования заключается в измерении концентрации креатинина в собранном в течение 24 ч образце мочи и сыворотке, взятой у пациента в любое время в течение сбора мочи или сразу после его завершения. Полученные значения концентрации креатинина используются в следующей формуле:



Рисунок 1. Некоторые подходы к установлению СКФ
Figure 1. Some approaches for estimating GFR

$$СКФ = \frac{Kp_{\text{мочи}}}{Kp_{\text{сыворотки}}} \times \frac{V_{\text{мочи}}}{1440} \text{ (мл/мин)},$$

где $Kp_{\text{мочи}}$ – концентрация креатинина в суточной моче (мкмоль/л или мг/дл*);

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мкмоль/л или мг/дл*);

$V_{\text{мочи}}$ – объем мочи, собранной за сутки (мл);

1440 – количество минут в сутках (мин).

* В принципе неважно в каких единицах выражаются концентрации. Существенно, чтобы они были одинаковы для концентраций креатинина в сыворотке крови и моче.

Для того, чтобы нивелировать влияние возможных антропометрических различий у разных индивидуумов, полученную величину корректируют на площадь поверхности тела (ППТ). Величину ППТ можно рассчитать, используя различные уравнения, исходя из роста и массы тела пациента [12–14]:

$$СКФ_{\text{корректированная}} = \frac{СКФ \times 1,73}{ППТ} \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где $СКФ$ – измеренная по клиренсу креатинина скорость клубочковой фильтрации (мл/мин);

$ППТ$ – площадь поверхности тела пациента (м²);

1,73 – среднее значение ППТ у взрослого мужчины [15].

Проба Реберга–Тареева имеет свои преимущества и серьезные недостатки по сравнению с другими современными способами измерения СКФ. Так, именно её рекомендуют использовать при обследовании пациентов, соблюдающих специальные диеты (вегетарианство или бодибилдинг), пациентов с сильными отклонениями в массе тела (дистрофия или ожирение), а также пациентов с нарушенной мышечной массой (ампутация, недостаточное питание, мышечная атрофия) [16]. Однако необходимость аккуратного сбора мочи в течение ровно 24 ч создает неудобства при работе с амбулаторными больными и приводит к серьезным ошибкам в измерении СКФ, если пациент забывает собрать утреннюю, наиболее концентрированную мочу, или собирает ее дважды.

Поэтому уже довольно давно начали проводиться исследования по возможности замены клиренсовых методов, требующих суточного сбора мочи, на методы, базирующихся только на значениях концентрации креатинина в сыворотке [17]. Такие методы позволяют определить величину так называемой расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ – estimated glomerular filtration rate; eGFR).

Нужно отметить, что оценка тяжести почечной патологии исключительно по значению концентрации креатинина в сыворотке недостаточна, так как концентрация этого метаболита в сыворотке зависит не только от СКФ, но и от других независимых факторов, в частности, таких как возраст, пол, раса, размер тела, диета и метод определения креатинина [18, 19] (табл. 1). Использование расчетных величин СКФ, в какой то мере, позволяет нивелировать эти влияния, хотя не устраняет полностью, неточностей вследствие возможных ошибок в измерении сывороточного креатинина (см. ниже).

Оценивая функциональное состояние почек только на основе уровня сывороточного креатинина, следует помнить, что взаимоотношения между концентрацией этого метаболита в сыворотке крови и величиной СКФ отчетливо нелинейны (гиперболическая зависимость). Потому при снижении СКФ от нормального уровня до 60 мл/мин/1,73 м² рост концентрации креатинина будет очень незначительным. Такое повышение уровня сывороточного креатинина легко не заметить. С величины СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² начинается резкое увеличение концентрации этого метаболита в сыворотке крови [20].

Кроме того, при быстрых вариациях величин СКФ (например при развитии и разрешении острого повреждения почек) изменения концентрации сывороточного креатинина будут существенно (до нескольких суток) запаздывать по отношению к сдвигам СКФ. Такое запаздывание оказывается тем дольше, чем больше исходная выраженность почечной дисфункции [21, 22].

Как уже отмечалось выше, более надежные оценки СКФ могут быть получены из уравнений, которые эмпирически сочетают хотя бы часть вышеперечисленных факторов [26] (см. табл. 1). Одним из первых таким широко распространенным уравнением стала формула Коккрофта–Голта [17, 27], предложенная в 1976 году:

$$pСКФ_{\text{К-Г}} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес} \times k}{72 \times Kp_{\text{сыворотки}}} \text{ (мл/мин)},$$

где возраст – возраст (года);

вес – масса (кг);

k – поправка на пол пациента: 0,85, если женщина; 1, если мужчина;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Таблица 1 / Table 1

**Факторы, прямо не связанные с патологией почек и способные влиять
на концентрацию креатинина в сыворотке крови [23–25]**
**Factors, directly not connected with kidneys pathology, but still capable to influence
on serum creatinine concentration**

Факторы, ассоциированные с повышением/ завышением концентрации сывороточного креатинина	Факторы, ассоциированные со снижением концентрации сывороточного креатинина
Возраст	Возраст
Африканская раса и афроамериканский этнос	Азиатская раса и латиноамериканский этнос
Высокая мышечная масса: мужской пол, анаболические стероиды	Низкая мышечная масса: женский пол, мышечные заболевания, иммобилизация, тетрапарез, ампутации конечностей
Диета: высокое потребление мяса, сапплементация креатином	Диета: вегетарианская, низкобелковая, голодание
Лекарства: – Повышающие продукцию креатинина: фенофибрат, активаторы рецепторов витамина D, кортикостероиды; – Подавляющие тубулярную секрецию креатинина: циметидин, кобациллат, дропедарон, пиреметамин, салицилаты, триметоприм; – Способные вступать в реакцию Яффе: ацетогексамид, диуретики (в высоких дозах), некоторые цефалоспорины, фенацетамид, метилдофа (при парентеральном введении)	Лекарства: – Снижающие концентрацию креатинина за счет неуставленных механизмов, прямо не связанных с влиянием на деятельность почек: <i>Lespedeza capitata</i> (леспенефрил), <i>Lespedeza bicolor</i> (леспефлан), АЦЦ
Прочие метаболиты, способные вступать в реакцию Яффе («некреатининовые хромогены»): кетоны, кетокислоты, мочевиная кислота, некоторые протеины, билирубин, аскорбиновая кислота, дофамин, эмбриональный гемоглобин и др.	Заболевания и патологические состояния: диабет, воспаление, критические состояния
Усиление тубулярной реабсорбции креатинина: дегидратация, сердечная недостаточность, диабет	Усиление экстраренальной элиминации креатинина

Как видно, данная формула не учитывает расовую принадлежность. Её результаты, так же как и результаты пробы Реберга–Тареева, обычно корректируют в соответствии с ППТ пациента.

На смену формуле Коккрофта–Голта в 1999 году пришло более точное и удобное расчетное уравнение, полученное в MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – изменение диеты при болезнях почек) исследовании. Всего по результатам данного исследования было предложено семь различных способов оценки рСКФ, однако наибольшее распространение получило так называемое «краткое уравнение MDRD». В отличие от формулы Коккрофта–Голта, при выведении этого уравнения, как и других современных способов установления СКФ, расчетные величины сопоставлялись с референсными величинами СКФ [28]:

$$pСКФ_{MDRD} = 186 \times (Kp_{сыворотки})^{-1,154} \times (возраст)^{-0,203} \times k_1 \times k_2 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 186 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ;

возраст – возраст (года);

k_1 – поправка на пол пациента: 0,742, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,210, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения

концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Уравнение MDRD-исследования оказалось успешным для расчета СКФ у пациентов с 3–5 стадией ХБП и давало адекватную оценку СКФ у больных с сахарным диабетом [29]. Однако оно оказалось не совсем пригодным для индивидуумов с околонормальной СКФ, выдавая заниженные результаты, и не рекомендовалось для использования у госпитализированных пациентов [30]. Дальнейшая работа по улучшению точности расчетного уравнения MDRD состояла в уменьшении систематической погрешности методов определения креатинина, связанной с отсутствием метрологической прослеживаемости калибровки к референсному способу измерения креатинина, которым является IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry – масс-спектрометрия с изотопным разбавлением). Результатом такой работы стала предложенная NKDEP (National Kidney Disease Education Program – Национальная обучающая программа по болезням почек) в 2006 году [31] следующая расчетная формула:

$$pСКФ_{MDRD-IDMS} = 175 \times (Kp_{сыворотки})^{-1,154} \times (возраст)^{-0,203} \times k_1 \times k_2 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 175 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

возраст – возраст (годы);

k_1 – поправка на пол пациента: 0,742, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,210, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Однако, несмотря на уточнения, новое MDRD-IDMS-уравнение наследовало те же недостатки, что и его предшественник, заключающиеся в занижении расчетных результатов СКФ в диапазоне значений от 60 до 90 мл/мин/1,73 м², соответствующего здоровым людям и пациентам с пограничными значениями СКФ [32]. В связи с этим в 2009 году исследовательская группа CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Рабочая группа по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек) разработала наиболее универсальное на сегодняшний день расчетное уравнение СКФ [33]:

$$pCKF_{CKD-EPI} = 141 \times \min \left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k}, 1 \right)^\alpha \times \\ \times \max \left(\left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k} \right)^{-1,209}, 1 \right) \times 0,993^{\text{возраст}} \times \\ \times k_1 \times k_2 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 141 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

k – пороговое значение креатинина сыворотки, математически разделяющее здоровых индивидов и пациентов с ХБП: 0,7, если женщина; 0,9, если мужчина (мг/дл);

$\min$ – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ;

$\max$ – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ;

α – степень: –0,329, если женщина; –0,411, если мужчина;

возраст – возраст (годы);

k_1 – поправка на пол пациента: 1,018, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,159, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Предложенное уравнение CKD-EPI позволяет не только получить адекватные расчетные значения СКФ у здоровых людей, но и улучшить оценку связанного с ХБП риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов среднего возраста [34] и риска развития терминальной стадии ХБП [32]. В связи с этим Руководство 2012 года KDIGO рекомендовало использование данного уравнения для расчета значений СКФ в повседневной медицинской практике, за исключением тех случаев, для которых доказана большая точность альтернативных уравнений по сравнению с уравнением CKD-EPI [4].

Вместе с тем, в последнее десятилетие исследуется возможность применения альтернативного креатинину маркера СКФ, которым является цистатин С [35, 36].

Существуют ряд исследований, показывающих превосходящую роль цистатина С в оценке фильтрационной способности почек по сравнению с креатинином [37, 38], однако расчет СКФ исключительно по концентрации цистатина С в сыворотке в общем случае не дает более точных результатов, чем предложенное ранее уравнение CKD-EPI [39, 40]. Поэтому на данный момент анализ концентрации цистатина С в сыворотке пациента является дополнительным к принятому методу расчета СКФ по концентрации креатинина и может использоваться для подтверждения ХБП у взрослых пациентов со значениями СКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м², у которых отсутствуют другие маркеры повреждения почек [4]. Совместная формула расчета СКФ по цистатину С и креатинину предложена группой CKD-EPI в 2012 году [41]:

$$pCKF_{CKD-EPI} = 135 \times \min \left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k}, 1 \right)^\alpha \times \\ \times \max \left(\left(\frac{Kp_{\text{сыворотки}}}{k} \right)^{-0,601}, 1 \right) \times \\ \times \min \left(\left(\frac{Цис_{\text{сыворотки}}}{0,8} \right)^{-0,375}, 1 \right) \times \max \left(\left(\frac{Цис_{\text{сыворотки}}}{0,8} \right)^{-0,711}, 1 \right) \times 0,995^{\text{возраст}} \times k_1 \times k_2 \\ \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 135 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному

IDMS-методу как метода измерения креатинина, так и цистатина С;

k – пороговое значение креатинина сыворотки, математически разделяющее здоровых индивидов и пациентов с ХБП: 0,7, если женщина; 0,9, если мужчина (мг/дл);

$\min$ – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ;

$\max$ – оставляется данное отношение, если значение креатинина в сыворотке пациента больше порогового значения k ; либо 1, если значение креатинина в сыворотке пациента меньше порогового значения k ;

α – степень: –0,248, если женщина; –0,207, если мужчина;

$\min$ – оставляется данное отношение, если значение цистатина С в сыворотке пациента меньше 0,8 мг/л; либо 1, если значение цистатина С в сыворотке пациента больше 0,8 мг/л;

$\max$ – оставляется данное отношение, если значение цистатина С в сыворотке пациента больше 0,8 мг/л; либо 1, если значение цистатина С в сыворотке пациента меньше 0,8 мг/л;

возраст – возраст (года);

k_1 – поправка на пол пациента: 0,969, если женщина; 1, если мужчина;

k_2 – поправка на расу пациента: 1,080, если афроамериканцы; 1, если не афроамериканцы;

$Kp_{\text{сыворотки}}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4;

$C_{\text{сыворотки}}$ – концентрация цистатина С в сыворотке (мг/л).

Отметим ряд существенных моментов, связанных с оценками СКФ в клинической практике.

Во-первых, выше уже отмечалось, что значения СКФ обычно корректируются на величину площади поверхности тела пациента. В формулах MDRD и CKD-EPI поправка на ППТ уже была учтена на стадии конструирования данных уравнений. Поэтому при их использовании нет необходимости дополнительно рассчитывать величину ППТ, исходя из роста и массы тела, а потом полученное расчетное значение СКФ умножать на 1,73 и делить на ППТ.

Во-вторых, в настоящее время сама идея необходимости коррекции расчетных значений СКФ на ППТ стала подвергаться очень серьезной кри-

тике. Это связано, прежде всего, с тем, что поправка на ППТ у лиц с избыточной массой тела (ППТ у таких людей, очевидно, будет высокой) может существенно занижить расчетное значение СКФ. Последствием таких манипуляций с числами может стать то, что будет скрыто состояние гиперфильтрации, которое часто имеет место у пациентов, страдающих ожирением [42–44]. Данная проблема вызывает все более широкий резонанс в нефрологическом сообществе. Подтверждением значимости этого вопроса служит то, что в калькуляторе для расчета СКФ на сайте Национального Почечного Фонда США сравнительно недавно появилась новая опция. Она позволяет получить расчетные значения СКФ по формуле CKD-EPI, не скорректированные на ППТ. Для этого, однако, дополнительно придется ввести значения массы тела и роста пациента [45].

В-третьих, как уже было отмечено, уравнение Коккрофта–Голта в настоящее время считается не слишком надежным и устаревшим способом оценки СКФ. В принципе, от его использования в клинической практике следовало бы отказаться. Однако возникает одна проблема. Многие инструкции по применению лекарственных препаратов, которые требуют коррекции дозы при изменениях функционального состояния почек, составлены именно на основе применения формулы Коккрофта–Голта. Поэтому для этого ограниченного сегмента клинической деятельности данный способ оценки СКФ, по-видимому, еще долго останется необходимым.

Наконец, в-четвертых. Удобство и простота расчетных способов оценки СКФ практически вытеснили измерение клиренса креатинина (заметим, однако, что в НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова от пробы Реберга–Тареева никогда не отказывались). Кроме того, сейчас появляются данные о том, что изменения величин клиренса креатинина могут лучше соотноситься со степенью выраженности морфологических повреждений почек, чем оценки СКФ расчетными методами [46]. Поэтому не исключено, что через некоторое время мы сможем стать свидетелями, по крайней мере, частичного ренессанса пробы Реберга–Тареева.

Следует иметь в виду, что в силу перечисленных выше и ряда других причин, разработка новых методических подходов к установлению расчетных величин СКФ продолжается. Из предложенных в последнее время способов упомянем два.

Один из них направлен на более точную оценку СКФ у пожилых людей от 70 лет и выше и вы-

веден в рамках BIS-исследования (Berlin Initiative Study – Берлинское инициативное исследование) [47] в 2012 году. В данном исследовании представлены две расчетные формулы СКФ: уравнение BIS1 основано только на концентрации креатинина в сыворотке, уравнение BIS2 рассчитывает значение СКФ как по концентрации креатинина, так и цистатина С. Уравнение BIS1 выглядит следующим образом:

$$pCKF_{BIS1} = 3736 \times (Kp_{сыворотки})^{-0,87} \times (возраст)^{-0,95} \times k \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 3736 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

возраст – возраст (годы);

k – поправка на пол пациента: 0,82, если женщина; 1, если мужчина;

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Совместное по концентрациям креатинина и цистатина С уравнение BIS2 представлено ниже:

$$pCKF_{BIS2} = 767 \times (Kp_{сыворотки})^{0,40} \times (Цис_{сыворотки})^{0,61} \times (возраст)^{0,57} \times k \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

где 767 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и корректировку по референсному IDMS-методу;

возраст – возраст (годы);

k – поправка на пол пациента: 0,87, если женщина; 1, если мужчина;

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4;

$Цис_{сыворотки}$ – концентрация цистатина С в сыворотке (мг/л).

Нерешенность возрастных проблем при оценке расчетных величин СКФ подвигла на попытки разработки более универсальных уравнений, лучше учитывающих влияние возраста на расчетное значение СКФ. Так, в 2016 году было предложено альтернативное уравнение вычисления СКФ, пригодное для расчета СКФ у людей всех возрастов (full age spectrum; FAS) [48].

При этом использовались значения медианы концентрации креатинина в сыворотке, получен-

ные в здоровой популяции, с поправкой на возраст и пол. Для различных возрастов уравнение принимает следующий вид:

$$pCKF_{FAS} = \frac{107,3}{(Kp_{сыворотки} / Q)} \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)},$$

если $2 \leq \text{возраст} \leq 40$ лет.

$$pCKF_{FAS} = \frac{107,3}{(Kp_{сыворотки} / Q)} \times 0,988^{(\text{возраст} - 40)}$$

(мл/мин/1,73 м²), если возраст > 40 лет.

где 107,3 – коэффициент, учитывающий среднюю ППТ и полученный математически для сохранения перехода между исследуемыми возрастными;

возраст – возраст (годы);

$Kp_{сыворотки}$ – концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4;

Q – значение медианы (среднее значение) концентрации креатинина в сыворотке, полученное для соответствующих половозрастных групп здорового населения (мг/дл); для того, чтобы перевести значения концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл, полученный результат в мкмоль/л необходимо разделить на 88,4.

Значения медиан концентрации креатинина в сыворотке *Q* для FAS-уравнения представлены в табл. 2 и были получены на основании исследования референсных интервалов креатинина в 2008 году [49].

Таким образом, в медицинской практике существуют различные уравнения расчета СКФ, однако большинство из них для получения результата используют значения концентрации креатинина в сыворотке пациента. Поэтому крайне необходимо, чтобы рутинные методы измерения креатинина, повседневно использующиеся в клинико-диагностической лаборатории (КДЛ), давали точные (правильные и прецизионные) результаты [52].

Рутинные методы определения креатинина

Впервые качественная реакция для определения креатинина была описана немецким профессором Максом Яффе в 1886 году [53]. В своем исследовании он показал, что креатинин взаимодействует с пикриновой кислотой в сильнощелочной среде (с так называемым щелочным пикратом) с последующим образованием красно-оранжевого хромогена. Однако он также отметил, что описанная реакция неспецифична, так как многие другие органические компоненты, такие как глюкоза, альбумин, пируват

и ацетоацетат, образуют с пикриновой кислотой тот же окрашенный комплекс. Впоследствии в 1916 году гарвардский профессор Отто Фолин адаптировал реакцию Яффе для клинического определения креатинина в сыворотке и моче, таким образом, закрепив её в медицинской практике [54, 55].

В следующие годы проводимые исследования специфичности данного метода показали, что интерферирующими веществами для реакции Яффе при определении креатинина в сыворотке являются, помимо упомянутых, билирубин, аскорбиновая кислота, кетокислоты, креатин, дофамин, эмбриональный гемоглобин, а также целый ряд антибиотиков – производных цефалоспоринов (цефпиром, цефокситин, цефалотин, цефазолин и др.) [56–63]. В итоге, при добавлении сыворотки к щелочному пикрату происходит образование окрашенного комплекса со всеми вышеперечисленными компонентами, включая креатинин, при этом каждое интерферирующее вещество вступает в реакцию в свое определенное время, вследствие чего их условно разделили на быстро- и медленно-реагирующие вещества [64–66].

Понимание кинетики процесса и переход лабораторной диагностики на автоматические биохимические анализаторы позволили в шестидесятых годах XX столетия разработать модификацию метода Яффе, основанную на регистрации приращения оптической плотности рабочей смеси (исследуемый образец и щелочной пикрат) за строго заданный промежуток времени, более или менее соответствующий вступлению креатинина в реакцию окрашивания, так называемый кинетический (псевдокинетический) метод Яффе [67]. Данный подход позволил минимизировать влияние интерферирующих веществ на реакцию, однако не устранил его полностью [56–66].

Вследствие этого многие производители наборов реагентов для определения креатинина кинетическим методом Яффе ввели искусственный поправочный коэффициент для устранения остаточного влияния интерферирующих веществ (кинетический метод Яффе с компенсацией) [68]. Величина поправочного коэффициента высчитывалась путем сравнения результатов определения креатинина кинетическим методом Яффе в серии анализов с результатами определения креатинина в той же серии референсным методом, которым с 1986 года признается масс-спектрометрия с изотопным разбавлением (Isotope Dilution Mass Spectrometry; IDMS) [69–71]. Таким образом, например, для кинетического метода Яффе фирмы «Roche Integra» величина поправочного коэффициента составила 18 мкмоль/л (0,204 мг/дл), а для «Roche/Hitachi cobas» – уже 26 мкмоль/л

Таблица 2 / Table 2

Значения медиан концентрации креатинина в сыворотке Q для FAS-уравнения согласно возрасту или росту [49–51]
Serum creatinine median values Q for the FAS equation in accordance with age and height

Возраст, годы	Рост ^a , см	Q ^b , мкмоль/л (мг/дл)
Мальчики и девочки		
1	75,0	23 (0,26)
2	87,0	26 (0,29)
3	95,5	27 (0,31)
4	102,5	30 (0,34)
5	110,0	34 (0,38)
6	116,7	36 (0,41)
7	123,5	39 (0,44)
8	129,5	41 (0,46)
9	135,0	43 (0,49)
10	140,0	45 (0,51)
11	146,0	47 (0,53)
12	152,5	50 (0,57)
13	159,0	52 (0,59)
14	165,0	54 (0,61)
Юноши		
15	172,0	64 (0,72)
16	176,0	69 (0,78)
17	178,0	72 (0,82)
18	179,0	75 (0,85)
19	180,0	78 (0,88)
Мужчины		
≥20	≥181,5	80 (0,90)
Девушки		
15	164,5	57 (0,64)
16	166,0	59 (0,67)
17	166,5	61 (0,69)
18	167,0	61 (0,69)
19	167,5	62 (0,70)
Женщины		
≥20	≥168,0	62 (0,70)

^a Рост представляет собой медиану роста у детей и подростков соответствующего возраста; ^b математическое представление взаимоотношений между величинами Q и возрастом или ростом у детей, подростков и молодых людей представлено в отдельном исследовании [51].

(0,294 мг/дл). Как видно из приведенного примера, величина поправочного коэффициента будет разниться от производителя к производителю, так как он является средним в серии измерений на конечной выборке из сывороток различных пациентов, проведенной на конкретном оборудовании с реагентами различной концентрации и чистоты.

Поэтому использование поправочного коэффициента должно быть осмотрительным и учитывать, что влияние интерферирующих веществ не будет одинаковым для всех исследуемых образцов, взятых от различных пациентов [72]. Это может привести к ошибкам в измерении концентрации креатинина и неверному расчету СКФ в ряде случаев, когда влияние интерферирующих

веществ сыворотки пациента значительно отличается от среднего поправочного коэффициента: детей до 1 года, пожилых лиц, беременных женщин, онкологических больных и пациентов с печеночной дисфункцией [63, 70].

Вместе с тем, использование результатов определения креатинина, полученных кинетическим методом Яффе без компенсации, может привести к серьезным ошибкам при расчете СКФ в диагностически важном диапазоне значений около 60 мл/мин/1,73 м². Положительный сдвиг для значений креатинина на 20 мкмоль/л (0,23 мг/дл) практически утраивает количество ложноположительных диагнозов у здоровых лиц, в связи с тем, что вклад ошибки определения креатинина в расчетное значение СКФ тем выше, чем ниже полученные значения креатинина [73].

Так или иначе, необходимо ясно понимать особенности и ограничения методов измерения креатинина, применяемых в ежедневной лабораторной практике. Следует знать, является ли применяемый метод измерения креатинина стандартизованным по IDMS и стараться использовать такие способы.

Альтернативным способом определения креатинина стали энзиматические методы, разработанные

в последующие годы для улучшения аналитической специфичности рутинных измерений креатинина, которой так и не смог добиться кинетический метод Яффе. Одним из первых в 1975 году стал метод определения креатинина посредством работы фермента креатинкиназы и измерения скорости окисления NADH (рис. 2) [74]. Затем в 1982 году был предложен другой энзиматический метод определения креатинина, использующий креатининдеиминазу (рис. 3) [75]. Но наиболее широкое распространение в лабораторной диагностике получил энзиматический метод, предложенный в 1985 году и основанный на работе креатиназы и саркозиноксидазы в сочетании с реакцией Триндера (рис. 4) [76].

Проведенные исследования показали, что данный энзиматический метод устойчив к влиянию практически всех эндогенных и экзогенных веществ, за исключением дофамина, способного занижать результаты определения креатинина [63, 70]. Вследствие этого энзиматический метод измерения креатинина на сегодняшний день является наиболее точным методом определения аналита. Он более удобен в работе, так как сразу предоставляет правильные результаты определения креатинина в сыворотке без необходимости применения

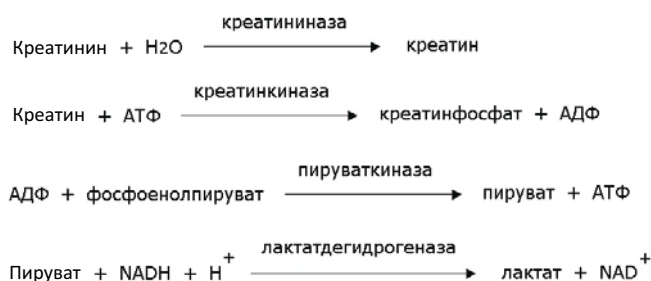


Рисунок 2. Схема связанных энзиматических реакций для количественного метода определения концентрации креатинина с ключевым ферментом креатинкиназой
Figure 2. Scheme of consecutive enzymatic reactions for a quantitative method for creatinine concentration measuring with a key enzyme creatine kinase

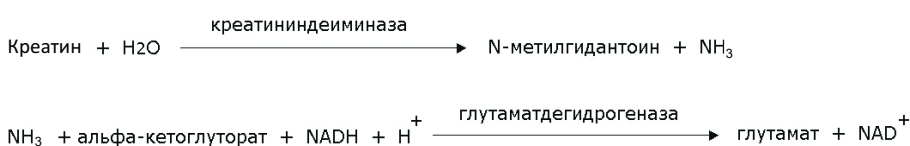


Рисунок 3. Схема связанных энзиматических реакций для количественного метода определения концентрации креатинина с ключевым ферментом креатининдеиминазой
Figure 3. Scheme of consecutive enzymatic reactions for a quantitative method for creatinine concentration measuring with a key enzyme creatinine deiminase



Рисунок 4. Схема связанных энзиматических реакций для количественного метода определения концентрации креатинина с ключевым ферментом креатиназой
Figure 4. Scheme of consecutive enzymatic reactions for a quantitative method for creatinine concentration measuring with a key enzyme creatinase

искусственного поправочного коэффициента и, таким образом – более надежные расчетные результаты СКФ [77]. Вместе с тем, он так же, как и кинетический метод Яффе, легко адаптируется под автоматические биохимические анализаторы.

Однако у энзиматического метода существует один-единственный недостаток, не позволяющий ему полностью вытеснить из медицинской практики кинетический метод Яффе – его стоимость. Так, примерная стоимость одного определения креатинина энзиматическим методом в 10 раз и более дороже, чем кинетическом методом И хотя стоимость одного определения креатинина энзиматическим методом выглядит умеренно, не стоит забывать, что это часто назначаемый анализ, и их суммарное количество для КДЛ крупных больниц может достигать до 200 000 анализов в год [77]. Таким образом, медицинские лаборатории могут оценить экономическое преимущество кинетического метода Яффе в случае, когда большинство анализов на креатинин будут проводиться данным методом.

Референсный метод измерения креатинина в сыворотке (и плазме) крови

Наилучшим на данный момент способом определения креатинина в сыворотке (и плазме) крови человека является гибридный метод, основанный на высокоэффективной жидкостной хроматографии, tandemной масс-спектрометрии и методе изотопного разбавления (ВЭЖХ/МС-МС/ИР), который является частным случаем референсного IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry – масс-спектрометрия с изотопным разбавлением) метода. Такой подход сочетает несложную и быструю процедуру пробоподготовки с высокой селективностью, точностью и воспроизводимостью результатов измерений и позволяет выполнять измерения содержания креатинина в сыворотке (и плазме) крови с неопределенностью, не превышающей 2,5 %.

Метод ВЭЖХ/МС-МС/ИР признан условно первичным и включен в международную базу Объединенного комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине – JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory medicine) в качестве референсного метода высшей точности [78].

В лаборатории химико-аналитического центра «Арбитраж» (ХАЦ «Арбитраж») ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» (ВНИИМ) метод ВЭЖХ/МС-МС/ИР успешно освоен и применяется, например, для измерения креатинина в замороженной нативной сыворотке крови человека.

Процедура измерений включает следующие последовательные операции:

- 1) размораживание и термостатирование образца;
- 2) взятие навески образца с точностью до 0,1 мг (проба);
- 3) внесение в пробу изотопно-меченого аналога креатинина (метил¹³С-креатинин) весовым методом;
- 4) денатурация белка органическим растворителем (ацетонитрил);
- 5) отделение образовавшегося осадка центрифугированием;
- 6) анализ супернатанта методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР в режиме мониторинга заданных реакций (MRM);
- 7) расчет массовой доли креатинина методом изотопного разбавления по ранее построенной градуировочной характеристике;
- 8) пересчет полученного результата в молярную концентрацию креатинина.

В качестве стандартного образца для градуировки оборудования был использован сертифицированный референтный материал SRM NIST 914a [79].

Результаты измерений ХАЦ «Арбитраж», полученные с помощью референсного метода, обладают метрологической прослеживаемостью к соответствующим единицам величин, что гарантирует их точность, а также обеспечивает сопоставимость и признание результатов измерений на международном уровне [80].

Компетентность ВНИИМ в части выполнения измерений маркеров клинической диагностики (креатинина, холестерина, глюкозы, мочевины и мочевой кислоты) в сыворотке (и плазме) крови подтверждена на международном уровне по результатам сличений, организованных под эгидой Международного бюро мер и весов – BIPM (Bureau International des Poids et Mesures) [81–83].

Сравнительный анализ измерений креатинина референсным, кинетическим и энзиматическим методами

Совместная работа ХАЦ «Арбитраж» ВНИИМ и НИИ Нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова была посвящена оценке правильности измерения креатинина в биологических жидкостях (сыворотка крови и моча) как кинетическим методом Яффе, так и энзиматическим методом с креатиназой и саркозиноксидазой с помощью наборов фирмы ООО «Абрис +».

Материалы и методы. В НИИ нефрологии ПСПбГМУ проводили определение креатинина в сыворотке и моче 12 пациентов, находящихся на лечении в клиниках ПСПбГМУ. От всех пациен-

тов, включенных в исследование, было получено информированное согласие. Образцы сыворотки крови и разовой (утренней) порции мочи центрифугировали при 15000 об./мин в течение 15 мин, затем образцы биологических жидкостей аликвотировали. В образцах проводили определение креатинина наборами ООО «Абрис +»: кинетическим методом Яффе, энзиматическим методом с креатиназой и саркозиноксидазой. Контрольные образцы, предоставленные ООО «Абрис +», были проанализированы ХАЦ «Арбитраж» ВНИИМ методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР, кинетическим методом Яффе, энзиматическим методом с креатиназой и саркозиноксидазой (ООО «Абрис +»).

Результаты исследования химического состава реагентов, входящих в набор для определения креатинина кинетическим методом Яффе, показали, что правильность результатов определения креатинина зависит от значения pH, получаемого из реагентов набора щелочного пикрата. Так, при использовании в анализе искусственных контрольных сывороток оптимальными значениями pH среды являются значения в довольно узком диапазоне: 13,20–13,46. При таких значениях выявление креатинина является максимальным, вне данного диапазона оно быстро снижается. Для нативной человеческой сыворотки оптимальными значениями pH являются значения 13,10–13,34: в данном диапазоне влияние интерферирующих веществ в сыворотке остается минимальным (рис. 5).

В связи с этим производитель биохимических наборов, основанных на кинетическом методе Яффе, должен обеспечить оптимальное для выявления креатинина значение pH готового щелочного пикрата в

диапазоне значений 13,2–13,4, а также стабильность данных значений при эксплуатации реагента при работе на автоматических биохимических анализаторах в течение достаточно длительного времени.

Сравнение результатов определения креатинина кинетическим методом Яффе с результатами метода ВЭЖХ/МС-МС/ИР, выявило все описанные ранее недостатки аналитической специфичности данного способа (рис. 6).

Положительное смещение (41,862 мкмоль/л) из полученного уравнения регрессионного анализа обозначает разницу в аналитической специфичности между двумя методами и показывает, что при использовании набора реагентов для определения креатинина кинетическим методом Яффе будут выявляться завышенные результаты концентрации аналита в связи с влиянием интерферирующих веществ в сыворотке. Средний поправочный коэффициент для такого набора реагентов составит 42 мкмоль/л (0,475 мг/дл).

Сравнительный анализ результатов определения креатинина энзиматическим методом и методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР, как и предполагалось, не выявил существенных различий между данными методами (рис. 7).

Анализ выявления креатинина в сыворотке и моче пациентов с заболеваниями почек кинетическим методом Яффе и энзиматическим методом показал, что завышение выявления креатинина присутствует только в сыворотке, в отличие от образцов мочи, где выявление креатинина совпадало между методами (рис. 8).

Также в образцах сыворотки и мочи была определена наборами концентрация креатинина энзиматическим методом. В данном

наборе значения креатинина в калибраторе для сыворотки сопоставимы со значением креатинина в стандартном эталонном образце (SRM 967) NIST IDMS, а значение креатинина в калибраторе для мочи – со значением, полученным методом NIST SRM 3667. Статистический анализ показал хорошую корреляцию результатов, полученных наборами двух производителей: сыворотка «Абрис +» энзиматический / Beckman Coulter: $r=0,97$, $p<0,001$, «Абрис +» кинетика/ Beckman Coulter: $r=0,95$,

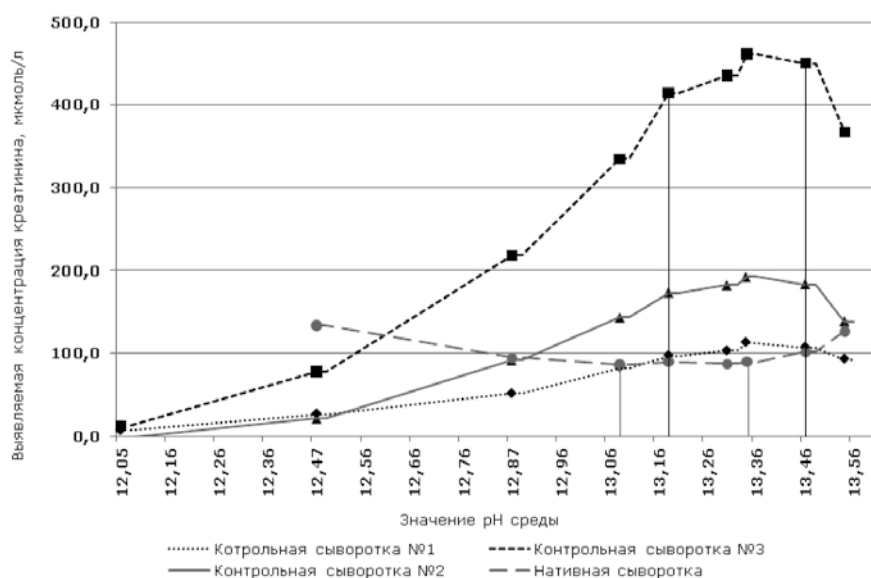


Рисунок 5. Зависимость выявления креатинина от значения pH щелочного пикрата
Figure 5. The dependence of the detection of creatinine on the pH value of alkaline picrate

$p < 0,001$. Для мочи: «Абрис +» энзиматический / Beckman Coulter: $r = 0,96$, $p < 0,001$; «Абрис +» кинетика / Beckman Coulter: $r = 0,98$, $p < 0,00$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартизация в лабораторной медицине означает, что калибровка всех измерительных процедур (всех методов, которыми можно проводить измерение) согласуется с результатом, полученным референсным методом. Следовательно, результаты измерения концентрации биомаркера у пациента должны быть сопоставимы между собой, вне зависимости от метода измерения (производителя тест-систем). Большинство интернациональных

производителей реагентов для клинической химии выпускают наборы для определения креатинина с прослеживаемостью к соответствующим международным справочным материалам и референсному методу измерения (RMP). Однако реагенты и калибраторы многих местных (региональных) производителей не имеют стандартизированной калибровки, и результаты измерения креатинина остаются зависимыми от набора, используемого лабораторией. Недавно проведенное международное исследование колледжа американских патологов (CAP) по оценке качества измерения 79 наборов для определения креатинина показало, что более половины рассмотренных наборов не имеют

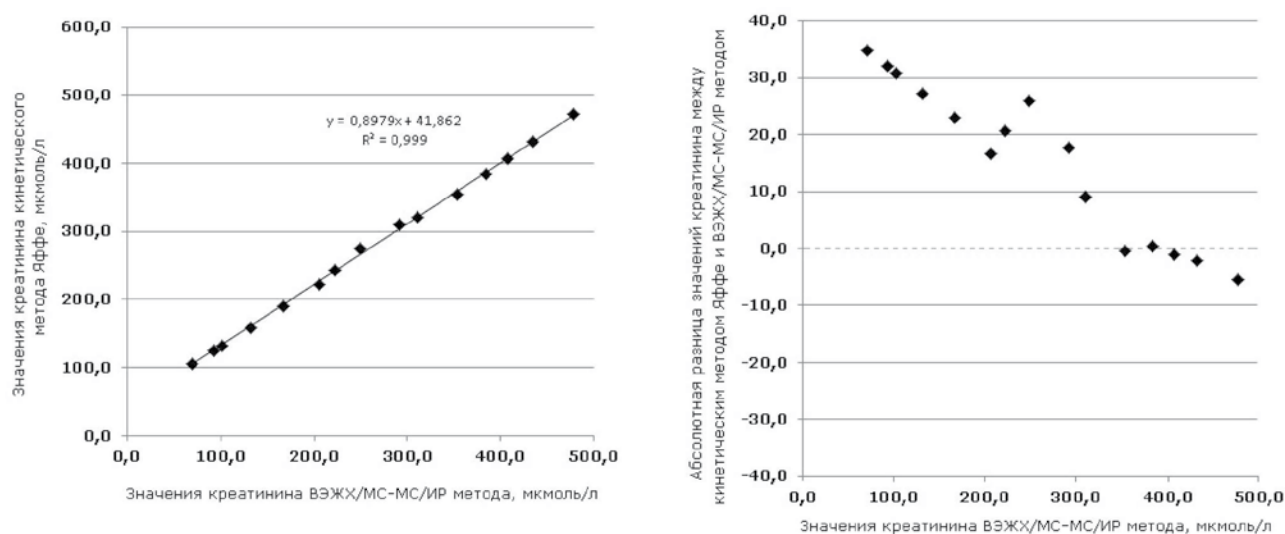


Рисунок 6. Регрессионный анализ и сравнение смещения результатов определения креатинина в сыворотке между кинетическим методом Яффе и ВЭЖХ/МС-МС/ИР методом

Figure 6. Regression analysis and shift comparison in the results of the determination of serum creatinine between the Jaffe kinetic method and HPLC/MS-MS/IL method

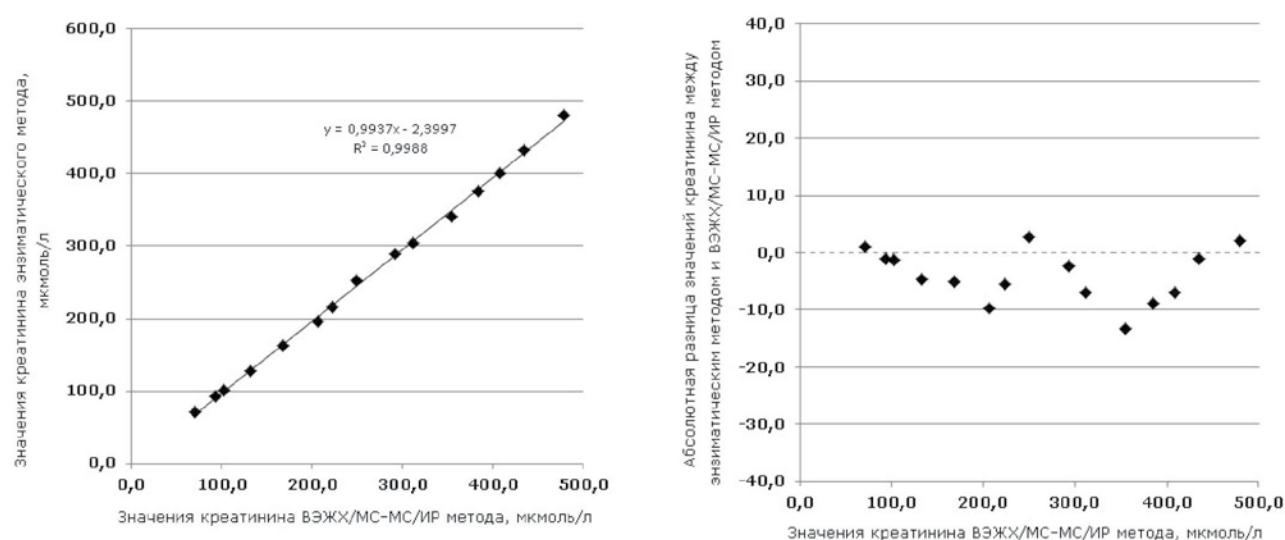


Рисунок 7. Регрессионный анализ и сравнение смещения результатов определения креатинина в сыворотке между энзиматическим методом и ВЭЖХ/МС-МС/ИР методом

Figure 7. Regression analysis and shift comparison in the results of the determination of serum creatinine between the enzymatic method and HPLC/MS-MS/IL method

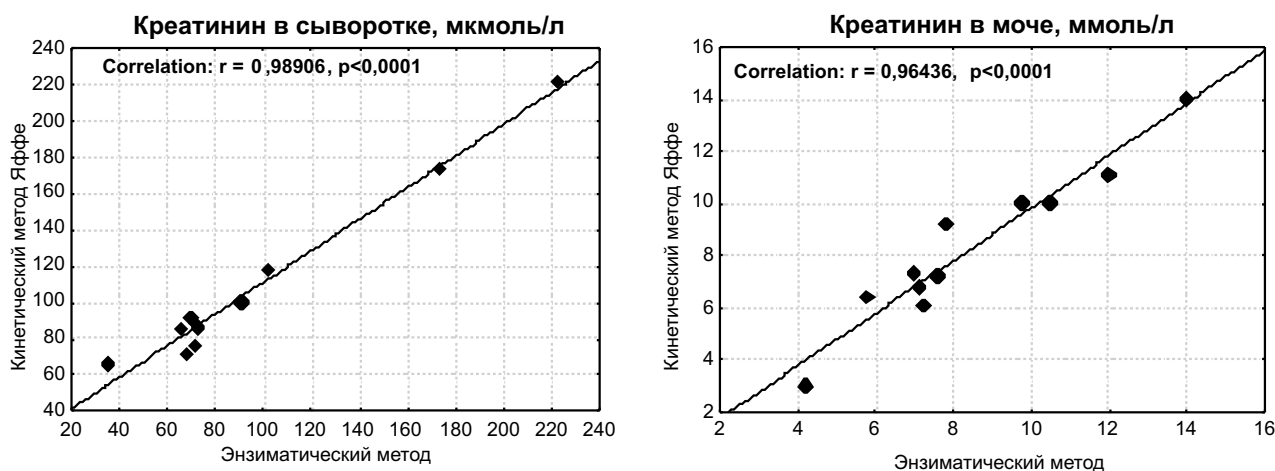


Рисунок 8. Регрессионный анализ результатов определения креатинина в сыворотке и моче между кинетическим методом Яффе и энзиматическим методом

Figure 8. Regression analysis of serum and urine creatinine results between the Jaffe kinetic method and the enzymatic method

достаточной информации для оценки прослеживаемости измерения, или прослеживаемость не может быть оценена из-за использования несоответствующих калибраторов [84]. С 2010 года широко доступен сертифицированный контрольный материал для цистатина С (ERM DA471/IFCC), и в настоящее время производители диагностических тест-систем разрабатывают стандартизированные наборы для измерения маркера.

Оценка измерения концентрации креатинина наборами различных производителей относительно RMS IDMS показала смещение результатов от 0 (для наборов Roche) до +30 %. Для большинства производителей смещение лежало в диапазоне от +16 % до +20 %. Эта изменчивость измерения креатинина вносит систематическую ошибку в рСКФ, а следовательно, в диагностику и классификацию ХБП. Исследование, проведенное KDIGO, в котором приняли участие профессиональные лабораторные организации, производители диагностических тест-систем, метрологические институты, клинические нефрологи и частные лаборатории, показало, что для расчета СКФ наиболее точным является уравнение СКД-EPI с учетом концентрации креатинина и цистатина С. Согласно международным рекомендациям, для обеспечения стандартизации измерений необходимо выбирать диагностические наборы на основе информации о наличии соответствия результатов измерения данной тест-системой и референсным методом, которые должны быть предоставлены производителем диагностических наборов для клинических лабораторных исследований [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в широкой клинической практике методы оценки расчетной величины ско-

рости клубочковой фильтрации, основанные на измерении концентрации креатинина в сыворотке крови, не имеют альтернативы.

Оптимальным методом определения рСКФ сейчас следует признать способ СКД-EPI, основанный как на уровне сывороточного креатинина, так и на уровне креатинина и цистатина С. Перспективы сравнительно недавно появившихся подходов (BIS или FAS) нуждаются в дальнейшей оценке.

Адекватность оценки скорости клубочковой фильтрации очень существенно зависит от точности измерения концентрации креатинина в сыворотке крови, а точность, в свою очередь, во многом определяется используемым аналитическим методом установления уровня креатинина.

Энзиматический метод характеризуется лучшей аналитической специфичностью по сравнению с кинетическим методом Яффе, позволяя получать более надежные результаты определения креатинина (и впоследствии более точные расчетные результаты СКФ) в диапазоне концентраций до 300 мкмоль/л, т. е. у всех здоровых лиц и пациентов с 1–4 степенью ХБП. К сожалению, высокая стоимость выполнения измерений энзиматическим методом не позволяет использовать его для всех рутинных определений креатинина в рамках КДЛ.

При определении высоких концентраций креатинина – в диапазоне 300–500 мкмоль/л результаты измерений энзиматическим методом и методом Яффе хорошо согласуются между собой и с референсными значениями, полученными методом ВЭЖХ/МС-МС/ИР. Расхождение результатов измерений не превышает расширенной неопределенности референсного значения – 2,5 %.

Производители наборов реагентов для *in vitro* диагностики должны принимать во внимание современные требования к точности и прослеживаемости

результатов измерений клинических маркеров, обеспечивать соответствие своей продукции международно принятым нормам и стремиться к производству наборов реагентов для определения креатинина кинетическим методом Яффе с компенсацией.

Врачу особенно важно ясно понимать особенности и ограничения методов измерения креатинина, применяемых в ежедневной лабораторной практике. Необходимо знать, является ли применяемый метод измерения креатинина стандартизованным по IDMS, и стараться использовать такие способы.

Специалист, выполняющий анализ, должен иметь возможность выбрать более точный и надежный метод определения креатинина в случае, если полученный результат выглядит сомнительным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G. Disparities in chronic kidney disease prevalence among males and females in 195 countries: analysis of the Global Burden of Disease Study 2016. *Nephron* 2018;139(4):313–318. doi: 10.1159/000489897
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
3. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;385(9963):117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
4. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:S6–308
5. Nosek T. *Essentials of human physiology. Glomerular filtration rate*. Gold Standard Multimedia Incorporated. 1998; Section 7, ch 4, p11
6. Perrone RD, Steinmen TI, Beck GJ et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ^{125}I -iothalamate, ^{169}Yb -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1990;16:224–235
7. Levey AS, Greene T, Schluchter MD et al. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1159–1171
8. Israelit AH, Long DL, White UG, Hall AR. Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of ^{125}I -sodium iothalamate. *Kidney Int* 1973;4:345–349
9. Van Slyke D, Dole V. The Significance of the urea clearance. *J Clin Pathol* 1949;2(4):273–274
10. Rehberg PB. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926;20(3):447–460
11. Тареев ЕМ, Ратнер НА. Клиническая ценность креатининовой пробы Реберга. *Тер архив* 1935;(4):684–687
Tareev EM, Ratner NA. The clinical value of a Reberg creatinine test. *Ter Arkhiv* 1935;(4):684–687 (In Russ.)
12. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine* 1916;17(6):863–871
13. Verbräecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism – clinical and experimental* 2006;55(4):515–524. doi: 10.1016/j.metabol.2005.11.004
14. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098
15. Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel pharmacokinetics, threshold models, and dosing strategies. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(14):2803–2804. doi: 10.1200/JCO.2003.99.038
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S246
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41
18. Shemesh O, Golbety H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830–838
19. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38(10):1933–1953
20. Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function – glomerular function. *N Engl J Med* 1971;285(7):385–389
21. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):672–679. doi: 10.1681/ASN.2008070669
22. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009;13(3):9–18
Smirnov AV, Kayukov IG, Degtereva OA et al. Problems of diagnostic and stratification of severity of acute kidney injury. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(3):9–18 (In Russ.)
23. Schaeffner E. Determining the glomerular filtration rate – an overview. *J Ren Nutr* 2017;27(6):375–380. doi: 10.1053/j.jrn.2017.07.005
24. Alaini A, Malhotra D, Rondon-Berrios H et al. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate. *World J Methodol* 2017;7(3):73–92. doi: 10.5662/wjm.v7.i3.73
25. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron* 2017;136:302–308. doi: 10.1159/000469669
26. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications for estimating equations for GFR. *Ann Intern Med* 2004;141:959–961
27. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62(3):249–256
28. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470
29. Poggio ED, Wang X, Greene T et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459–466. doi: 10.1681/ASN.2004060447
30. Poggio ED, Nef PC, Wang X et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:242–252. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.04.023
31. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144
32. Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73m². *Am J Kidney Dis* 2010;56:486–495. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026
33. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612
34. Matsushita K, Selvin E, Bash LD et al. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American*

- Journal of Kidney Diseases* 2010;55(4):648–659. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.016
35. Grubb AO. Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63–99
 36. Laterza O, Price C, Scott M. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699–707
 37. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40(5-6): 383–391. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026
 38. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(2):221–226. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487
 39. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis* 2008;51(3):395–406. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.018
 40. Beetham KS, Howden EJ, Isbel NM, Coombes JS. Agreement between cystatin-C and creatinine based eGFR estimates after a 12-month exercise intervention in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018;19:366. doi: 10.1186/s12882-018-1146-4
 41. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* 2011;58:682–684. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.05.019
 42. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3593–3596. doi: 10.1093/ndt/gfp431
 43. Agati VD, Chagnac A, de Vries AP et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(8):453–471. doi: 10.1038/nrneph.2016.75
 44. Von Scholten BJ, Persson F, Svane MS et al. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrol* 2017;18(1):52. doi: 10.1186/s12882-017-0474-0
 45. The National Kidney Foundation [сайт]: GFR Calculator. 2019. URL: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (дата обращения 08.05.2019)
 46. Саганова ЕС, Галкина ОВ, Левыкина ЕН. Экскретируемая фракция магния в диагностике гломерулосклероза. *Ремедиум Приволжье* 2017;8(158):24
 - Saganova ES, Galkina OV, Levykina EN. Magnesium fraction excretion in the diagnosis of glomerulosclerosis. *Remedium Privolzh'ye* 2017;8(158):24 (In Russ.)
 47. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012;157(7):471–481. doi: 10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003
 48. Pottel H, Hoste L, Dubourg L et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(5):798–806. doi: 10.1093/ndt/gfv454
 49. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 2008;396:49–55. doi: 10.1016/j.cca.2008.06.017
 50. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:973–979. doi: 10.1007/s00467-011-2081-9
 51. Hoste L, Dubourg L, Selistre L et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1082–1091. doi: 10.1093/ndt/gft277
 52. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения
 - GOST R ISO 5725-1-2002. Accuracy (accuracy and precision) of measurement methods and results. Part 1. The main provisions and definitions (In Russ.)
 53. Jaffe M. Über den niederschlag welchen pikrinsaure in normalem harn erzeugt und ueber eine neue reaction des kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886;10:391–400
 54. Shaffer P. *Otto Folin (1867–1934)*. Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences. 1952;27:47–82
 55. Folin O. *Lab Manual of Biological Chemistry*. D. Appleton and Co, New York, 1916; 171–173
 56. Osberg IM, Hammond KB. A solution to the problem of bilirubin interference with the kinetic Jaffe' method for serum creatinine. *Clin Chem* 1978;24:1196–1197
 57. Gerard SK, Khayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients: a prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol* 1985;84:659–664
 58. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 4th ed. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry Press, 1995;3:190–208
 59. Kulkarni S, Wilson AP, Gruneberg RN et al. Interference of cefpirome with the measurement of plasma creatinine. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:617–619
 60. Guix P, Parera M, Fuentespina E et al. Study of the interference of haemolysis in the determination of creatinine in the Technicon DAX-72 (Bayer). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:115–116
 61. Siest G, Appel W, Blijenberg GB et al. Drug interference in clinical chemistry: studies on ascorbic acid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978;16:103–110
 62. Mali B, Nicholas PC. Jaffe's reaction for creatinine: kinetic study and spectrophotometric characteristics of the product of the reactions of creatinine, acetoacetate and creatinine and acetoacetate with alkaline picrate. *Biochem Soc Trans* 1988;16:549–550
 63. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. *Clin Biochem* 2006;27:173–184
 64. Cook JG. Factors influencing the assay of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1975;12:219–232
 65. Bowers LD, Wong ET. Kinetic serum creatinine assays. II. A critical evaluation and review. *Clin Chem* 1980;26:555–561
 66. Pardue HL, Bacon BL, Groeger Nevius M, Skoug JW. Kinetic study of the Jaffe reaction for quantifying creatinine in serum: 1. Alkalinity controlled with NaOH. *Clin Chem* 1987;33:278–285
 67. Chasson AL, Grady HJ, Stanley MA. Determination of creatinine by means of automatic analysis. *Am J Clin Pathol* 1961;35:83–88
 68. Boot S, LaRoche N, Legg EF. Elimination of bilirubin interference in creatinine assays by routine techniques: comparisons with a high performance liquid chromatography method. *Ann Clin Biochem* 1994;31:262–266
 69. Welch MJ, Cohen A, Hertz HS et al. Determination of serum creatinine by isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method. *Anal Chem* 1986;58:1681–1685
 70. Lawson N, Lang T, Broughton A et al. Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 2002;39:599–602. doi: 10.1177/000456320203900609
 71. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ et al. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005;42:11–18. doi: 10.1258/0004563053026899
 72. Khatami Z, Dey D, Handley G et al. In the name of traceability. Author's reply. *Ann Clin Biochem* 2005;42:162–163
 73. Klee GG, Schryver PG, Saenger AK, Larson TS. Effects of analytic variations in creatinine measurements on the classification of renal disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Clin Chem Lab Med* 2007;45:737–741. doi: 10.1515/CCLM.2007.168
 74. Moss GA, Bondar RL, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 1975;21:1422–1426
 75. Tanganelli E, Prencipe L, Bassi D et al. Enzymatic assay of creatinine in serum and urine with creatinine iminohydrolase and glutamate dehydrogenase. *Clin Chem* 1982;28:1461–1464
 76. Boyne P, Robinson BA, Murphy P, McKay M. Enzymatic correction of interference in the kinetic Jaffe reaction for determining creatinine in plasma. *Clin Chem* 1985;31:1564–1565

77. Schmidt RL, Straseski JA, Raphael KL et al. A risk assessment of the Jaffe vs enzymatic method for creatinine measurement in an outpatient population. *PLoS one*. 2015; 10(11):e0143205. doi: 10.1371/journal.pone.0143205

78. Bureau International des Poids et Mesures [сайт]: Joint Committee for Traceability in Laboratory medicine Database. 2019. URL: https://www.bipm.org/jctlm/fillFormulaire.do?nice_border=1 (дата обращения 08.05.2019)

79. National Institute of Standards and Technology [электронный ресурс]: Standards Reference Materials. 2019. URL: <https://www.bipm.org/srmors/certificates/914A.pdf> (дата обращения 08.05.2019)

80. Convention CIPM MRA, 14.10.1999. Mutual recognition of national measurement standards and of calibration and measurement certificates issued by national metrology institutes (In Russ.)

81. Bureau International des Poids et Mesures [электронный ресурс]: Determination of Glucose in Human Serum and Determination of Creatinine in Human Serum. Final Report April 2018. URL: https://www.bipm.org/utis/common/pdf/final_reports/QM/K11/CCQM-K11.2_and_12.2.pdf (дата обращения 08.05.2019)

82. Bureau International des Poids et Mesures [электронный ресурс]: Determination of Total Cholesterol in Human Serum. Final Report. April 2018. URL: https://www.bipm.org/utis/common/pdf/final_reports/QM/K6/CCQM-K6.2.pdf (дата обращения 08.05.2019)

83. Bureau International des Poids et Mesures [электронный ресурс]: High Polarity Analytes in Biological Matrix: Determination of Urea and Uric Acid in Human Serum. Final Report. July 2018. URL: https://www.bipm.org/utis/common/pdf/final_reports/QM/K109/CCQM-K109.pdf (дата обращения 08.05.2019)

84. Biljak VR, Honovič L, Matica J et al. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochem Med* 2017; 27(1): 153–176

85. W. Greg Miller and Graham R. D. Jones. Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25(1): 7–13

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

Сведения об авторах:

Проф. Каюков Иван Глебович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра. Тел.: 8(981)8153949; 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. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: 8(812)3386901; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Тимшина Евгения Ивановна, биохимик-технолог
196006, Санкт-Петербург, ул. Цветочная, д. 16, лит. М, 2-й этаж. Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «АБРИС+», ООО «НПФ «АБРИС+». Тел.: 8(921)4019054; E-mail: eugenia.timshina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0634-267X

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт

нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: 8(812)3386901; E-mail: zubina@list.ru ORCID: 0000-0001-8491-7016

Михеева Алена Юрьевна, канд. хим. наук
190005, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19. Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, Научно-исследовательский отдел государственных эталонов в области органического и неорганического анализа, ведущий научный сотрудник. Тел.: 8(911)2507022; E-mail: may@b10.vniim.ru. ORCID: 0000-0003-1032-5653

Бердичевский Григорий Михайлович
190005, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 19. Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева, Научно-исследовательский отдел государственных эталонов в области органического и неорганического анализа, инженер 2-й категории. Тел.: 8(812)-2517601; E-mail: bgm@b10.vniim.ru ORCID: 0000-0002-2152-9881

About the authors:

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, Leo Tolstoy st. 17, build 54, First Pavlov State Medical University, Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Phone: 8(981)8153949; E-mail: kvaka55@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0793-5629

Olga V. Galkina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, Leo Tolstoy st. 17, build 54, First Pavlov State Medical University, Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: 8(812)3386901; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Eugenia I. Timshina, Biochemistry technologist
Affiliations: 196006, Russia, Tsvetochная st. 16, Limited Liability Company «Scientific and Production Firm «ABRIS+». Phone: 8(921)4019054; E-mail: eugenia.timshina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0634-267X

Irina M. Zubina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, Leo Tolstoy st. 17, build 54, First Pavlov State Medical University, Institute of Nephrology Scientific and Clinical Research Center Laboratory of Biochemical Homeostasis Phone: 8(812)3386901; E-mail: zubina@list.ru ORCID: 0000-0001-8491-7016

Alena U. Miheeva, PhD in Chemistry, Leading researcher
Affiliations: 196006, Russia, Moskovsky pr. 19, The D.I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, Research department of state standards in the field of organic and inorganic analysis. Phone: 8(911)2507022; E-mail: may@b10.vniim.ru. ORCID: 0000-0003-1032-5653

Grigory M. Berdichevsky, Engineer 2nd category
Affiliations: 196006, Russia, Moskovsky pr. 19, The D.I. Mendeleev All-Russian Institute for Metrology, Research department of state standards in the field of organic and inorganic analysis. Phone: 8(812)2517601; E-mail: bgm@b10.vniim.ru, ORCID: 0000-0002-2152-9881

Поступила в редакцию: 07.06.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 07.06.2019

Accepted for publication: 20.05.2020

© Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, Р.В. Акмалова, 2020
УДК 616.12-089-06 : 616.61-001-036.11

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45

Ю.С. Полушин, Д.В. Соколов, Н.С. Молчан, Р.В. Акмалова*

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

Научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка роли связанных с искусственным кровообращением (ИК) факторов в возникновении дисфункции почек в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Моноцентровое наблюдательное исследование среди пациентов (n=97), подвергшихся плановому кардиохирургическому вмешательству на открытом сердце (шунтирование коронарных артерий – 50,44 %, протезирование аортального клапана – 31,04 %, протезирование митрального клапана – 12,61 %) с использованием ИК. Критерии включения: возраст пациентов – старше 18 лет, кардиохирургические вмешательства с использованием ИК длительностью от до 95 мин (коронарное шунтирование, протезирование клапанов), отсутствие признаков терминальной почечной недостаточности. С помощью непараметрического корреляционного анализа оценивали влияние на развитие острого повреждения почек (ОПП) следующих факторов: продолжительности ИК и аноксии, уровней среднего артериального давления (САД), сердечного индекса (СИ), объемной скорости кровотока (ОСК), показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода. Диагноз ОПП ставили на основании классификации KDIGO, исследуемые параметры фиксировали исходно (накануне операции), через 15 мин после начала общей анестезии, на 30-й минуте после начала искусственного кровообращения и через 15 мин после завершения общей анестезии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота ОПП через 24 ч после операции составила 56,3 % (58 случаев): в том числе 1-й стадии у 37 (35,9 %), 2-й стадии – у 17 (16,5 %), 3-й стадии – у 4 (3,9 %) пациентов. На 48-й час послеоперационного периода в ряде случаев признаки ОПП регрессировали, и наличие его констатировали уже всего у 26 человек (25,2 %), в том числе 1-й стадии – у 18 (17,5 %), 2-й стадии – у 5 (4,8 %), 3-й стадии – у 3 (2,9 %). При оценке значимости факторов риска развития ОПП достоверная связь факта дисфункции почек выявлена с анемией, особенно со снижением уровня гемоглобина менее 90 г/л и гематокрита менее 25 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дилуционная анемия ниже «пороговых» значений гемоглобина и гематокрита на этапе ИК влияет на развитие острого повреждения почек у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам.

Ключевые слова: кардиохирургия, острое повреждение почек, искусственное кровообращение, гемодилюция, гипоперфузия, доставка кислорода, потребление кислорода, экстракция кислорода

Yu.S. Polushin, D.V. Sokolov, N.S. Molchan, R.V. Akmalova*

EFFECT OF CARDIOPULMONARY BYPASS ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER OPEN- HEART SURGERY

Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis of the First Pavlov Saint- Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM. Assessment of factors associated with cardiopulmonary bypass (CPB) in acute renal dysfunction in patients in the early postoperative period after cardiac surgery. **PATIENTS AND METHODS.** Monocentric observational study in patients (n = 97) who underwent elective open-heart cardiac surgery (coronary artery bypass grafting -50.44 %, aortic valve prosthetics – 31.04 %, mitral valve prosthetics – 12.61 %) using cardiopulmonary bypass. Inclusion criteria: the study included patients not younger than 18 years old, undergoing cardiac surgery with CPB lasting up to 95 minutes (coronary bypass surgery, valve replacement), without signs of end-stage renal disease. Using nonparametric correlation analysis, we evaluated the effect on the development of acute kidney injury (AKI) of the following extracorporeal circulation factors: duration of CPB, aortic cross-clamp, mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI), perfusion flow rate (PFR), transport, consumption, and oxygen extraction variables. The diagnosis of AKI was made on the basis of the KDIGO classification, the studied parameters were recorded initially (before the operation), 15 minutes after the start of general anesthesia, 30 minutes after the start of cardiopulmonary bypass and 15 minutes after the end of general anesthesia. **RESULTS.** The frequency of AKI in 24 hours after surgery

*Соколов Д.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(911)719-33-33; e-mail: sokolovdv82@gmail.com

*Sokolov D.V. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care. Phone: +7(911)719-33-33; E-mail: sokolovdv82@gmail.com

was 56.3 % (58 cases): including stage 1 in 37 (35.9 %), stage 2 in 17 (16.5 %) , stage 3 – in 4 (3.9 %) patients. In the 48th hour of the postoperative period, signs of AKI regressed and were presented in only 26 people (25.2 %), including the stage 1 in 18 (17.5 %), the stage 2 – in 5 (4.8 %), stage 3 – in 3 (2.9 %). Among the risk factors for AKI in cardiac surgery with CPB, the main effect of the anemia was revealed, especially a decrease in hemoglobin levels of less than 90 g / l and hematocrit of less than 25 %. **CONCLUSION.** Hemodilution below the "threshold" values of hemoglobin and hematocrit during the CPB provoke acute kidney injury in patients undergoing open-heart surgery.

Keywords: cardiac surgery, acute kidney injury, cardiopulmonary bypass, hemodilution, hypoperfusion, oxygen delivery, oxygen consumption, oxygen extraction

Для цитирования: Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Молчан Н.С., Акмалова Р.В. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце. Нефрология 2020;24(4):37-45. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45

For citation: Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S., Akmalova R.V. Effect of cardiopulmonary bypass on the development of acute kidney injury after open- heart surgery. Nephrology 2020;24(4):37-45 (In Russ.) doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-37-45

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире проводятся более 2 миллионов кардиохирургических операций, которые нередко (от 5 до 42 %) осложняются развитием острого повреждения почек (ОПП) [1, 2]. ОПП, связанное с оперативным вмешательством на открытом сердце, является вторым по частоте после сепсис-ассоциированной почечной дисфункции [3]. Оно сопряжено с высокой вероятностью осложнений и смертности, увеличением продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ и, в целом, в лечебном учреждении, а также ростом затрат на лечение [4]. Риск смерти у таких больных остается повышенным в течение 10 лет после эпизода ОПП даже при полном восстановлении функции почек [2].

Этиология ОПП неоднозначна. Гипоперфузия почек – часто встречаемое явление при кардиохирургических операциях. Она может быть следствием воздействия комплекса факторов общей анестезии и искусственного кровообращения (ИК) [5–7]. В послеоперационном периоде триггером острой дисфункции почек также часто является сниженный сердечный выброс (СВ) [8, 9]. Длительная ишемия на фоне гипоперфузии, в конечном итоге, приводит к некрозу тубулярного эпителия и острой тубулярной дисфункции [10–12]. Внутрисосудистый гемолиз во время ИК сопровождается повышением уровня свободного гемоглобина [13], который также оказывает значительное влияние на повреждение тубулярного эпителия посредством повышения связывания оксида азота, основного микроциркуляторного вазодилатирующего агента, что ухудшает перфузию почек вследствие усиленной вазоконстрикции [14]. Определенную роль в развитии кардиохирургического ОПП играет и увеличение при гемолизе концентрации в крови свободного железа, которое нарушает клеточную пролиферацию и запускает перекисное окисление липидов и белков [15]. Однако, несмотря на большое число исследований, генез послеоперацион-

ной почечной дисфункции по-прежнему является предметом дискуссий. Идентификация причин риска ее развития – важный фактор для выработки превентивных мер по снижению вероятности появления/усугубления острой дисфункции почек.

Цель исследования: оценить роль ряда связанных с искусственным кровообращением факторов в возникновении дисфункции почек в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Первоначально в исследование включено 97 пациентов, оперированных на сердце в плановом порядке с использованием ИК. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Трое пациентов после операции умерли в течение первых 2 сут из-за осложнений, связанных с оперативным вмешательством. В связи с этим при оценке влияния избранных нами факторов на развитие ОПП в послеоперационном периоде информация о них при анализе была из базы данных исключена.

В качестве ключевого признака для включения пациентов в исследование выбрана продолжительность оперативного вмешательства, а также периодов искусственного кровообращения (ИК) и аноксии. Продолжительность операции должна была составлять не менее 90 и не более 180 мин, экстракорпорального кровообращения – 60–95 мин, пережатия аорты – 35–90 мин.

Все пациенты оперированы в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2017 году. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Факт наличия или усугубления дисфункции почек оценивали до операции, к исходу 24-го и 48-го часа после операции согласно стадиям

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-демографические показатели
обследуемой группы (n=97)****Demographics and clinical characteristics
of the group (n=97)**

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,7±8,33
Пол мужской, %	60,1
Пол женский, %	39,9
Средняя площадь поверхности тела, м ²	1,8±0,03
Стадии ХБП 1/2/3/4, %	37,1/47,4/13,4/2,1
Креатинин, ммоль/л	0,104±0,039
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	80±22,6
Систолическое АД, мм рт. ст.	144±31
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79±8
Среднее АД, мм. рт. ст.	66±26
Аортокоронарное шунтирование, %	50,44
Протезирование аортального клапана, %	31,04
Протезирование митрального клапана, %	12,61
Среднее время ИК, мин	142±28
Среднее время пережатия аорты, мин	76±14

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АД – артериальное давление; ИК – искусственное кровообращение.

острого повреждения почек KDIGO (по уровню повышения креатинина в сыворотке крови).

Перед оперативным вмешательством всем пациентам выполняли суточный мониторинг гемодинамики аппаратом Meditech ABPM-05 (Meditech Ltd., Hungary) для определения исходного среднего артериального давления (САД).

Методика анестезии при всех операциях была идентичной. При ее индукции в/в вводили растворы тиопентала-натрия (5–7 мг/кг), ардуана (0,08 мг/кг) и фентанила (0,004 мг/кг), контролируя биспектральный индекс для оценки глубины засыпания (BIS-монитор). После интубации трахеи начинали управляемую по объему принудительную искусственную вентиляцию легких с дыхательным объемом 6–8 мл/кг, частотой дыхательных движений 9–12 дых./мин, потоком газовой смеси 1 л/мин с парциальной долей кислорода в дыхательной смеси (FiO₂) 50%. Инициировали ингаляционное введение севофлурана (3–4 объемных %) до достижения 1 МАК (минимальной альвеолярной концентрации) анестетика.

Во время искусственного кровообращения газообмен обеспечивали с помощью оксигенатора, контролируя газовый состав крови и парциальное давление СО₂ в выдыхаемом воздухе. После выхода на расчетную производительность насоса аппарата искусственного кровообращения эндотрахеальное введение анестетика прекращали и переходили на подачу его непосредственно в оксигенатор через

испаритель, встроенный в линию подачи газовой смеси. Доза севофлурана составляла 1,5–3 объемных % (0,5–0,75 МАК). После выполнения основного этапа операции обратное переключение на эндотрахеальный путь введения производили при снижении расчетной производительности основного насоса менее 50% от расчетной. При этом возвращались к доперфузионной дозе препарата.

Методика искусственного кровообращения и кардиоплегии также во всех случаях была сходной. ИК всегда проводили аппаратом Maquet Jostra одной и той же бригадой. Основным этапом операции выполняли при достижении умеренной гипотермии от 32 до 34 °С. Поток крови в течении ИК поддерживали на уровне 2,4 л×мин⁻¹×м² при нормотермии с максимальным снижением не более чем до 2 л×мин⁻¹×м² при гипотермии.

Кислотно-основное состояние пациента и газовый состав крови оценивали с помощью газового анализатора IL-813 (Instrumentation Laboratories Inc., Lexington, MA). Все измерения производили с поправкой на фактическую температуру тела пациента.

Для оценки выбраны следующие факторы, способные негативно повлиять на функцию почек: а) продолжительность периода аноксии и ИК; б) уровень САД и степень его отклонения от исходного предоперационного значения, установленного в ходе суточного мониторинга; в) величины сердечного индекса и объемной скорости кровотока до и в ходе ИК; г) состояние транспорта, потребления и экстракции кислорода тканями.

Расчет показателей доставки (DO₂), потребления (VO₂) и экстракции (O₂ER) кислорода производили по формулам:

$$DO_2 = (CI) OCK \times 10 \times CaO_2 \quad (1);$$

$$VO_2 = (CI) OCK \times 10 \times (CaO_2 - CvO_2) \quad (2);$$

$$O_2ER = (VO_2/DO_2) \times 100 \quad (3);$$

$$CaO_2 = (SpaO_2 \times Hb \times 1,33) + (0,0031 \times PaO_2) \quad (4);$$

$$CvO_2 = (SpvO_2 \times Hb \times 1,33) + (0,0031 \times PvO_2) \quad (5),$$

где CaO₂, CvO₂ – содержание кислорода в артериальной (а) и смешанной венозной (v) крови;

SpaO₂, SpvO₂ – сатурация артериальной (а) и смешанной венозной (v) крови (%);

PaO₂, PvO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной (а) и смешанной венозной (v) крови (мм рт. ст.);

Hb – концентрация гемоглобина (г/л);

СИ – сердечный индекс (л×мин×м²);

ОСК – объемная скорость кровотока (л×мин×м²).

Фиксацию исследуемых параметров проводили как накануне (точка T₀), так и во время операции: T₁ – через 15 мин после начала анестезии; T₂ –

30-я минута после начала искусственного кровообращения; T_3 – по прошествии 15 мин после завершения анестезии. Кровь забирали в специальные пробирки и гепаринизированные шприцы через артериальные и венозные порты катетеров и аппарата искусственного кровообращения. Забор смешанной венозной крови осуществляли через дистальный порт катетера Свана–Ганца. Критерием, который мог свидетельствовать о негативном влиянии выбранных факторов на функцию почек, считали прирост уровня креатинина в крови на 24-й час и 48-й час после операции по сравнению с исходным значением.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США), электронные таблицы Microsoft Excel 2017 («Microsoft Corp.», США) с статистической надстройкой «AtteStat». 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. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определя-

ли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 24 ч после операции признаки ОПП на основании подъема уровня креатинина в сыворотке крови, согласно критериям KDIGO, были выявлены в 58 (56,3%) случаях: в том числе 1-й стадии у 37 (35,9%), 2-й стадии – у 17 (16,5%), 3-й стадии – у 4 (3,9%) пациентов. На 48-й час послеоперационного периода в ряде случаев признаки ОПП регрессировали, и наличие его констатировали уже всего у 26 человек (25,2%), в том числе 1-й стадии – у 18 (17,5%), 2-й стадии – у 5 (4,8%), 3-й стадии – у 3 (2,9%). При этом традиционные показатели гемодинамики и газообмена, отслеживаемые в интраоперационном периоде (табл. 2), были стабильными, не выходящими за пределы нормы. Тем не менее, этого оказалось недостаточно, чтобы предотвратить накопление лактата в крови (что косвенно не исключает ишемию) и избежать развития дисфункции почек. Данное

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей кровообращения во время анестезии (n=94)

Variables of hemodynamic during general anesthesia (n=94)

Показатели	15 мин после начала общей анестезии (T_1)	30 мин после начала ИК (T_2)	15 мин после окончания общей анестезии (T_3)
СИ (л/мин $\times$ м ²)	1,9 $\pm$ 0,21(1,87)	–	2,3 $\pm$ 0,36 (2,4)
СВ (л/мин)	3,97 $\pm$ 1,31(3,8)	–	4,85 $\pm$ 1,5 (4,6)
ОСК (л $\times$ мин ⁻¹ $\times$ м ²)	–	1,8 $\pm$ 0,31 (1,9)	–
САД (мм рт. ст.)	79 $\pm$ 14,2 (80)	66 $\pm$ 12,2 (67)	80 $\pm$ 17,2 (80)
Периферическое сосудистое сопротивление (дин $\times$ с/см ⁵)	1884 $\pm$ 588 (1816)	1327 $\pm$ 347 (1292)	1578 $\pm$ 477 (1564)
ЦВД (см водн. ст.)	7,18 $\pm$ 3,6 (7)	–	11,05 $\pm$ 3,05(11)
Артериальная кровь:			
pH	7,44 $\pm$ 0,048 (7,44)	7,42 $\pm$ 0,050 (7,42)	7,42 $\pm$ 0,040 (7,42)
pO ₂ (мм рт. ст.)	424 $\pm$ 66 (421)	363 $\pm$ 51(363)	311 $\pm$ 66 (321)
pCO ₂ (мм рт. ст.)	36,2 $\pm$ 3,9 (35,8)	36,4 $\pm$ 3,5 (36,2)	34,0 $\pm$ 2,4 (33,8)
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	24,8 $\pm$ 1,9 (24,7)	23,9 $\pm$ 1,9 (23,7)	22,6 $\pm$ 1,7 (22,6)
Избыток оснований (mEq/l)	1,37 $\pm$ 2,14 (1,4)	0,33 $\pm$ 2,31 (0,5)	-0,71 $\pm$ 2,02 (-0,7)
SpO ₂ (%)	98,3 $\pm$ 0,8 (98,3)	98,1 $\pm$ 0,6(98,2)	98,1 $\pm$ 0,7 (98,2)
Венозная кровь:			
pH	7,40 $\pm$ 0,047(7,40)	7,38 $\pm$ 0,048(7,38)	7,38 $\pm$ 0,039(7,38)
pO ₂ (мм рт. ст.)	52,6 $\pm$ 9,4 (51)	52,8 $\pm$ 9,6 (51)	41,8 $\pm$ 5,0 (42)
pCO ₂ (мм рт. ст.)	40,5 $\pm$ 4,3 (40,5)	41,2 $\pm$ 4,0 (41,1)	38,9 $\pm$ 2,7 (38,8)
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	25,5 $\pm$ 2,0 (25,5)	24,9 $\pm$ 2,5 (24,9)	23,7 $\pm$ 1,7 (23,7)
Избыток оснований (mEq/l)	1,34 $\pm$ 2,13 (1,5)	0,48 $\pm$ 2,74 (0,4)	-0,48 $\pm$ 2,02 (-0,5)
Лактат (ммоль/л)	1,28 $\pm$ 0,6 (0,9)	2,8 $\pm$ 1,6 (2,34)	3,68 $\pm$ 1,3 (3,06)

Примечание. СИ – сердечный индекс; СВ – сердечный выброс; ОСК – объемная скорость кровотока; САД – среднее артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление.

обстоятельство лишь подтвердило необходимость углубленной оценки роли в развитии почечной дисфункции потенциально небезопасных изменений параметров гомеостаза, которые могут иметь место при проведении анестезии при кардиохирургических вмешательствах.

Влияние продолжительности периода аноксии и ИК на развитие ОПП в послеоперационном периоде. Как и ожидалось, полученные данные подтвердили наличие достоверной связи между ростом уровня лактата в смешанной венозной крови после окончания анестезии (точка T_3) с длительностью ИК ($r=0,361$, $p=0,000$). Связь с продолжительностью аноксии также имела, но значительно слабее ($r=0,279$, $p=0,006$). Вместе с тем, какой-либо достоверной корреляции этих факторов с фактом развития ОПП через 24 ч и 48 ч выявлено не было ($r=0,171$, $p=0,10$ и $r=0,151$, $p=0,147$, соответственно).

Уровень САД и степень его отклонения от исходного предоперационного значения, установленного в ходе суточного мониторинга, также не проявили существенной связи с развитием послеоперационной почечной дисфункции. На 30-й минуте ИК коэффициент корреляции между САД и ОПП был практически равен «0» и на 24-й час составил всего 0,003 ($p=0,973$), а на 48-й час – 0,051 ($p=0,629$). Достоверное снижение САД на данном этапе по сравнению с исходным уровнем также нельзя было считать причиной ОПП. Очень слабая корреляционная связь между $\Delta\text{САД}(T_0-T_2)$ и ОПП (на 24-й час) ($r=0,191$) была еще и недостоверной ($p=0,065$). Роль САД в процессе формирования почечной дисфункции к концу операции становилась более отчетливой, несмотря на возвращение его к исходным значениям. Значения САД через 15 мин после окончания анестезии хотя и имели по-прежнему очень слабую связь с ОПП, но она становилась достоверной: на 24-й час $r=-0,215$ ($p=0,037$), на 48-й час – $r=-0,393$ ($p=0,00$).

Влияние величины сердечного индекса и объемной скорости кровотока до и в ходе ИК на развитие ОПП. При использовании искусственного кровообращения обеспечение объемного кровотока осуществляется на основании расчетных параметров. В связи с этим гипотетически не исключается гипоперфузия почек с последующим их повреждением. Однако выполненный статистический анализ в наших наблюдениях не выявил даже слабой зависимости развивающейся дисфункции почек от величин сердечного индекса и объемной скорости кровотока как на этапе T_2 , так и на этапе T_3 . Причем такая зависимость, в том числе, не дала о себе знать и у пациентов,

у которых признаки ОПП сохранялись через 48 ч после операции, т.е. в тех случаях, когда степень почечного повреждения была наиболее сильной.

Взаимосвязь *показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода* во время искусственного кровообращения и после завершения анестезии с фактом развития острого почечного повреждения отражена в табл. 3. Представленные в ней данные указывают пусть на слабую, но все же достоверную зависимость возникновения дисфункции почек от содержания кислорода в крови, прежде всего, конечно, артериальной ($p<0,05$), но так же и венозной ($p<0,1$). Наиболее отчетливо такая связь проявилась у пациентов с более тяжелыми расстройствами функции почек, сохранявшимися и через 48 ч после операции. При этом повреждающий эффект дал о себе знать именно во время искусственного кровообращения (30-я минута), а не на исходе операции, когда уже была восстановлена работа сердца и осуществлена компенсация кровопотери.

Как было указано выше (см. алгоритмы 4 и 5), содержание кислорода в крови зависит от уровня в ней гемоглобина, степени его насыщения кислородом, а также от парциального давления кислорода. Результаты нашего анализа показали, что главную роль при этом играет именно уровень гемоглобина. Факт корреляции между ним и ОПП оказался достоверным (табл. 4), причем данная зависимость была тем отчетливее, чем сильнее было повреждение почек после операции, и чем сильнее были выражены гемодилюция и анемия (снижение уровня Нв на 30-й минуте ИК ниже 90 г/л и снижение уровня гематокрита ниже 25%). Зависимость же почечной дисфункции от сатурации крови и $p_{a(v)}O_2$ отсутствовала: значения коэффициента корреляции были не просто очень низкими (« r » в границах 0,018–0,086), но и недостоверными ($p>0,3$). Как и при оценке значимости в генезе почечного повреждения транспорта кислорода негативное воздействие гемодилюции, скорее всего, было сформировано во время искусственного кровообращения. Важно отметить, что на данном этапе на фоне высоких значений парциального давления кислорода в артериальной крови имело место снижение доставки кислорода тканям, хотя и при одновременном уменьшении его потребления (как результат снижения метаболической активности вследствие анестезии и гипотермии). Тем не менее, то обстоятельство, что в конце операции (т.е. после восстановления работы сердца и периферического кровотока, устранения гемодилюции и увеличения уровня гемоглобина) потребление O_2 в наших наблюдениях увеличива-

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязь показателей транспорта, потребления и экстракции кислорода с фактом развития острого почечного повреждения

Association between AKI and oxygen delivery, consumption, oxygen extraction coefficient

Показатель	Коэффициенты корреляции (r) и значимость коэффициента корреляции (p)	
	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
Этап T₂ (30-я минута ИК)		
Доставка кислорода	r=-0,049, p=0,636	r=-0,106, p=0,228
Потребление кислорода	r=0,103, p=0,322	r=-0,037, p=0,722
Коэффициент экстракции кислорода	r=0,121, p=0,247	r=-0,045, p=0,665
SpvO ₂	r=-0,068, p=0,517	r=0,018, p=0,862
PvO ₂	r=-0,038, p=0,718	r=0,073, p=0,486
CaO ₂	r=-0,176, p=0,091	r=-0,236, p=0,023
CvO ₂	r=-0,152, p=0,145	r=-0,198, p=0,057
ΔPavCO ₂	r=0,040, p=0,703	r=-0,026, p=0,801
Этап T₃ (15-я минута после завершения анестезии)		
Доставка кислорода	r=-0,033, p=0,753	r=-0,106, p=0,308
Потребление кислорода	r=-0,007, p=0,244	r=-0,102, p=0,328
Коэффициент экстракции кислорода	r=0,003, p=0,981	r=-0,057, p=0,585
SpvO ₂	r=0,026, p=0,802	r=0,086, p=0,411
PvO ₂	r=0,052, p=0,617	r=0,109, p=0,294
CaO ₂	r=-0,049, p=0,640	r=-0,034, p=0,745
CvO ₂	r=-0,032, p=0,760	r=0,000, p=1,000
ΔPavCO ₂	r=-0,047, p=0,656	r=-0,053, p=0,611
Лактат	r=0,216, p=0,036	r=0,121, p=0,244

Таблица 4 / Table 4

Взаимосвязь уровней гемоглобина (г/л) и гематокрита (%) с фактом развития острого почечного повреждения

Association between AKI and hemoglobin (g/l), hematocrit (%)

Показатель	Коэффициенты корреляции (r) и их значимость (p)	
	ОПП через 24 ч	ОПП через 48 ч
До операции		
Гемоглобин	r=-0,243, p=0,018	r=-0,262, p=0,011
Гематокрит	r=-0,223, p=0,031	r=-0,230, p=0,026
Этап T₂ (30-я минута ИК)		
Гемоглобин	r=-0,176, p=0,090	r=-0,260, p=0,011
Гематокрит	r=-0,140, p=0,179	r=-0,213, p=0,039
Пациенты, у которых во время анестезии отмечены значения		
Гемоглобин (<90 г/л)	r=0,343, p=0,001	r=0,318, p=0,002
Гематокрит (<25 %)	r=0,239, p=0,020	r=0,305, p=0,003
Этап T₃ (15-я минута после завершения анестезии)		
Гемоглобин	r=-0,076, p=0,467	r=-0,099, p=0,343
Гематокрит	r=0,002, p=0,983	r=-0,027, p=0,793

лось на 42,1 % (в том числе на 31,6 % по сравнению с исходным уровнем), экстракция кислорода – на 39 % (на 23,9 % в сравнении с первоначальным значением), воспринималось нами как проявление восполнения тканями, пребывавшими в условиях аноксии, своих энергетических потребностей (табл. 5). Накопление лактата в венозной крови с этих позиций могло восприниматься как косвенное подтверждение перенесенной ими (в том числе тканью почек) ишемии. Аргументом в пользу такого заключения могут служить данные, представленные на рисунке, демонстриру-

ющие зависимость между значениями предоперационного уровня гемоглобина и лактата на 30-й минуте искусственного кровообращения, а также выявленная корреляция между уровнем лактата в третьей точке исследования и фактом развития ОПП в послеоперационном периоде (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования подтвердили большую вероятность почечной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах (у 56,3 % пациентов через 24 ч и 25,2 % через 48 ч), что, в целом, соответствует данным других авторов [16]. Обратила на себя внимание транзиторность изменений: через 48 ч после операции у половины больных признаки повреждения почек (по KDIGO) уже отсутствовали. Это обстоятельство указывает на то, что факторы агрессии в интраоперационном периоде достаточно значимы для того, чтобы на какой-то период вызывать дезадаптацию ауторегуляции скорости клубочковой фильтрации. Вероятно, при прекращении воздействия повреждающих факторов и отсутствии тяжелого повреждения паренхимы почки в состоянии восстановить процесс фильтрации креатинина. В то же время, сохранение повышенного уровня этого показателя через 48 ч после оперативного вмешательства свидетельствует о том, что в ряде случаев адаптационные механизмы могут быть неэффективны, быстрая компенсация нарушенной функции почек за счет функциональных резервов невозможна. В такой ситуации надо думать

Таблица 5 / Table 5

Динамика показателей газообмена в тканях во время анестезии**Variables of gas exchange in tissues during anesthesia**

Параметры	15 мин после начала общей анестезии (T_1)	30 мин после начала ИК (T_2)	15 мин после окончания общей анестезии (T_3)
p_aO_2 (мм рт. ст.)	424±66(421)	363±51(363)	311±66(321)
Доставка кислорода ($мл \times мин^{-1} \times м^{-2}$)	255±49 (249)	234±41 (233)	284±47 (282)
Потребление кислорода ($мл \times мин^{-1} \times м^{-2}$)	52±11 (52)	44±10 (44)	76±17 (73)
Экстракция кислорода (%)	20,7±4,6(20,7)	19,0±4,4(19)	27,2±5,8(26,9)

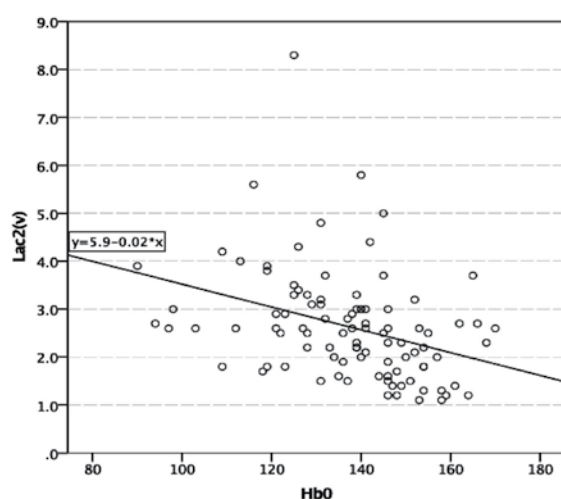
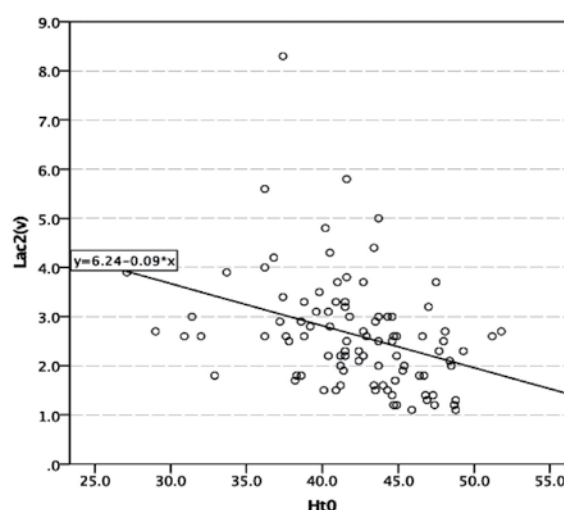
**А****Б**

Рисунок. Зависимость уровня лактата в смешанной венозной крови на 30-й минуте после начала ИК (Lac2) от предоперационных уровней: А – гемоглобина (Hb0) и Б – гематокрита (Ht0)
 Figure. Association of lactate level in mixed venous blood on 30 minutes of CPB (Lac2) and level of hemoglobin and hematocrit before surgery: A – hemoglobin (Hb0), B – hematocrit (Ht0)

либо о более глубоких интраоперационных изменениях почечной паренхимы, либо о дополнительном воздействии на нее негативных факторов в ближайшем послеоперационном периоде. С практических позиций это имеет большое значение, поскольку указывает на необходимость обращать внимание не только на повреждающие факторы в ходе операции, но и после нее (дегидратация, гиповолемия, вазопрессорная терапия и пр.), которые могут мешать почкам восстанавливать свои функции максимально быстро.

При оценке интраоперационных факторов, способных привести к повреждению почек, довольно часто упоминается искусственное кровообращение [17]. Это вполне понятно, поскольку внутренний слой внешней части мозгового вещества чрезвычайно чувствителен к ишемическому повреждению. При искусственном же кровообращении сердечный выброс протезируется, характер кровотока – непulsирующий, оптимальный целевой уровень среднего артериального давления при этих условиях до сих пор не определен. Неадекватный для конкретного пациента объемный кровоток может быть причиной ишемии тканей, в том числе

почек, несмотря на предпринимаемые различные меры по органопротекции (гипотермия, глубокая анестезия, прекодиционирование и пр.). Однако нам не удалось проследить прямой связи между ИК (с конкретным периодом аноксии миокарда) и фактом развития острой дисфункции почек [18, 19]. Безусловно, это не дает оснований отрицать такую связь в принципе, поскольку исследование имело определенные ограничения: мы обеспечивали стандартизацию выборки на основании конкретизации продолжительности как ИК, так и периода аноксии. Возможно, при формировании группы по иным критериям, предусматривающим различия в продолжительности перфузии, ассоциация ее с ОПП и проявится, тем более что связь временных показателей ИК с уровнем лактата к 15-й минуте после общей анестезии (T_3) и уровня лактата в точке T_3 в смешанной венозной крови с фактом острой дисфункции почек через 24 ч (слабая, но достаточно достоверная) нами была прослежена.

Вопрос о влиянии конкретных параметров гемодинамики (ОСК, СИ, САД) на нарушение функции почек при операциях на сердце остается дискуссионным. Например, рекомендуемые

во время ИК параметры САД > 70 мм рт. ст. и уровень доставки кислорода $> 300 \text{ мл} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ основаны лишь на небольшом пилотном исследовании. Признается, что они требуют дальнейшего обоснования [20]. Полученные нами данные не показали прямой связи ОСК, СИ и САД на основном этапе операции с развитием ОПП после оперативного вмешательства ни через 24 ч, ни через 48 ч. Вместе с тем, факт достоверной корреляции между восстановившимся до исходных значений в конце анестезии (T_3) уровнем САД и фактом ОПП (не только через 24 ч, но и через 48 ч после операции) наводит на мысль об определенной роли реперфузионных процессов в формировании острой дисфункции почек в раннем послеоперационном периоде, что может составить предмет самостоятельного исследования.

Значительно меньше внимания в литературе уделяется влиянию на развитие ОПП интраоперационной гемотрансфузионной тактики, хотя на протяжении последних 10–15 лет вопросы трансфузионной терапии весьма активно обсуждались на страницах специальной литературы. Итогом этих дискуссий явился переход на так называемую рестриктивную тактику в отношении гемотрансфузии, допускающую ограничение использования эритроцитсодержащих сред с поддержанием целевых значений гемоглобина в пределах 70–80 г/л [21, 22]. Современные руководства по проведению экстракорпорального кровообращения при оперативных вмешательствах на открытом сердце также рекомендуют рестриктивный подход к трансфузии препаратов крови [23–25]. Вместе с тем, еще в 2013 г. G.M.T. Hare et al. [26] в эксперименте доказали, что при снижении уровня гемоглобина со 140 до 50 г/л напряжение кислорода в ткани почек довольно быстро падает, причем значительно в большей степени, чем в головном мозге. Показано также, что коррекция анемии ультрафильтрацией (выведением «прайма») сопровождается снижением частоты ОПП [27]. Найденная нами сильная обратная корреляция между низким содержанием кислорода в артериальной крови на 30-й минуте ИК и тяжестью ОПП через 48 ч, подтверждает важность гемического фактора в формировании почечной дисфункции, в связи с чем подходы к поддержанию целевых показателей периперационного гемоглобина и гематокрита требуют дополнительного изучения и обоснования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транзиторная дисфункция почек имеет место практически у каждого второго (56,53 %) кардиохирургического пациента, оперируемого с исполь-

зованием искусственного кровообращения. Одним из факторов, способствующих ее развитию, является острая анемия вследствие кровопотери и создаваемой при проведении искусственного кровообращения гемодилюции. Полученные данные не позволяют ни подтвердить, ни исключить зависимость развития почечного повреждения от других факторов, связанных с искусственным кровообращением (объемная скорость кровотока, величина сердечного выброса, уровень среднего артериального давления).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Weisse AB. Cardiac surgery: a century of progress. *Tex Heart Inst J* 2011;38:486–490
2. Hobson CE, Yavas S, Segal MS et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444–2453. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011
3. Mao H, Katz N, Ariyanon W et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med* 2013;3:178–199. doi: 10.1159/000353134
4. Ortega-Loubon C, Fernandez-Molina M, Carrascal-Hinojal Y et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth* 2016;19:687–698. doi: 10.4103/0971-9784.191578
5. Kidher E. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:89. doi: 10.1186/1749-8090-9-89
6. Полушин ЮС, Соколов ДВ. Острое повреждение почек в периперационном периоде. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2018;15(1):46–54. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54
7. Polushin YS, Sokolov DV. Acute renal injury in the perioperative period. *Messenger of anesthesiology and resuscitation* 2018;15(1):46–54 (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54
8. Молчан НС, Шлык ИВ, Шиганов МЮ и др. Влияние десфлурана и севофлурана на гемодинамический профиль пациентов при прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2016;13(1):10–18. doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-1-10-18
9. Molchan NS, Shlyk IV, Shiganov MY et al. Impact of desflurane and sevoflurane on the hemodynamic profile in the patients with direct myocardial revascularization under cardio-pulmonary bypass. *Messenger of anesthesiology and resuscitation* 2016; 13(1):10–18 (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-1-10-18
10. Lameire NH, Bagga A, Cruz D et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *The Lancet* 2013;382(9887):170–179. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9
11. Hudson C, Hudson J, Swaminathan M et al. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery. *Semin. Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;12:320–330. doi: 10.1177/1089253208328582
12. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1539–1549. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00631.x
13. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem J* 1999;341:233–249. doi: 10.1042/0264-6021:3410233
14. Webster KA. Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:141–150. doi: 10.1016/S1471-4892(01)00032-7
15. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients under-

going cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol* 2008;40:257–267

14. Vermeulen-Windsant IC. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol* 2014;5:340. doi: 10.3389/fphys.2014.00340

15. Billings FT 4th, Yu C, Byrne JG et al. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury following cardiac surgery. *Cardiorenal Med* 2014;4:12–21. doi:10.1159/000357871

16. Ramos KA, Dias CB. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery in Patients Without Chronic Kidney Disease. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018;33(5):454–461. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0084

17. KDIGO Clinical Practice Guideline for acute kidney injury 2012. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138. doi: 10.1159/000339789

18. Andersson LG, Ekroth R, Bratteby LE et al. Acute renal failure after coronary surgery: a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41(4):237–241. doi: 10.1055/s-2007-1013861

19. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Torrado H et al. Influence of acute kidney injury on short- and long-term outcomes in patients undergoing cardiac surgery: risk factors and prognostic value of a modified RIFLE classification. *Critical Care* 2013;17(6):R293–R293. doi: 10.1186/cc13159.

20. Magruder JT, Crawford TC, Harness HL et al. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:118–25. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.016.

21. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding. *European Journal of Anaesthesiology* 2017;34(6):332–395. doi: 10.1097/eja.0000000000000630

22. Availability, safety and quality of blood products. In: Sixty-third World Health Assembly, Geneva, 17–21 May 2010. Resolutions and decisions, annexes. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHA63/2010/REC/1; http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf, accessed 13 February 2013):19–22

23. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003;125(6):1438–1450. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73291-1

24. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA et al. Low Hematocrit During Cardiopulmonary Bypass is Associated With Increased Risk of Perioperative Stroke in Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005;80(4):1381–1387. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.137

25. Boutin A, Moore L, Green RS et al. Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusion in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: A retrospective cohort study 2018 *Journal of Critical Care* 2018;45:133–139. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.01.023

26. Hare GMT, Tsui AKY, Ozawa S, Shander A. Anaemia: Can we define haemoglobin thresholds for impaired oxygen homeostasis and suggest new strategies for treatment? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2013;27(1):85–98. doi: 10.1016/j.bpa.2012.12.002

27. Matata BM, Scawn N, Morgan M et al. A single-center randomized trial of intraoperative zero-balanced ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for patients with impaired kidney function undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1236–1247. doi: 10.1053/j.jvca.2015.02.020

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

Сведения об авторах:

Академик РАН, проф. Полушин Юрий Сергеевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(812)338-60-77; e-mail: polushin1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6313-5856

Соколов Дмитрий Васильевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(911)719-33-33; e-mail: sokolovdv82@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7165-4701

Молчан Николай Сергеевич, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(953)170-07-06; e-mail: johnwolver2@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8472-2048

Акmalова Регина Валерьевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии. Тел.: +7(911)009-12-34; e-mail: regina.akmalova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7689-5152

About the authors:

Acad. RAS, Prof. Yuri S. Polushin, MD, PhD, DMedSci.

Affiliation: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Head of Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. Phone: +7(812)338-60-77; e-mail: polushin1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6313-5856

Dmitry V. Sokolov, MD

Affiliation: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, faculty assistant. Phone: +7(911)719-33-33; E-mail: sokolovdv82@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7165-4701

Nikolay S. Molchan, MD, PhD

Affiliation: 197022, Russia, St.-Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, faculty assistant. Phone: +7(953)170-07-06; e-mail: johnwolver2@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8472-2048

Regina V. Akmalova, MD

Affiliation: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care. Phone: +7(911)009-12-34 e-mail: regina.akmalova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7689-5152

Поступила в редакцию: 05.11.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 05.11.2019

Accepted for publication: 20.05.2020

© А.Р. Волкова, В.С. Мозгунова, М.Е. Черная, А.О. Собенин, В.М. Лагойко, Б.Г. Лукичев, 2020
УДК 616.379-008.64 : 616.61-008.6] : 612.352.12

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-46-54

А.Р. Волкова^{1,}, В.С. Мозгунова¹, М.Е. Черная¹, А.О. Собенин¹,
В.М. Лагойко¹, Б.Г. Лукичев²*

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

¹Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Актуальность исследования вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией обусловлена инвалидизацией трудоспособного населения и высокой смертностью на фоне практически необратимого прогрессирования диабетической нефропатии. Статья посвящена обзору современных рекомендаций по сахарному диабету и диабетической нефропатии, подробно освещены вопросы этиопатогенеза диабетической нефропатии. Описана роль почек в гомеостазе глюкозы - почечный глюконеогенез, реабсорбция глюкозы почками – в норме и при патологии. Подробно описана роль почек в поддержании энергетического гомеостаза, нарушения гомеостаза глюкозы в условиях хронической болезни почек. В качестве одного из критериев определения уровня контроля сахарного диабета используются показатели вариабельности гликемии. Описаны основные параметры вариабельности гликемии, их диагностическое значение, методика исследования вариабельности гликемии. Представлены литературные данные о вариабельности гликемии у пациентов с диабетической нефропатией. Рассмотрено влияние вариабельности гликемии на течение диабетической нефропатии. Изложены параметры вариабельности гликемии, их изменения у больных сахарным диабетом в зависимости от стадии диабетического поражения почки. Представлены предварительные результаты исследования вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с различными стадиями диабетической нефропатии. Представленный материал является крайне актуальным для разработки и внедрения в клиническую практику новых методов контроля гликемии для оптимизации лечебной тактики, предотвращения формирования микрососудистых осложнений и ранней инвалидизации больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: вариабельность гликемии, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, SGLT2

A.R. Volkova^{1,}, V.S. Mozgunova¹, M.E. Chernaya¹, A.O. Sobenin¹,
V.M. Lagoyko¹, B.G. Lukichev²*

GLYCEMIC VARIABILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND DIFFERENT STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHY

¹ Department of The Faculty Therapy, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia; ² Department of Propedeutics of Internal Diseases, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, Russia

ABSTRACT

The relevance of the study of glycemic variability in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy is due to disability of the able-bodied population and high mortality against the background of the almost irreversible progression of diabetic nephropathy. The article highlights modern ideas about the influence of various factors on the occurrence of diabetic nephropathy and its course. The article is devoted to a review of current recommendations on diabetes mellitus and diabetic nephropathy; the etiopathogenesis of diabetic nephropathy was described in detail. The role of the kidneys in glucose homeostasis, renal gluconeogenesis, and glucose reabsorption by the kidneys in healthy and in pathology is described. Detailed expositions of glycemic variability parameters, their changes in patients with diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney damage are presented. The role of the kidneys in maintaining energy homeostasis, impaired glucose homeostasis in conditions of chronic kidney disease is described. We analyzed different options for insulin therapy, their advantages, and disadvantages in patients with diabetes mellitus with diabetic nephropathy. The presented material is extremely relevant for the development and implementation in the clinical practice of glycemic control methods to optimize treatment tactics, prevent the formation of microvascular complications, and early disability of patients with diabetes mellitus.

Keywords: glycemic variability, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, SGLT2

* Волкова А.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +78123386646; E-mail: volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365

*Volkova A.R. 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365

Для цитирования: Волкова А.Р., Мозгунова В.С., Черная М.Е., Собенин А.О., Лагойко В.М., Лукичев Б.Г. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом с различными стадиями диабетической нефропатии. *Нефрология* 2020;24(4):46-54. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-46-54

For citation: Volkova A.R., Mozgunova V.S., Chernaya M.E., Sobenin A.O., Lagoiko V.M., Lukichev B.G. Glycemic variability in patients with diabetes mellitus and different stages of diabetic nephropathy. *Nephrology* 2020;24(4):46-54 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-46-54

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) – две серьезные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет. Сахарный диабет характеризуется хроническим прогрессирующим течением и ассоциирован с высокой инвалидизацией ввиду развития многочисленных микро-и макрососудистых осложнений. Сахарный диабет занимает лидирующие позиции среди причин развития почечной патологии [1]. В развитых странах 20–50 % пациентов от общего количества поступающих для проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) страдают сахарным диабетом. В Российской Федерации сахарный диабет, как причина терминальной почечной недостаточности (ТПН), составляет 11,3 % от всего количества пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии [2]. Варианты почечной патологии при СД имеют различные механизмы формирования, а также динамику прогрессирования и методы лечения. Сочетание СД и ХБП носит взаимно отягощающий характер. Учитывая темпы роста количества больных диабетом, а также распространенность диабетической нефропатии (в среднем 30%), к 2035 г. можно ожидать увеличение количества больных СД с той или иной стадией ХБП до 177,6 млн человек [3]. Несмотря на большие достижения в контроле уровня гликемии и ренопротективной терапии, продолжается увеличение распространенности терминальной почечной недостаточности (ТПН) у больных СД: за период с 1990 по 2006 г. на 9 % в год у лиц с СД 1 типа в возрасте от 20 до 49 лет (согласно Объединенной системе данных о донорских почках США – USRD). Формирование диабетической нефропатии (ДН) находится в тесной зависимости от длительности СД: у больных с длительностью диабета 1-го типа до 10 лет составляет 5–6 %, до 20 лет – 20–25 %, до 30 лет – 35–40 %, до 40 лет – 45 %. Наибольшая частота развития диабетической нефропатии приходится на сроки от 15 до 20 лет длительности СД [3]. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, распространенность ХБП у взрослых пациентов значимо возросла, увеличившись с 2013 по 2016 г. в 2 раза при СД 1 типа и в 3,7 раза при СД 2 типа [4].

У лиц с нормальным углеводным обменом уровень гликемии характеризуется низкой вариабель-

ностью и находится в довольно узком интервале значений: диапазон средних значений составляет $5,09 \pm 0,38$ ммоль/л [5]. Известно, что в норме почки инактивируют до 30–40 % молекул инсулина [6]. Клиренс инсулина почками осуществляется двумя основными механизмами: первый – включает в себя клубочковую фильтрацию молекул инсулина с последующей реабсорбцией их из просвета проксимального отдела нефрона внутрь эпителиоцита; второй механизм включает диффузию молекул инсулина из просвета перитубулярных капилляров, последующее связывание их с базолатеральной мембраной и поступление в эпителиальные клетки [6]. Внутри эпителиоцитов молекулы инсулина подвергаются деградации с помощью лизосомальных ферментов, инсулиновой протеазы и глутатионин-сулфинтрансгидрогеназы [6]. Снижение функции почек, очевидно, увеличивает период полураспада инсулина, поэтому при почечной недостаточности потребность в инсулине у больных СД снижается.

Известно, что глюконеогенез осуществляется в почках и печени. Особенностью данного процесса в почках является его зависимость от времени, прошедшего после приема пищи: выделяют постабсорбтивный (через 14–16 ч после приема пищи) и постпрандиальный (включает интервалы по 4–6 ч трижды в течение дня) периоды [5]. Почечная продукция глюкозы в кровь в постабсорбтивный период составляет около 10 ммоль/(кг·мин) [6] и является результатом гликогенолиза и глюконеогенеза. В отличие от печени почки не способны продуцировать глюкозу путем гликогенолиза [6]. Почки и печень также отличаются источниками глюконеогенеза: в то время как лактат является основным субстратом глюконеогенеза в обоих органах, в его отсутствие почки способны использовать глутаминовую кислоту, печень в таком случае, преимущественно, утилизирует аланин [6].

В постпрандиальный период скорость глюконеогенеза в почках увеличивается в два раза, обеспечивая около 60 % общей эндогенной продукции глюкозы [6]. Глюконеогенез протекает в корковом веществе, тогда как в мозговом веществе протекает гликолиз, сопровождающийся распадом молекул глюкозы [7]. В постабсорбтивный период почки утилизируют около 10 % от общего количества глюкозы [6].

Установлена роль почек в гомеостазе глюкозы путем реабсорбции ее из клубочкового ультрафильтрата в общий кровоток [8]. При скорости клубочковой фильтрации около 180 л/сут и средней концентрации глюкозы в плазме 5,5 ммоль/л почки ежедневно реабсорбируют около 180 г глюкозы [9]. Реабсорбция глюкозы из клубочкового фильтрата осуществляется в проксимальных извитых канальцах при помощи натрий-глюкозных ко-транспортеров (SGLT) [10–12], среди которых наибольшее значение имеют SGLT1 и SGLT2. SGLT2 расположены в S1- и S2-сегментах извитого проксимального канальца [9], с их помощью реабсорбируется до 90% молекул глюкозы [9], [13]. Остальные 10% реабсорбируются с помощью SGLT1, обладающих более высокой аффинностью, но низкой способностью к транспорту молекул глюкозы. Данный переносчик расположен в S3-сегменте проксимального канальца [9]. Доказано, что клетки проксимальных извитых канальцев у пациентов с СД содержат значительно большее количество SGLT2, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, что приводит к увеличению реабсорбции глюкозы [12].

Диабетическая нефропатия (ДН), как форма патологии при СД, характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов. Принято выделять три стадии ДН: стадию микроальбуминурии (МАУ); стадию протеинурии с сохранной экскреторной функцией почек и стадию почечной недостаточности (ПН). При этом было установлено, что только на этапе МАУ («немая» стадия) возможно *предотвращение* прогрессирования патологии почек и предупреждение развития ПН [14]. До недавнего времени единственным используемым методом ранней диагностики ДН являлось определение микроальбуминурии, однако последние исследования указывают на высокую распространенность нормоальбуминурической формы, особенно среди больных СД 2 типа, это может быть связано с повышением эффективности сахароснижающей, гипотензивной и липидснижающей терапии, широким использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, отказом от курения [15].

По последним данным, начальные структурные и функциональные изменения в ткани почек развиваются задолго до повышения экскреции альбумина с мочой. Появилась необходимость разработки способов осуществления ранней диагностики ДН и оценки риска ее прогрессирования. По результатам недавних исследований, была подтверждена ключевая роль подоцитов в механизмах, приводящих к

МАУ и протеинурии, что позволило использовать методы неинвазивной оценки подоцитарного повреждения с помощью мочевых тестов [16].

Важную роль в развитии диабетической нефропатии играют окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, стресс эндоплазматического ретикулума, активация цитокинов и факторов воспаления. Было доказано, что продукты ковалентного неэнзиматического связывания протеинов и глюкозы аккумулируются в тканях больных сахарным диабетом, нарушая структурные свойства внеклеточного матрикса, а также вызывают утолщение базальной мембраны. Продукты повышенного гликозилирования белков вызывают ряд изменений, приводящих к дисфункции сосудов, увеличению продукции внеклеточного матрикса, гломерулосклерозу.

Гипергликемии отводится ведущая роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета [17]. Хроническая гипергликемия индуцирует неферментное гликирование белков почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию. Известно, что гипергликемия оказывает прямое глюкозотоксическое действие, связанное с активацией протеинкиназы C, которая регулирует сосудистую проницаемость, процессы пролиферации клеток и активность тканевых факторов роста. При длительной гипергликемии происходят активация оксидативного стресса, образование свободных радикалов, обладающих прямым цитотоксическим действием. Нарушается синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны клубочка почки – гепарансульфата, что приводит к потере базальной мембраной зарядоселективности и, как следствие, к микроальбуминурии с прогрессированием в протенурию. Все эти процессы приводят к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса.

Однако микрососудистые осложнения сахарного диабета в основном опосредуются не гипергликемией, а высокой вариабельностью гликемии (ВГ), т. е. быстрым повышением и/или снижением, а также большой амплитудой ее значений в течение дня. По мнению В. Kovatchev и соавт., вариабельность в эугликемическом диапазоне представляет собой меньший риск развития осложнений, чем экскурсии глюкозы вне этого интервала [18]. Известно, что максимальные колебания гликемии (чередование пиков и выраженных падений уровня глюкозы) наблюдаются у пациентов с СД 1 типа на фоне некорректной инсулинотерапии и изменений реакции регуляторных систем на такие внешние факторы, как физические нагрузки, стрессовые ситуации, нарушения диеты [19, 20]. В меньшей степени ВГ выражена у пациентов с СД 2 типа, где основной

вклад в подъемы гликемии вносит постпрандиальная гипергликемия, а в снижения – дозировка сахароснижающих препаратов. При этом для колебаний гликемии характерны большая амплитуда и продолжительность пиков в сравнении со здоровыми лицами [21]. Вероятно, это связано с сохранением остаточной секреции инсулина и ее способностью сглаживать колебания гликемии [22].

В последнее время достигнут существенный прогресс в разработке методов оценки ВГ у больных СД: предложены новые подходы к анализу ВГ, основанные на логарифмической трансформации гликемических кривых и ранговой стратификации значений гликемии. Оценка ВГ основана на данных непрерывного мониторинга гликемии (НМГ). Устройства для НМГ делятся на инвазивные, малоинвазивные и неинвазивные, а также (в зависимости от метода определения концентрации глюкозы) – на электрохимические, оптические и пьезоэлектрические [23]. В настоящий момент для осуществления НМГ используются различные системы мониторинга. ВГ чаще всего оценивается по данным так называемого госпитального мониторинга с применением системы iPro-2 (рис. 1, 2).

Система iPro-2 (см. рис. 1, 2) состоит из сенсора (Enlite Sensor), который позволяет осуществлять запись колебаний уровня глюкозы в межклеточной жидкости в течение 6 дней, и непосредственно трансмиттера iPro-2. Измерение уровня глюкозы производится каждые 5 мин (288 раз в сутки), затем информация будет перенесена врачом на персональный компьютер и представлена в виде графиков. Калибровка графиков осуществляется по данным самоконтроля или лабораторного контроля гликемии. Таким образом, в результате частой регистрации уровня глюкозы в тканевой жидкости формируется таблица данных и составляется график (рис. 3), наглядно отражающий колебания гликемии в течение суток. Поскольку довольно часто интерпретация графика вызывает определенные сложности, параметры ВГ были разделены на два типа: показатели *амплитуды и времени*. Амплитуда – это фактическая степень повышения или понижения гликемии. Для оценки амплитуды используются следующие параметры.

Стандартное отклонение (standard deviation: SD) характеризует степень разброса (дисперсии) значений гликемии [24–26]. Данный показатель в основном используется для анализа результатов самоконтроля гликемии, однако применим и для результатов НМГ.

Средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions: MAGE). Индекс позволяет оценить постпрандиальную гликемию.

При расчете MAGE не используются колебания с амплитудой меньше 1 SD, поскольку у здоровых людей после приема пищи колебания гликемии могут выходить за рамки 1 SD [24]. Показатель MAGE обычно используется для анализа данных НМГ. Норма для здоровых лиц – $1,4 \pm 0,7$ ммоль/л.

Индекс лабильности гликемии (lability index: LI) – показатель, используемый для оценки риска тяжелых гипогликемий [24]. Отражает степень разброса показателей гликемии по амплитуде с учетом скорости изменения гликемии. Норма для здоровых лиц – $0,4 \pm 2,2$ (ммоль/л)²/ч.

Учитывая, что шкала измерения гликемии является асимметричной (размах колебаний глюкозы в диапазоне гипергликемии заведомо больше, чем в диапазоне гипогликемии), приведенных выше показателей для прогнозирования развития гипогликемии оказывается недостаточно, поэтому был предложен *индекс риска гипогликемии (low blood glucose index: LBGi)*, отражающий высокую чувствительность к гипогликемиям. Данный индекс позволяет прогнозировать до 57% тяжелых гипогликемий. Несколько позже был введен аналогичный *индекс риска гипергликемии (high blood glucose index: HBGi)*. LBGi и HBGi представляют собой положительные числа от 0 до 100, чем выше их значения, тем чаще встречаются у больного гипо- и гипергликемические состояния [24, 25].

Также был предложен показатель *среднесуточного диапазона риска (average daily risk range: ADRR)*, который является суммой рисков гипо- и гипергликемии, и потому высокочувствителен к обоим событиям [24].

При анализе графиков НМГ важна не только оценка амплитуды колебаний гликемии, но и время нахождения в целевом диапазоне и вне его, скорость изменения гликемии, это позволяет специалисту оценить чувствительность к гипогликемиям, адекватность подачи инсулина. Были разработаны индексы, отражающие временные характеристики.

Непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии (continuous overlapping net glycemic action: CONGA). Данный индекс был предложен для анализа внутрисуточной ВГ в 2005 г. [26]. Определяются абсолютные разницы значений гликемии в данный момент времени и *n* часов назад для каждого измерения. Индекс представляет собой величину дисперсии (стандартное отклонение) найденных различий [24]. Норма – $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л.

Различие суточных средних (mean of daily differences: MODD). При расчете вычисляются разницы между уровнями гликемии, измеренными в одно и то же время в течение двух последовательных дней; полученные разницы усредняются. Позволя-

ет оценить тенденцию изменений гликемии в посуточном сравнении [24]. Норма – 0,0–3,5 ммоль/л.

Показатель времени в целевом диапазоне (Time in Range, TIR) отражает процент времени мониторингирования, когда гликемия находилась в диапазоне целевых значений. Согласно рекомендациям [27], для небеременных взрослых с сахарным диабетом оптимальным считается значение TIR 70 %. Данный показатель используется как критерий контроля СД и цель терапии.

С появлением современных систем суточного мониторингирования уровня глюкозы в крови значительное внимание уделяется выраженности колебаний уровня гликемии в течение суток как фактору, приводящему к прогрессированию осложнений СД. На настоящий момент не вызывает сомнения

необходимость достижения удовлетворительного контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести диабетической нефропатии.

Наиболее крупным исследованием, подтвердившим возможность предотвращения развития диабетической нефропатии у больных СД 1 типа при удовлетворительной компенсации углеводного обмена, считается исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), проведенное в 1982–1989 гг. с участием большой группы пациентов, включая 195 подростков (13–17 лет). Впервые было показано, что гликемический контроль улучшается при переходе с традиционной схемы инсулинотерапии на интенсивную, которое сопровождалось снижением риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений. У под-

ростков отмечалось снижение риска микроальбуминурии, а также диабетической ретинопатии в среднем на 50 % [28, 29]. Таким образом, согласно данным исследования DCCT, интенсивная инсулинотерапия ассоциируется с более низкой частотой микрососудистых осложнений. Однако на фоне интенсивной терапии было зарегистрировано значительное увеличение риска тяжелой гипогликемии и нарастание индекса массы тела.

Анализ данных исследования DCCT показал связь долгосрочной вариабельности гликемии, определенной по изменениям уровня HbA_{1c}, с риском развития микрососудистых осложнений [30]. Вариабельность HbA_{1c} определялась у 1441 пациента с СД 1 типа, прогрессирование осложнений оценивалось в течение 9 лет. Вклад краткосрочной ВГ в развитие микроангиопатий у пациентов, участвовавших в DCCT, не был доказан. Анализ результатов наблюдательной фазы, последовавшей за DCCT (проект EDIC), показал, что риск развития ретинопатии и нефропатии к 4-му году после завершения DCCT все еще за-

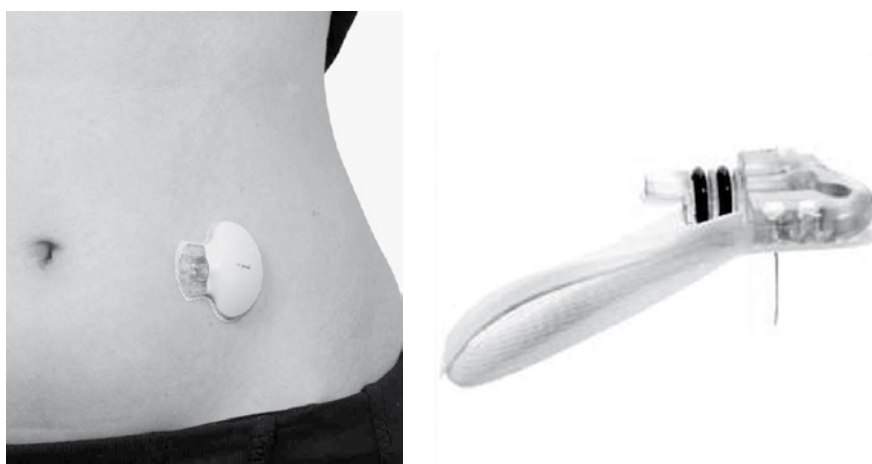


Рисунок 1. Система непрерывного суточного мониторингирования гликемии iPro-2
Figure 1. A system of continuous daily monitoring of blood glucose iPro-2



Рисунок 2. График, отражающий колебания гликемии в течение суток (получен при помощи iPro-2)
Figure 2. Graph showing fluctuations in glycemia during the day (obtained using iPro2)

висел от среднего уровня гликемии и HbA1c в течение активного периода исследования. Вклад уровня HbA1c в развитие нефропатии и других микрососудистых осложнений сахарного диабета выявить не удалось [30].

Однако в обзоре D.Cheng и соавт. была показана зависимость вариабельности уровня гликированного гемоглобина и риска развития микроальбуминурии, прогрессирования имеющейся ХБП у больных СД 1 и 2 типа [31]. Тем не менее, снижение уровня HbA1c не всегда приводит к уменьшению риска возникновения и прогрессирования диабетической нефропатии. Обращает на себя внимание наличие феномена метаболической памяти, благодаря которому возможно развитие диабетической нефропатии даже после того как гликемический контроль стал удовлетворительным. Вероятно, это связано с изменениями в экспрессии генов (зависящих от модификации гистонов), обусловленными транзиторными эпизодами гипергликемии [32].

В исследовании А.Н. Бродовской и соавт. оценивалась взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Всем пациентам определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение – SD. В качестве порогового уровня ВГ принимали 2,0 SD. Пациенты (n=102) были распределены на две группы: группу лиц с высокой ВГ (SD > 2,0), в которую вошли 53 пациента (1-я группа), и группу с низкой ВГ (SD < 2,0) – 49 (2-я группа). По результатам исследования у значительной части обследованных больных с сахарным диабетом 2 типа диагностирована МАУ. Лишь 23,6% пациентов имели нормальные значения альбуминурии. У 9 из 102 обследованных (8,8%) выявлена протеинурия. В выделенных группах доля пациентов с МАУ оказалась одинаковой. В то же время, в 1-й группе (с высокой ВГ) число больных с протеинурией было больше, а с нормальной экскрецией белка – меньше. Таким образом, по данным корреляционного анализа, выраженность ВГ коррелировала с МАУ ($r = +0,65$, $p < 0,01$) [33].

У женщин, страдающих СД 2 типа с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м², получающих базис-болюсную инсулинотерапию по сравнению с пероральной терапией, было выявлено лучшее качество гликемического контроля (M-value). При этом показатель, отражающий риск гипогликемии (LBGI), не зависел от СКФ. Параметры ВГ у пациенток с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² достоверно не отличались от таковых в группе больных со скоростью клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/1,73 м² [34]. Также была выявлена тенденция к увеличению количества больных с эпизодами снижения уров-

ня гликемии менее 3,9 ммоль/л по мере снижения экскреторной функции почек [34]. Таким образом, было показано, что больные с СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м² вопреки ожиданиям имеют меньшую ВГ, преимущественно в гипергликемическом диапазоне, по сравнению с больными СД с более высокими значениями фильтрации.

Феномен так называемого «выгоревшего диабета» заключается в снижении или исчезновении гипергликемии с нормализацией уровня HbA1c у пациентов с СД на заместительной почечной терапии. Механизмы уменьшения выраженности гипергликемии у больных СД с ПН мало изучены. Уменьшение ВГ в гипергликемическом диапазоне у больных СД 2 типа выявляется на стадии ХБП 3б (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²). Как указывалось выше, почки являются важным участником гомеостаза глюкозы. У больных СД 2 типа по сравнению со здоровыми людьми наблюдается увеличение поступления глюкозы в циркуляцию за счет активации почечного глюконеогенеза. Вероятно, уменьшение ВГ у пациентов со сниженной функцией почек является следствием уменьшения массы функционирующих нефронов, что, в свою очередь, приводит к снижению почечного глюконеогенеза. Определенную роль в снижении уровня глюкозы у пациентов с нефропатией играет белково-энергетическая недостаточность, которая развивается у некоторых пациентов, находящихся на диализе. Также, вероятно, уменьшение ВГ при ХБП является следствием снижения потребности в инсулине, что приводит к уменьшению амплитуды колебаний гликемии. Взаимосвязь между чувствительностью к инсулину и динамикой ХБП у больных СД 2 типа до конца не изучена [33]. Вероятно, это можно объяснить пролонгацией эффекта препаратов инсулина из-за нарушения деградации инсулина ввиду наличия ХБП продвинутой стадии. Несмотря на сопоставимые суточные дозы инсулина, средний уровень глюкозы, по данным НМГ, у пациенток с СКФ в диапазоне 30–44 мл/мин/1,73 м² оказался несколько ниже, чем у больных других групп. Предполагается, что одновременный рост инсулинорезистентности и увеличение длительности действия инсулинов позволяют объяснить отсутствие увеличения риска гипогликемии при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² [33].

У больных с СД 2 типа с ХБП наблюдалась достоверно более высокая ВГ по сравнению с больными СД без ХБП. Уровень HbA1c у пациентов с СД 2 типа с ХБП и без нее при этом значимо не различался [35]. S. Pereira и соавт. провели первое в Португалии исследование, посвященное изучению взаимосвязи вариабельности HbA1c и развития хронических осложнений сахарного диабета,

в частности, диабетической нефропатии. Было обследовано 538 пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа, осуществлялось последующее наблюдение в течение 3 лет. У 24% пациентов было выявлено снижение СКФ, у 76% пациентов значение СКФ осталось на прежнем уровне. В группе пациентов со снижением уровня СКФ было отмечено среднее значение HbA_{1c} $8,638 \pm 0,83$, у пациентов с сохранной СКФ среднее значение HbA_{1c} составило $8,013 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Было показано, что колебания уровня HbA_{1c} и высокая ВГ связаны с прогрессированием ХБП у больных сахарным диабетом [36]. По результатам мета-анализа С. Gorst и соавт., увеличение SD было ассоциировано с возрастанием риска развития нефропатии или конечной стадии нефропатии, микроальбуминурии [37]. Таким образом, данные зарубежных исследований подтверждают вклад высокой ВГ в развитие и прогрессирование диабетической нефропатии. Однако даже применение современных методов лечения СД (помповая инсулинотерапия) не приводит к значимому уменьшению ВГ и не имеет преимуществ по сравнению с применением стандартной инсулинотерапии (множественные инъекции инсулина) [38]. Таким образом, изучение влияния различных факторов (в том числе диабетической нефропатии) на ВГ представляется крайне актуальным для оптимизации сахароснижающей терапии и уменьшения риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии.

По предварительным данным исследования, которое проводилось на базе отделения эндокринологии и КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ВГ у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП (СКФ < 59 мл/мин/1,73 м²) была ниже, чем среди пациентов с сохранной СКФ. Предположительно это связано с высокой приверженностью к терапии (более высокая мотивация пациентов в связи с наличием выраженных осложнений сахарного диабета), меньшей потребностью в инсулине на фоне снижения деградации инсулина в почках (и как следствие, меньшей погрешностью при расчете доз). При продвинутых стадиях ХБП показатели ВГ улучшаются, вероятнее всего, по причине необратимой декомпенсации почечной функции и повышения приверженности пациентов к лечению (на фоне ухудшения самочувствия и прогрессирования основного заболевания), это улучшение не носит истинный характер.

При сравнении показателей ВГ среди пациентов с ХБП С1 (СКФ > 90 мл/мин/1,73 м²) и с ХБП С2 (СКФ 89–60 мл/мин/1,73 м²) выявлен более высокий уровень ВГ в группе пациентов с ХБП С2. Вероятно, более высокие значения TIR (время нахождения в целевом диапазоне гликемии) в группе пациентов

с ХБП С1 можно объяснить меньшей длительностью сахарного диабета, наличием остаточной секреции эндогенного инсулина, хорошим контролем уровня гликемии вследствие высокой приверженности к лечению на ранних этапах заболевания и отсутствием психологического выгорания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний. Значимое увеличение расходов на лечение пациентов с СД обусловлено наличием осложнений, частота которых выше у больных с неудовлетворительным профилем гликемии [39]. Так, средние годовые затраты в расчете на 1 пациента с СД1 составили 81,1 тыс. руб., на пациента с СД2 – 70,8 тыс. руб. [39]. Основная часть госпитализаций у пациентов с СД2 стала следствием имеющихся осложнений СД, в том числе, макро- и микрососудистых [39]. Средние затраты на пациента с СД 2 типа с осложнениями были в три раза выше в сравнении с таковыми у больного без осложнений [39]. Таким образом, изучение ВГ, способов ее оценки представляется крайне актуальным.

ХБП занимает особое место среди осложнений СД, поскольку она широко распространена, связана со значительным ухудшением качества жизни, высокой смертностью и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки. Развитие ХБП сопровождается сложными гормонально-метаболическими сдвигами, меняющими секрецию эндогенного инсулина и чувствительность к этому гормону. Продолжаются исследования роли ВГ в развитии микро- и макрососудистых осложнений. Установление закономерности изменения вариабельности уровня глюкозы при ПН необходимо для разработки оптимальной тактики сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом с ХБП.

В настоящее время исследование суточной гликемической кривой с оценкой вариабельности гликемии позволяет наиболее эффективно достичь компенсации сахарного диабета, поэтому снижение вариабельности гликемии является целью проводимой сахароснижающей терапии, в том числе для уменьшения возможности развития хронических осложнений сахарного диабета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011;1:81–88. doi:10.14341/2072-0351-6254
Shestakova MV, Shamchalova MSh, Yarek-Martynova IYa et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements,

- unresolved problems, and treatment prospects. *Diabetes mellitus (Moscow)* 2011;1:81–88 (In Russ.)
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1):67–77
Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic nephropathy. *Nefrologia (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):67–77 (In Russ.)
 3. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. МИА, М., 2017, 183–210
Dedov II, Shestakova MV. Complications of diabetes: treatment and prevention. *MIA (Moscow)* 2017:183–210 (In Russ.)
 4. Шамхалова МШ, Викулова ОК, Железнякова АВ, и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет* 2018;21(3):160–169
Shamchalova MSh, Vikulova OK, Zheleznyakova AV et al. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal register of adult patients with diabetes mellitus (2013–2016). *Diabetes mellitus (Moscow)* 2018;21(3):160–169 (In Russ.)
 5. Аметов АС, Черникова НА, Пуговкина ЯВ. Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2016;14(1):45–55
Ametov AS, Chernikova NA, Pugovkina YaV. Glucose homeostasis in a healthy person under various conditions. Modern view. *Endocrinology: news, opinions, training (Moscow)* 2016;14(1):45–55 (In Russ.)
 6. Мкртумян АМ, Маркова ТН, Мищенко НК. Роль почек в гомеостазе глюкозы. *Пробл эндокр* 2017;63(6):385–391. doi: 10.14341/probl2017636385-391
Mkrtyumyan AM, Markova TN, Mishchenko NK. Role of kidneys in glucose homeostasis. *Probl endocrinol (Moscow)* 2017;63(6):385–391 (In Russ.)
 7. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int* 2011;79:1–6. doi: 10.1038/ki.2010.509
 8. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27(2):136–142. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
 9. Cersosimo E. Renal glucose handling and the kidney as a target to anti-diabetic medication. *Current Trends in Endocrinology* 2014;7:81–94
 10. Демидова ТЮ. Ингибиторы SGLT-2: фармакологическая глюкозурия как новый подход в управлении СД 2 типа. *Фарматека* 2015;5(298):12–19
Demidova TYu. SGLT2 inhibitors: pharmacological glucosuria as a new approach in the management of type 2 diabetes. *Pharmateca (Moscow)* 2015;5(298):12–19 (In Russ.)
 11. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(10):3169–3176. doi: 10.2337/dc13-0387
 12. Шестакова МВ, Сухарева ОЮ. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(2):65–71
Shestakova MV, Suhareva OYu. Glyphosine: features hypoglycemic action and negligence the effects of a new class of drugs. *Clinical pharmacology and therapy (Moscow)* 2016;25(2):65–71 (In Russ.)
 13. Волкова АР, Остроухова ЕН, Дыгун ОД, и др. Глюкозотоксичность и инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2 типа: пути преодоления. *Терапия* 2017;5(15):16–21
Volkova AR, Ostrokhova EN, Dygun OD, et al. Glucose toxicity and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: ways to overcome. *Therapy (Moscow)* 2017;5(15):16–21 (In Russ.)
 14. Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ, Смирнова ГИ, Бадалян АР. Диабетическая нефропатия. *Российский педиатрический журнал* 2015;18(4):43–50
Smirnov IE, Kucherenko AG, Smirnova GI, Badalyan AR. Diabetic nephropathy. *Russian journal of Pediatrics (Moscow)* 2015;18(4):43–50 (In Russ.)
 15. Климонтов ВВ, Корбут АИ. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете. *Тер арх* 2018;10:94–98. doi: 10.26442/terarkh2018901094-98
Klimontov VV, Korbut AI. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes mellitus. *Ter arh (Moscow)* 2018;10:94–98 (In Russ.)
 16. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Шукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015;19(2):33–44. doi: 10.14341/dm2014339-50
Bobkova IN, Shestakova MV, Shhukina AA. Diabetic nephropathy-focus on podocyte damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):33–44 (In Russ.)
 17. Tascona DJ, Morton AR, Toffelmire EB, et al. Adequacy of Glycemic Control in Hemodialysis Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(10):2247–2251. doi: 10.2337/dc06-0845
 18. Kovatchev B, Clarke W. Peculiarities of the Continuous Glucose Monitoring Data Stream and Their Impact on Developing Closed-Loop Control Technology. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2008;2(1):158–163. doi: 10.1177/193229680800200125
 19. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:502–510. doi: 10.2337/dc15-2035
 20. Borkowska A, Szymańska-Garbacz E, Kwiecińska E et al. Glucose variability and glycated hemoglobin HbA1c in type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetology* 2017;6(2):48–56. doi: 10.5603/dk.2017.0009
 21. Салухов ВВ, Кицышин ВП, Улупова ЕО, Титов ДГ. Рациональное применение показателей вариабельности глюкозы в практике эндокринолога. *Эндокринология* 2018;19:819–831
Saluhov VV, Kicyshin VP, Ulupova EO, Titov DG. Rational use of glucose variability indicators in the practice of an endocrinologist. *Endocrinology* 2018;19: 819–831 (In Russ.)
 22. Древал А.В. Сравнительная характеристика непрерывной гликемической кривой у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Лечащий врач* 2011;11: 50
Dreval A.V. Comparative characteristics of the continuous glycemic curve in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Attending physician* 2011;11:50 (In Russ.)
 23. Тарасов ЮВ, Филиппов ЮИ, Борисова ЕК, и др. Технологии непрерывного мониторингирования глюкозы: успехи и перспективы. *Пробл эндокр* 2015;4:54–72. doi: 10.14341/probl201561454-72
Tarasov YuV, Filippov Yul, Borisova EK, et al. Continuous glucose monitoring technologies: progress and prospects. *Probl endocrinol* 2015;4:54–72 (In Russ.)
 24. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет* 2014;2:76–82. doi: 10.14341/dm2014276-82
Klimontov VV, Myakina NE. Glycemic variability in diabetes mellitus: a tool for assessing the quality of glycemic control and the risk of complications. *Diabetes mellitus* 2014;2:76–82 (In Russ.)
 25. John Service F. Glucose Variability. *Diabetes mellitus* 2013;62:1398–1404. doi: 10.2337/db12-1396
 26. Mc Donnell CM, Donath SM, Vidamar SI, et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:253–263. doi: 10.1089/dia.2005.7.253
 27. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593–1603
 28. Кураева ТЛ. Современная инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков аналогами инсулина детемир и аспарт. Проблемы и пути их решения. *Пробл эндокр* 2013;6:17–23. doi: 10.14341/probl201359680-86
Kuraeva TL. Modern insulin therapy of diabetes in children and adolescents with insulin analogues detemir and aspart. Problems and ways to solve them. *Probl endocrinol* 2013;6:17–23 (In Russ.)
 29. Аметов АС, Карпова ЕВ, Иванова ЕВ. Эффективное и безопасное управление сахарным диабетом 2 типа на современном уровне. *Сахарный диабет* 2009;2:18–24
Ametov AS, Karpova EV, Ivanova EV. Effective and safe management of type 2 diabetes at the modern level. *Diabetes mellitus* 2009;2:18–24 (In Russ.)
 30. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C Variability and the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(11):2198–2002. doi: 10.2337/dc08-0864
 31. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. HbA1C Variability and the Risk of Renal Status Progression in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;9(12). doi: 10.1371/journal.pone.0115509
 32. Tonna S, El-Osta A, Cooper ME, Tikellis C. Metabolic

memory and diabetic nephropathy: potential role for epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology* 2010;6:332–341. doi: 10.1038/nrneph.2010.55

33. Бродовская АН, Батрак ГА. Взаимосвязь вариабельности гликемии и поражения почек у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2018;23(2):48–49

Brodovskaya AN, Batrak GA. The relationship between the variability of glycemia and kidney damage in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Ivanovo medical Academy* 2018;23(2):48–49 (In Russ.)

34. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии. *Сахарный диабет* 2015;18(4):66–71. doi: 10.14341/dm7181

Klimontov VV, Myakina NE. Relationship of variability of glucose level and kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus on basic bolus insulin therapy. *Diabetes mellitus* 2015;18(4):66–71 (In Russ.)

35. Văduva C, Popa S, Moja M, Moja E. Analysis of chronic kidney disease – associated glycemic variability in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring system. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis* 2013;(3):315–322. doi: 10.2478/rjdnmd-2013-0030

36. Pereira S, Barros J, Salgueiro A et al. The impact of glycemic variability in the progression of renal disease in diabetic patients treated with insulin therapy. *Medicina e Investigaciyn* 2016;4(1):15–19. doi: 10.1016/j.mei.2016.01.006

37. Gorst C, Kwok CS, Aslam S et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015;38:2354–2369. doi: 10.2337/dc15-1188

38. Волкова АР, Черная МЕ, Лискер АВ, и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 1 на разных видах инсулинотерапии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2019;8(3):38–43. doi: 10.24411/2304-9529-2019-13004

Volkova AR, Chernaya ME, Lisker AV et al. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus on different types of insulin therapy. *Endocrinology: news, opinions, training* 2019;8(3):38–43 (In Russ.)

39. Дедов ИИ, Омеляновский ВВ, Шестакова МВ, и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет* 2016;19(1):30–43. doi: 10.14341/dm7784

Dedov II, Omelyanovskij VV, Shestakova MV et al. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Diabetes mellitus* 2016;19(1):30–43 (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, профессор. Тел.: +78123386646; E-mail: volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365

Мозгунова Валентина Сергеевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +78123386646; E-mail: sidelnikovavalya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0841-3438

Черная Мария Евгеньевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функцио-

нальной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +78123386646; E-mail: mashaatworld@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6567-6990

Собенин Александр Олегович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, клинический ординатор. Тел.: +78123386646; E-mail: sobenin_s@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9583-2069

Лагойко Вадим Михайлович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8АБ. Поликлиника с Клинико-диагностическим центром Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, и.о. главного врача поликлиники с КДЦ ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова. Тел.: +78123386026; E-mail: oam1med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2051-4415

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, 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.: +78122340165; ORCID: 0000-0001-6279-6567

About the authors:

Prof. Anna R. Volkova, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; volkovaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5189-9365.

Valentina S. Mozgunova, MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; sidelnikovavalya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0841-3438. resident at Department of The Faculty Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Maria E. Chernaya, MD.
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; mashaatworld@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6567-6990. resident at Department of The Faculty Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Alexander O. Sobenin, MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of The Faculty Therapy. Phone: (812) 338-66-46; sobenin_s@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9583-2069. resident at Department of The Faculty Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Vadim M. Lagoyko MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., build 6-8AB. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, clinic with CDC. Phone: (812) 338-60-26; oam1med@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2051-4415. acting chief physician of the clinic with CDC First Pavlov St.-Petersburg State Medical University.

Prof. Boris G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 234-01-65; ORCID: 0000-0001-6279-6567

Поступила в редакцию: 24.03.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 24.03.2020

Accepted for publication: 20.05.2020

© В.Н. Минеев*, А.А. Кузьмина, Т.М. Лалаева, 2020
УДК 616.248 : 616.612-001] :577.112

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-55-60

В.Н. Минеев, А.А. Кузьмина, Т.М. Лалаева*

АПЕЛИН/APJ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА И СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

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

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Ранее нами постулирована общность молекулярных патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП). Понимание этих механизмов при подобной сочетанной патологии представляет интерес для клиницистов. В последние годы внимание исследователей патогенеза БА привлечено малоисследованным адипокином – аполином. С другой стороны – аполины рассматривают в качестве ренопротективного адипокина, который может сдерживать прогрессирование ХБП. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – выявить взаимосвязь между экспрессией сигнальной системы аполин/APJ и скоростью клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 12 практически здоровых лиц, 36 больных бронхиальной астмой. Определяли уровни аполина-12, аполина-36 и APJ-рецептора аполинов на лимфоцитах периферической крови, а также уровни TNF- α , IL-6, IL-4 иммуноферментным методом по стандартному протоколу. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (pCKF) по CKD-EPI. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** С помощью факторного анализа выявлено, что скорость клубочковой фильтрации при бронхиальной астме ассоциирована с уровнем аполина-36. При этом высокому уровню скорости клубочковой фильтрации соответствует высокий уровень аполина-36. Выявлена при бронхиальной астме негативная связь провоспалительных адипокинов TNF- α и IL-6 со скоростью клубочковой фильтрации. С другой стороны – компонента IL-4 при проведении факторного анализа выявлено, что эта компонента имеет прямую связь со скоростью клубочковой фильтрации. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют высказать предположение о возможном ренопротективном эффекте аполина-36 при бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, аполин-36, аполин-12, TNF- α , IL-6, IL-4, скорость клубочковой фильтрации, ренопротекция

V.N. Mineev, A.A. Kuzmina, T.M. Lalaeva*

APELIN/APJ SIGNAL SYSTEM AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN VARIOUS VARIANTS OF BRONCHIAL ASTHMA

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

ABSTRACT

INTRODUCTION. We have previously postulated the similarity of molecular pathogenetic mechanisms in bronchial asthma (BA) and chronic kidney disease (CKD). Understanding these mechanisms in such a comorbidity pathology is of interest to the clinicians. In recent years, the attention of BA pathogenesis researchers has attracted low-investigated adipokine – apelin. On the other hand, apelin is considered as a renoprotective adipokine that can prevent the progression of CKD. **THE AIM** of the study is to identify the relationship between apelin/APJ signaling system and glomerular filtration rate in different BA variants. **PATIENTS AND METHODS.** The 12 of practically healthy persons and 36 bronchial asthma patients were examined. Levels of apelin-12, apelin-36, and APJ receptor of apelines on peripheral blood lymphocytes were determined, as well as levels of TNF- α , IL-6 IL-4 by immunoenzyme method according to standard protocol. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was calculated. **RESULTS.** With the help of factor analysis, it was revealed that the glomerular filtration rate in bronchial asthma is associated with the level of apelin-36. A high level of glomerular filtration rate corresponds to a high level of apelin-36. In bronchial asthma, the negative association of pro-inflammatory adipokines TNF- α and IL-6 with the glomerular filtration rate was revealed. On the other hand, the IL-4 was found to be directly related to the glomerular filtration rate according to the factorial analysis. **CONCLUSION.** The obtained data suggest a possible renoprotective effect of apelin-36 in bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, chronic kidney disease, apelin-36, apelin-12, TNF- α , IL-6, IL-4, glomerular filtration rate

Для цитирования: Минеев В.Н., Кузьмина А.А., Лалаева Т.М. Аполин/APJ-сигнальная система и скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Нефрология* 2020;24(4):55-60. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-55-60

For citation: Mineev V.N., Kuzmina A.A., Lalaeva T.M. Apelin/APJ signal system and glomerular filtration rate in various variants of bronchial asthma. *Nephrology* 2020;24(4):55-60 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-55-60

* Минеев В.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной теарпии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: (812) 359-62-95; E-mail: vnmineev@mail.ru ORCID: 0000-0003-0352-8137

* Mineev V.N. 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: (812) 359-62-95; E-mail: vnmineev@mail.ru ORCID: 0000-0003-0352-8137

ВВЕДЕНИЕ

Нами ранее постулирована общность молекулярных патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) [1]. Понимание этих механизмов при подобной сочетанной патологии представляет несомненный интерес для клинициста. В последние годы внимание исследователей патогенеза бронхиальной астмы привлек малоисследованный адипокин – апелин [2]. С другой стороны – апелин рассматривают в качестве ренопротективного адипокина, который может сдерживать прогрессирование ХБП [3]. Нами решено в качестве цели исследования выявить взаимосвязь между экспрессией компонентов сигнальной системы апелин/APJ и скоростью клубочковой фильтрации при различных вариантах заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 12 практически здоровых лиц, 36 больных БА, среди них с аллергической БА (АБА) – 19 больных, с неаллергической (НАБА) – 17 больных. Средний возраст практически здоровых лиц составил $36,1 \pm 2,7$ года, у пациентов – $40,1 \pm 2,0$; $p > 0,05$. Распределение обследованных лиц по полу в группах не различалось, преобладали лица женского пола (66,6% – среди практически здоровых лиц и 62,5% – среди больных БА). Длительность заболевания в среднем составляла: $10,1 \pm 1,7$ года. Структура обследованных больных по тяжести течения бронхиальной астмы: легкое течение – 12 больных, средней тяжести – 23 больных, тяжелое – 1 больной. Показатель $ОФВ_1/ЖЕЛ\%$ (индекс Тиффно) составлял для аллергического варианта БА: – $66,3 \pm 2,8\%$, $n=19$, для неаллергического варианта: – $66,1 \pm 3,3\%$, $n=17$, $p > 0,05$, что, в целом, характеризовал умеренные отклонения от соответствующих нормальных показателей. Практически все больные БА получали глюкокортикостероидные гормоны, причем применяли комбинированную наиболее безопасную и эффективную к настоящему времени ингаляционную терапию: будесонид и формотерол. У некоторых больных БА (у 2 больных с неаллергическим вариантом заболевания) были применены антибактериальные препараты.

Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты на базе клиники госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад.

И.П. Павлова. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактике БА (GINA, 2019). Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по СКD-EPI. Определение уровня апелина-12, апелина-36 и APJ-рецептора апелинов на мембранах лимфоцитов периферической крови (выделяли лимфозвесь на градиенте плотности с осаждением моноцитов на пластике) проводили иммуноферментным методом по стандартному протоколу с использованием наборов реактивов «Human Apelin 36 ELISA Kit» («Cusabio», Китай), «Human Apelin 12 ELISA Kit» («MyBioSource», США), «Human Apelin Receptor ELISA Kit» («MyBioSource», США).

Уровни TNF- α , IL-6, IL-4 определяли иммуноферментным методом наборами реактивов «альфа-ФНО – ИФА – Бест», «Интерлейкин-4 – ИФА – Бест», «Интерлейкин-6 – ИФА – Бест».

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна-Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. 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 «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования компонентов апелинергической системы и клубочковой фильтрации (pСКФ) с помощью формулы СКD-EPI при различных вариантах БА представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, уровень апелина-12 существенно снижен (в 2,5 раза) при неаллергическом варианте бронхиальной астмы по сравнению как с практически здоровыми лицами, так и с пациентами с аллергическим вариантом заболевания. При этом скорость клубочковой фильтрации также существенно ниже при неаллергическом вари-

анте БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания. Что касается апелина-36, то его уровень снижается при обоих вариантах БА по сравнению с практически здоровыми лицами, но различия между вариантами заболевания и практически здоровыми лицами статистически недостоверны. Тем не менее, примененный нами для анализа индекс отношения уровней апелина-12 к уровню апелина-36 (индекс апелин-12/апелин-36) оказался более высоким при бронхиальной астме по сравнению с таковым у практически здоровых лиц, причем при аллергическом варианте этот индекс статистически достоверно отличается от значений индекса у практически здоровых лиц. Таким образом, аллергический вариант бронхиальной астмы характеризуется смещением изоформ апелинов в сторону изоформы апелинов – апелина-12. Отметим также, что уровень экспрессии рецептора апелинов APJ на лимфоцитах периферической крови статистически достоверно не отличался при бронхиальной астме по сравнению со здоровыми лицами.

Чтобы оценить, насколько выявленные изменения в системе апелинов связаны со скоростью клубочковой фильтрации при бронхиальной астме, нами было решено провести факторный анализ, который, как известно, позволяет при изучении взаимосвязей переменных выявлять «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса, а также измерять их. В факторный анализ включены (табл. 2) как скорость клубочковой фильтрации (характеристика ХБП), две изоформы апелина, провоспалительные адипокины (IL-6, TNF- α), уровень артериаль-

ного давления (фактор риска прогрессирования ХБП, детерминанта повреждения почек и сердца [4]), так и показатель, отражающий ключевую характеристику бронхиальной астмы (тяжесть течения заболевания), и IL-4 (противовоспалительный цитокин).

Как видно из табл. 2, факторный анализ позволил выделить 3 фактора. Фактор 1 отражает взаимоотношения при бронхиальной астме главной компоненты этого фактора – показателя скорости клубочковой фильтрации – с уровнями апелинов и ключевыми факторами патогенеза заболевания. Так, уровни апелина-36 (как при поступлении, так и при повторном обследовании при выписке из клиники) имеют прямую зависимость от уровня скорости клубочковой фильтрации. При этом, подчеркнем, уровень апелина-12, равно как и значения индекса апелин-12 /апелин-36, имеют негативную связь со скоростью клубочковой фильтрации. Негативную связь со скоростью клубочковой фильтрации имеют также компоненты артериального давления [компонента диастолического (!) давления имеет большую факторную нагрузку, чем компонента систолического], а также компонента, отражающая уровень провоспалительного адипокина TNF- α . Как хорошо известно, экспрессия TNF- α при бронхиальной астме через целый ряд механизмов способствует ремоделированию бронхов, а также определяет формирование ХБП [5]. Думается, что включение показателей артериального давления в факторный анализ, оценивающий взаимоотношения скорости клубочковой фильтрации и апелинов, является далеко не случайным, учитывая, что система апелин/APJ и

Таблица 1 / Table 1

Оценка компонентов апелинергической системы и клубочковой фильтрации при различных вариантах БА

Assessment of the components of the apelinergic system and glomerular filtration rate in various bronchial asthma variants

Обследованные группы	Апелин-12 (пг/л)	Апелин-36 (пг/мл)	Индекс апелин-12 / апелин-36	APJ (пг/100×10 ⁶ лимфоцитов)	Индекс апелин-12/ APJ	Индекс апелин-36/ APJ	pСКФ
Практически здоровые лица (1)	197,2±39,1 n=12	352,5±93,4 n=12	1,33±0,24 n=12	78,7±21,1 n=12	6,8±1,6 n=12	9,3±3,4 n=12	–
БА (группа целиком) (2)	144,3±30,6 n=36	198,2±24,4 n=36	2,11±0,15 p ₁₋₂ = 0,012	59,7±13,8 n=11	10,2±2,5 n=11	8,7±2,7 n=11	103,4±2,2 n=36
Аллергический вариант БА (3)	203,6±47,8 n=19 p ₁₋₃ > 0,05	200,9±36,7 n=19 p ₁₋₃ > 0,05	2,2±0,2 n=19 p ₁₋₃ = 0,009	80,5±30,4 n=4 p ₁₋₂ > 0,05	7,8±3,1 n=4 p ₁₋₂ > 0,05	8,6±4,0 n=4 p ₁₋₂ > 0,05	108,6±3,0 n=19
Неаллергический вариант БА (4)	78,1±30,9 n=17 p ₁₋₃ = 0,023 p ₂₋₃ = 0,035	195,2±32,7 n=17 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05	1,94±0,21 n=17 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05	47,8±13,1 n=7 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05	11,5±3,6 n=7 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05	8,8±3,8 n=7 p ₁₋₄ > 0,05 p ₃₋₄ > 0,05	97,5±2,7 n=17 p ₃₋₄ = 0,011

Таблица 2 / Table 2

Результаты факторного анализа при бронхиальной астме**Factor analysis results for asthma**

Фактор 1, дисперсия 54,3%		Фактор 2, дисперсия 25,6%		Фактор 3, дисперсия 20,0%	
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,993	IL-6 (пг/мл)	0,987	Течение БА (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	-0,977
Апелин-36 (пг/мл) (повторное исследование в динамике при выписке)	-0,990	Апелин-12 (пг/л)	-0,857	TNF-α (пг/мл)	0,694
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	0,984	СОЭ (мм/ч)	-0,854	IL-4 (пг/мл)	-0,558
Апелин-36 (пг/мл)	-0,969	IL-4 (пг/мл)	0,677	СОЭ (мм/ч)	0,498
Индекс апелин-12 /апелин-36	0,893	TNF-α (пг/мл)	0,361	Систолическое АД (мм рт. ст.)	0,456
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	0,873	Индекс апелин-12 /апелин-36	-0,190	Индекс апелин-12 /апелин-36	0,409
TNF-α (пг/мл)	0,623	Систолическое АД (мм рт. ст.)	0,175	Апелин-12 (пг/л)	-0,282
IL-4 (пг/мл)	-0,480	Апелин-36 (пг/мл)	0,096	Апелин-36 (пг/мл)	0,228
Апелин-12 (пг/л)	0,430	Диастолическое АД (мм рт. ст.)	-0,093	Диастолическое АД (мм рт. ст.)	-0,149
Течение БА (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,198	Течение БА (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,082	Апелин-36 (пг/мл) (повторное исследование в динамике при выписке)	0,133
СОЭ (мм/ч)	-0,154	Апелин-36 (пг/мл) (повторное исследование в динамике при выписке)	0,047	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	-0,115
IL-6 (пг/мл)	0,117	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,020	IL-6 (пг/мл)	0,113

ренин-ангиотензиновая система взаимодействуют по механизму «crosstalk» [6]. Любопытно, что IL-6 имеет значительно меньшую факторную нагрузку по сравнению с TNF-α по отношению к скорости клубочковой фильтрации. Обсуждая связь таких провоспалительных адипокинов, как TNF-α и IL-6, с клубочковой фильтрацией при ХБП, трудно удержаться и еще раз процитировать (ранее цитировали в работе [7]) яркое и точное название одной из статей P. Stenvinkel et al. (2005) [8], посвященной балансу в цитокиновой сети при уремии: «IL-10, IL-6, and TNF-α: Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly». Внутри этой цитокиновой сети IL-10 рассматривается как «хороший» цитокин, IL-6 – как «плохой», а TNF-α – как «ужасный, угрожающий». Что касается компоненты IL-4 фактора 1, то факторный анализ выявил, что эта компонента имеет прямую связь со скоростью клубочковой фильтрации. Подобная связь была установлена в эксперименте на модели ХБП у крыс [9], в котором была выявлена ассоциация экспрессии мРНК IL-4 в ткани почек с уменьшением воспаления и замедлением развития фиброза. Важная особенность этого эксперимента заключалась в том, что крысы, на которых моделировали ХБП, подвергались

физическим тренировкам. В этом контексте необходимо упомянуть обзорное исследование [10], в котором проанализирован опыт применения с положительным эффектом аэробной физической нагрузки, а также электромиостимуляции в различных областях медицины, в том числе и при ХБП (у больных, находящихся на гемодиализе).

Фактор 2 отражает ту микросеть про- и противовоспалительных цитокинов, которые ответственны за реализацию иммунного ответа собственно при бронхиальной астме. При этом именно апелин-12, судя по большой негативной факторной нагрузке по отношению к провоспалительным цитокинам, может, по-видимому, рассматриваться в этой микросети в качестве противовоспалительного адипокина. Отдельного рассмотрения требует включение в фактор 2 с большой факторной нагрузкой такой компоненты, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Обращает внимание, что эта компонента имеет обратную связь с компонентами, характеризующими провоспалительные цитокины. Думается, что подобная неожиданная связь вполне объяснима. Применение при бронхиальной астме в качестве базисной терапии глюкокортикоидов как топических, так и системных, может становиться, как

хорошо известно, причиной возникновения нарушений со стороны системы гемостаза с нарастанием агрегации эритроцитов, что лежит в основе процесса оседания эритроцитов. Действительно, при проведении дополнительно корреляционного анализа нами была выявлена положительная корреляционная зависимость значений СОЭ от суточной дозы ингаляционных глюкокортикоидов, эквивалентной будесониду (мкг) ($r=0,487$; $p=0,002$; $n=39$), а также положительная корреляционная связь с фактом применения пероральных глюкокортикоидов ($r=0,629$; $p<0,0001$; $n=37$).

Подтверждением влияния глюкокортикоидной терапии при бронхиальной астме на взаимоотношения компонент при проведении факторного анализа являются компоненты фактора 3. Так, фактор 3, отражающий тяжесть течения бронхиальной астмы и, по-видимому, что более точно, бронхиальной астмы, частично контролируемой или неконтролируемой (все больные обследованы в стационаре в фазе обострения), включает те взаимоотношения компонент, которые обусловлены применением глюкокортикоидов при данном заболевании. При проведении дополнительно корреляционного анализа было выявлено негативная корреляционная зависимость TNF- α (пг/мл) от дозы (курсовая доза) внутривенно вводимого глюкокортикоидного препарата в пересчете на преднизолон (мг) ($r=-0,433$; $p=0,015$; $n=31$). Что касается корреляционной зависимости собственно тяжести течения бронхиальной астмы, то нами также была выявлена корреляционная зависимость (позитивная) от дозы (курсовой дозы) внутривенно вводимого глюкокортикоидного препарата в пересчете на преднизолон (мг) ($r=-0,597$; $p=0,0003$; $n=32$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При обобщении полученных данных необходимо выделить следующие положения. Во-первых, с помощью факторного анализа удалось выявить, что СКФ связана с большой факторной нагрузкой с уровнем апелина-36, причем высокому уровню скорости клубочковой фильтрации соответствует высокий уровень апелина-36. При этом следует отметить, что выявлена негативная связь провоспалительных адипокинов со скоростью клубочковой фильтрации, что позволяет высказать предположение о возможном ренопротективном эффекте апелина-36 при бронхиальной астме. В этом отношении представляют интерес экспериментальные (на модели эпителиально-мезенхимального перехода эпителиальных клеток канальцев у крыс)

данные об антифибротическом эффекте апелина (апелина-36) в почках [11].

Нельзя не отметить, что ренопротективный эффект предполагается и в отношении апелина-12, но не апелина-36, в популяции больных, находящихся на гемодиализе [12], с такими заболеваниями, как диабетический нефросклероз, артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит.

Можно предположить, что при гемодиализе меняется сродство агонистов (апелинов) к соответствующим рецепторам, как это отмечено, в частности, для глюкокортикоидов при гемодиализе [13]. Это тем более важно с учетом того, что апелин-36 имеет более сильный аффинитет к рецептору APJ, чем апелин-12.

И еще, пожалуй, наиболее важно то, что, по мнению М. Hosoya et al. (2000) [14], апелин-12 и апелин-36 могут играть различные физиологические роли как *in vivo*, так и *in vitro*. Именно такое утверждение делает необходимым выяснение роли апелинов в патологии с обязательным учетом влияния их конкретных изоформ.

Что касается возможной роли апелина-12, то в обследованной нами группе больных бронхиальной астмой эта роль определяется его эффектом в отношении противовоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6, принимающих участие, как было уже отмечено, не только в ремоделировании бронхов, но и в формировании ХБП.

Добавим также, что при исследовании возможной роли апелин/APJ сигнальной системы в патологии следует учитывать появляющиеся данные об органозависимости и органоспецифичности изменений этой сигнальной системы при тканевом повреждении [15]. Можно вполне предположить, что характер изменений этой многофункциональной сигнальной системы может зависеть и от характера патологического процесса (бактериальное или иммунное воспаление, эндокринные, дистрофические процессы и т.д.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что при БА нами выявлена связь апелина-36 со скоростью клубочковой фильтрации, которая позволяет предположить ренопротективный эффект этой изоформы апелинов. Ограничением нашего исследования является ограниченный объем материала, однако расширение объема исследований в этой области целесообразно, прежде всего, за счет исследований дополнительных патогенетических вариантов бронхиальной астмы, учитывая многоликость этого заболевания. Главной конечной целью всех

подобных исследований является разработка новых лечебных таргетных подходов, в том числе и в нефрологической практике на основе модуляции измененной апелин/APJ сигнальной системы [3].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова ОМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015;19(2):27–32. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89>
1. Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova OM. Asthma and chronic kidney disease (general mechanisms). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):27–32 (In Russ.)
2. Минеев ВН, Лалаева ТМ, Кузьмина АА. Возможная роль апелинергической сигнализации в развитии патологии бронхолегочной системы. *Пульмонология* 2013;(2):101–104. doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-101-104
2. Mineev VN, Lalaeva TM, Kuzmina AA. Probable role of apelinergic system in occurrence of pulmonary diseases. *Pulmonologiya* 2013;(2):101–104. (In Russ.)
3. Huang Z, Wu L, Chen L. Apelin/APJ system: A novel potential therapy target for kidney disease. *J Cell Physiol* 2018;233(5):3892–3900. doi: 10.1002/jcp.26144
4. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>
4. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):89–115 (In Russ.)
5. Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P et al. Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. *Am J Nephrol* 2012;135(3):288–294. doi: 10.1159/000335934
6. Sato T, Suzuki T, Watanabe H et al. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts. *J Clin Invest* 2013;123(12):5203–5211. doi: 10.1172/JCI69608
7. Минеев ВН, Васильева ТС, Кузьмина АА, Лалаева ТМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек: возможная патогенетическая роль воспалительных цитокинов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016;(2):56–60. doi: 10.14427/jipai.2016.2.56
7. Mineev VN, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA, Lalaeva TM. Bronhial'naia astma i khronicheskaya bolezn' pochek: vozmozhnaia patogeneticheskaya rol' vospalitel'nykh citokinov. *Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya* 2016;(2):56–60 (In Russ.)
8. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005;67(4):1216–1233. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x
9. Souza MK, Neves RVP, Rosa TS et al. Resistance training attenuates inflammation and the progression of renal fibrosis in chronic renal disease. *Life Sci* 2018;206:93–97. doi: 10.1016/j.lfs.2018.05.034
10. Вишневецкий КА, Румянцев АШ, Смирнов АВ, Коростелева НЮ. Возможности применения накожной билатеральной электростимуляции: от космической медицины к реабилитации инвалидов. *Нефрология* 2015;19(1):41–53
10. Vishnevskii KA, Rumyantsev AS, Smirnov AV, Korosteleva NY. Applicabilities of bilateral epicutaneous electromyostimulation: from space medicine to rehabilitation of disabled persons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):41–53 (In Russ.)
11. Wang LY, Diao ZL, Zhang DL et al. The regulatory peptide apelin: a novel inhibitor of renal interstitial fibrosis. *Amino Acids* 2014;46(12):2693–2704. doi: 10.1007/s00726-014-1826-8
12. Leal VO, Lobo JC, Stockler-Pinto MB et al. Apelin: a peptide involved in cardiovascular risk in hemodialysis patients? *Ren Fail* 2012;34(5):577–581. doi: 10.3109/0886022X.2012.668490
13. Frezza G, Colli LM, De Antonio SR, De Castro M. Glucocorticoid resistance in dialysis patients reduces long-term graft survival after kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2014;30(4):145–148. doi: 10.1016/j.trim.2014.04.002
14. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000;275(28):21061–21067. doi: 10.1074/jbc.M908417199
15. Fan XF, Xue F, Zhang YQ et al. The Apelin-APJ axis is an endogenous counterinjury mechanism in experimental acute lung injury. *Chest* 2015;147(4):969–978. doi: 10.1378/chest.14-1426

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

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(921)359-62-95, E-mail: vnminee@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0352-8137

Кузьмина Анна Александровна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(953)165-98-71, E-mail: anna_in_black@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4097-1234.

Доц. Лалаева Татьяна Михайловна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(911)912-80-43, E-mail: t.lalaeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3470.

About the authors:

Prof. Valerii N. Mineev, MD, PhD, DMedSci
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, professor of Department of Hospital Therapy. Phone 8(921)3596295, E-mail: vnminee@mail.ru ORCID: 0000-0003-0352-8137.

Anna A. Kuzmina MD, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, assistant professor of Department of Hospital Therapy. Phone 8(953)165-98-71, E-mail: anna_in_black@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4097-1234

Tatyana M. Lalaeva doctor of medical sciences MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, associate professor of Department of Hospital Therapy. Phone 8(911)912-80-43, E-mail: t.lalaeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3470

Поступила в редакцию: 27.04.2020
Принята в печать: 20.05.2020
Article received: 27.04.2020
Accepted for publication: 20.05.2020

© В.А. Ковалевский*, А.Н. Шишкин, 2020
УДК 616.61-008.64 : 616.441

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-61-66

В.А. Ковалевский, А.Н. Шишкин*

ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. У пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих гемодиализ как основной метод заместительной почечной терапии (ЗПТ), с течением времени поражаются органы эндокринной системы, в том числе и щитовидная железа. Изучение изменений в тиреоидном статусе представляется актуальной задачей. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучение функциональных и гендерных особенностей тиреоидного статуса в зависимости от длительности нахождения пациентов на гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Была произведена оценка тиреоидного статуса у 108 пациентов (44 женщины и 64 мужчины, средний возраст $51,7 \pm 15,4$ года) находящихся на программном гемодиализе. Пациенты были разделены на квантили по длительности нахождения на ЗПТ: 1-я группа – от 4 до 25 мес (28 чел.), 2-я группа – от 41 до 59 мес (26 чел.), 3-я группа – от 68 до 97 мес (26 чел.) и 4-я более 100 мес (28 чел.). Производился корреляционный анализ, а также сравнение между группами по уровню свободного T_4 , ТТГ, отношению св. T_4 к ТТГ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среднее значения св. T_4 составило $11,95 \pm 2,07$ пмоль/мл и ТТГ $1,5 \pm 0,94$ мкМЕ/мл. Достоверные различия в тиреоидном статусе были получены между 1-й и 2-й группой по уровню ТТГ и отношению св. T_4 к ТТГ ($p < 0,01$) – уровень ТТГ во 2-й группе выше ($0,74$ к $2,1$ мкМЕ/мл), а отношение св. T_4 к ТТГ ниже ($13,09$ к $4,91$). Достоверных различий между остальными группами и при гендерном анализе выявлено не было. Всего дисфункция ЩЖ была выявлена у 20,3 % обследованных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, наибольшие отклонения в тиреоидном статусе возникают после 2 лет нахождения на ЗПТ методом гемодиализа. У пациентов, более 5 лет находящихся на ЗПТ, тиреоидный статус стабилизируется. Причины этого феномена до конца не изучены.

Ключевые слова: гемодиализ, щитовидная железа, гормоны

V.A. Kovalevskiy, A.N. Shishkin*

FEATURES OF THE THYROID STATUS IN PATIENTS RECEIVING PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Department of faculty therapy, Saint Petersburg State University, faculty of medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. In patients with CKD stage 5 receiving hemodialysis as the main method of renal replacement therapy (RRT), the endocrine system organs, including the thyroid gland, are affected over time. The study of changes in the thyroid status is an urgent task. **AIM OF STUDY.** Study of functional and gender characteristics of the thyroid status, depending on the duration of patients stay on hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** The thyroid status was measured in 108 patients (44 women and 64 men, average age 51.7 ± 15.4 years) undergoing hemodialysis. Patients were divided into quartiles according to the duration of stay on the RRT: group 1 4 – 25 months (28 people), group 2 41 – 59 months (26 people), group 3 68 – 97 months (26 people) and the fourth more than 100 months (28 people). We performed correlation analysis and comparison between groups on the level of free T_4 , TSH, the ratio of fT_4 to TSH. **RESULTS.** The average value of fT_4 was 11.95 ± 2.07 pmol / ml and TSH 1.5 ± 0.94 mcME/ml. Significant differences in thyroid status were obtained between the first and second groups in terms of TSH level and ratio fT_4 to TSH ($P < 0.01$) – the level of TSH in the second group is higher (0.74 to 2.1 mcME/ml) and the ratio of fT_4 to TSH is lower (13.09 to 4.91). In total, thyroid dysfunction was detected in 20.3% of the examined patients. **CONCLUSION.** Thus, deviations in the thyroid status occur after 2 years of being on RRT by hemodialysis. In patients who have been on RRT for more than 5 years, the thyroid status stabilizes. The reasons for this phenomenon are completely incomprehensible.

Keywords: hemodialysis, thyroid gland, hormones

Для цитирования: Ковалевский В.А., Шишкин А.Н. Особенности тиреоидного статуса у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология* 2020;24(4):61-66. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-61-66

For citation: Kovalevskiy V.A., Shishkin A.N. Features of the thyroid status in patients receiving programmed hemodialysis. *Nephrology* 2020;24(4):61-66 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-61-66

*Ковалевский В.А. 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7(911)9381988; E-mail: vov-ca@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3964-9061

*Kovalevskiy V.A. 199106, Saint Petersburg, 21-ya Liniya V. O., 8A. Saint Petersburg State University, faculty of medicine, Department of faculty therapy. Phone: +7(911)9381988; E-mail: vov-ca@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3964-9061

ВВЕДЕНИЕ

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) оказывают активное влияние на процессы обмена веществ. Распространенность гипо- и гипертиреоза в европейских исследованиях составляет от 0,1 % до 7,7 % для гипотиреоза и от 0,2 % до 9,3 для гипертиреоза [1].

Один из видов дисфункции ЩЖ, так называемая пониженная функциональная активность щитовидной железы (low-normal thyroid function), характеризуется нормальным или находящемся на верхней границе нормы уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и/или уровнем тироксина (T_4) расположенном на нижней границе эутиреоидного диапазона [2]. Такое состояние еще нельзя отнести к субклиническому гипотиреозу, однако ряд авторов рассматривает его как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По результатам мета-анализов, данный вид дисфункции ЩЖ характерен для пациентов с дислипидемией, метаболическим синдромом и хронической болезнью почек (ХБП) любой этиологии.

Синдром эутиреоидной патологии – это отклонения в содержании сывороточных тиреоидных гормонов в результате периферических изменений их метаболизма и транспорта у больных с нетиреоидными заболеваниями. Наиболее распространенной его формой у пациентов на гемодиализе является синдром низкого T_3 [3, 4]. При этом стоит отметить, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на додиализных стадиях преобладает субклинический гипотиреоз. По мнению некоторых исследователей, измерение уровня ТТГ должно быть обязательным для таких пациентов [4–9], поскольку повышение его уровня сопровождается увеличением риска смертности в 2,2–2,5 раза [6, 7].

В крупном исследовании, объединившем в себе данные 16 когорт из разных стран мира и включившем в сумме более семидесяти тысяч обследованных, было показано, что клинический и субклинический гипотиреоз ассоциирован со сниженной скоростью клубочковой фильтрации в сравнении с эутиреозом. Однако было показано, что не субклинический гипотиреоз приводит к снижению СКФ, но патология почек влияет на метаболизм гормонов ЩЖ. Также было установлено, что величина снижения СКФ в год не зависела от уровня тиреоидных гормонов [8].

ХБП на додиализных стадиях также приводит к изменениям в функционировании ЩЖ. Существует мнение, что при ХБП наблюдаются проблемы с экскрецией йода, что вызывает возник-

новение эффекта Вольфа–Чайкова – подавление органификации йода и, тем самым, синтеза гормонов ЩЖ при введении большого количества неорганического йода в организм. Данным эффектом, обнаруженным одноименными авторами в 1948 году, нередко пытаются объяснить возникновение гипотиреоза у пациентов с ХБП. Однако дискуссия о наличии данного эффекта не утихает, поскольку с одной стороны, уровни йода, признанные ингибирующими, определяются в крови японцев, традиционно употребляющих в пищу большое количество морских водорослей, богатых йодом. Кроме того, в эндокринологической практике раствор Люголя используют для лечения тиреотоксикоза. Известен и амиодарон-индуцированный гипотиреоз. В этих когортах эффекта Вольфа–Чайкова не отмечено [9].

В ряде исследований было показано, что распространенность клинического гипер- и гипотиреоза у гемодиализных (ГД) пациентов сравнима со здоровыми и чаще всего связана с наличием аутоиммунной патологии [10–12]. При изучении уровня реверсивного T_3 (который образуется при дейодировании T_4 дейодиназой третьего типа и является неактивной формой гормона) у пациентов на ГД с гипотиреозом (получающих заместительную гормональную терапию), на ГД с впервые выявленным гипотиреозом и на ГД, но без гипотиреоза, а также контрольной группой здоровых людей было выявлено, что самый высокий уровень данного гормона (372,3 пг/мл) был в контрольной группе. Достоверно ниже он был в остальных трех группах, между которыми различие было несущественно. Также средний уровень свободной фракции тироксина достоверно не различался в группе контроля и группе ГД пациентов без гипотиреоза [13]. Однако в цитируемой статье данных о длительности нахождения пациентов на ГД не было предоставлено. На наш взгляд, полученные результаты говорят о том, что снижается именно функциональная активность ЩЖ у пациентов с ХБП 5д, а не функциональная активность дейодиназ периферических тканей.

Структурные или функциональные изменения ЩЖ при ХБП 5д стадии могут клинически не проявляться длительное время. Вместе с тем, нельзя исключить, что клиническая симптоматика тиреоидной патологии у данной группы пациентов чаще всего трактуется врачами как проявление уремии. Было показано, что пациенты с более высокими значениями ТТГ имеют худшие показатели в тестах качества жизни SF-36 и шкалы депрессии Бека 2. Их показатели энергичности,

усталости, эмоциональной стабильности ухудшались от группы к группе с более высокими значениями ТТГ – пациенты из терции с наивысшими значениями ТТГ (в нормальных пределах) имели на 5 пунктов меньше по опроснику SF-36 в шкале физическое функционирование по сравнению с пациентами из противоположного терции ($p=0,04$) [14].

При оценке влияния частоты проведения процедуры ГД на тиреоидный статус было выявлено, что разница в уровне гормонов ЩЖ и ТТГ достоверно отсутствует ($p < 0,05$) вне зависимости от режима (сравнивали ГД 3 и 6 раз в неделю с ночным гемодиализом, проводимым 3 и 6 раз в неделю через 12 мес нахождения на таком режиме ЗПТ) [15].

Поскольку процедура ГД, как основной метод заместительной почечной терапии, позволяет продлить жизнь пациентов с сохранением их трудоспособности, то встает вопрос о качестве жизни, на которую значительно влияет уровень гормонов ЩЖ. Однако исследований, охватывающих встречаемость дисфункции ЩЖ у ГД пациентов в зависимости от длительности нахождения на ЗПТ, нет.

Целью нашей работы была оценка тиреоидного статуса у пациентов, находящихся различное время на ЗПТ методом программного гемодиализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были пациенты с 5 стадией хронической болезни почек, получавшие ГД как основной метод лечения в 2013 году на клинической базе гемодиализного центра клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на передачу и публикацию данных без указания ФИО.

Критериями исключения было наличие тяжелой соматической патологии или обострения

хронической за 2 нед до забора крови; наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ, впервые выявленные повышенные уровни антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, а также манифестные формы гипо- и гипертиреоза.

В исследование было включено 108 человек (44 женщины и 64 мужчины), средний возраст $51,7 \pm 15,4$ года, данные пациенты получали стандартный 5-часовой диализ, три раза в неделю. Уровень креатинина и мочевины до сеанса ГД составлял $1041 \pm 190,3$ и $27,6 \pm 4,9$ ммоль/л соответственно. Значения однопулового Kt/V у всех пациентов было выше 1,4 ($1,78 \pm 0,15$).

Пациенты были разделены на 4 группы по квартилям длительности нахождения на ЗПТ: 1-я группа – пациенты, получающие ГД менее 25 мес [медиана 7,5 (5,75; 18,5) мес], n-28, 2-я группа – длительность ЗПТ от 39 до 67 мес [медиана 48 (41;59) мес], n-26, 3-я группа – длительность ЗПТ от 68 до 97 мес [медиана – 77 (70; 96) мес], n-26, 4-я группа – длительность ЗПТ более 100 мес [медиана 113,5 (100,25;144,25) мес], n-28.

У обследуемых были проведены клинические и биохимические исследования крови (табл. 1). Для оценки функции ЩЖ определяли свободную фракцию тироксина (T_4) и ТТГ (иммунохимический анализатор Abbott Architect i2000). Нормальными значениями ТТГ считали диапазон 0,35–4,94 мкМЕ/мл и св T_4 9,0–19,0 пмоль/л. В связи с тем, что отсутствовала возможность определения реверсивного T_3 , было принято решение не измерять уровень свободного T_3 , так как он в таких условиях не может быть адекватно трактован, учитывая вероятность ингибирования дейодиназы 1 типа, расположенной в тиреоидоцитах.

Сводные данные о пациентах представлены в табл. 1.

Забор материала для оценки тиреоидного статуса проводился непосредственно после сеанса ГД через сосудистый доступ из фистулы, что, по данным литературы, дает более высокие значения

Таблица 1 / Table 1

Общая характеристика обследованных General characteristics of the examined

Показатель	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
Длительность ГД, мес	67,5	28,5	99,3
ИМТ, кг/м ²	25,7	22,1	27,8
Гемоглобин, г/л	109,5	86,25	119
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,55	2,86	3,99
Общий белок, г/л	70	65,25	75
ПТТ, пг/мл	174,5	90,23	324,3
Кальций общий, ммоль/л	2,23	2,07	2,31
Неорганический фосфат, ммоль/л	1,73	1,24	2,24

Таблица 2 / Table 2

Тиреоидный статус обследованных групп
Thyroid status of the examined groups

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Число пациентов	28	26	26	28
Возраст (лет)	50 (40,5; 59)	57** (46; 72)	49** (43; 53)	48** (37,3; 53,8)
Длительность ЗПТ (мес)	7,5 (5,75; 18,5)	48* (41;59)	77* (70; 96)	113,5* (100,3; 144,3)
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,74 (0,56; 1,21)	2,1* (1,34; 2,69)	1,14** (0,79; 1,63)	0,97** (0,73; 1,51)
свТ ₄ (пмоль/л)	11,49 (10,96; 12,32)	10,97** (10,19; 13,14)	11,08** (9,73; 11,38)	10,45** (9,39; 11,19)
Т ₄ /ТТГ	13,09 (9,62; 19,41)	4,91* (4,36; 8,91)*	9,72** (6,95; 13,17)	11,30** (6,20; 17,17)

* p<0,01; ** p>0,05.

гормонов щитовидной железы, чем кровь, взятая до сеанса. Всем пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы была рекомендована и предложена процедура тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии узлов, однако в большинстве случаев был получен отказ.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm m$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «MS Excel 2016» («Microsoft Corporation», США) «Statistica Ver. 13.0» («StatSoft, Inc.»), США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке уровня ТТГ его среднее значение составило $1,50 \pm 0,94$ мкМЕ/мл. Субклинический гипертиреоз встречался в 7,4% наблюдений. Субклинический гипотиреоз выявлен у 2 пациентов при наличии диффузно-узловых изменений в ЩЖ.

Среднее значение свободного тироксина составило $11,95 \pm 2,07$ пмоль/мл. У 11,1% обследованных был выявлен синдром низкого Т₄.

При анализе групп по длительности находке-

ния на ЗПТ достоверные различия ($P < 0,01$) были получены между 1-й и 2-й группой по уровню ТТГ и отношению Т₄ к ТТГ. При анализе данных двух групп видно, что во 2-й уровень ТТГ заметно выше, а отношение Т₄ к ТТГ достоверно ниже, чем в 1-й. Однако показатели уровня свТ₄ находятся в рамках погрешности.

При проведении дальнейшего анализа тиреоидного статуса между 2–3-й и 3–4-й группами различия не выходят за границы статистической погрешности. Сводные данные по группам представлены в табл. 2.

Корреляционный анализ между уровнями ТТГ и свТ₄ показал очень слабую силу связи, результаты анализа отражены на рисунке.

При сравнении показателей тиреоидного статуса у мужчин и женщин из обследованной выборки различий между гендерными группами не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверная разница в тиреоидном статусе наблюдались между пациентами, получающими гемодиализ менее 2 лет и группой, получающих диализ от 2 до 5 лет. Мы предполагаем, что в этот период происходит адаптация организма пациента к процедуре ГД, что выражается в дальнейшей стабилизации показателей тиреоидного статуса.

У 11,1% обследованных выявлен синдром низкого Т₄ – сочетание сниженного уровня тироксина с нормальным уровнем ТТГ. По данным литературы, синдром низкого Т₄ не настолько характерен для больных ХБП на ГД, как синдром низкого Т₃ [16], однако в нашем исследовании не оценивали уровень трийодтиронина.

Необходимо учитывать важность самой процедуры ГД, которая за короткий промежуток времени оказывает позитивное влияние на уровень гор-

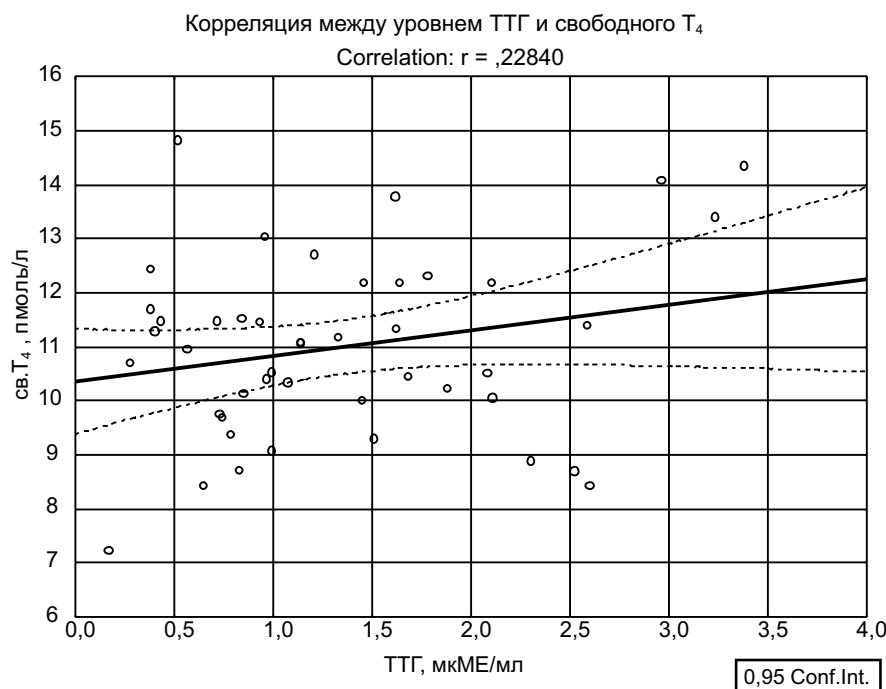


Рисунок. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и свободным тироксином. P-value=0,05.

Figure. Relationship between the level of TSH and free thyroxine. P-value=0,05.

монов, в частности трийодтиронина. Происходит это за счет активации дейодиназ и, возможно, снижения синтеза реверсивного T_3 , который является их ингибитором [17]. Также нельзя исключать снижение концентрации неорганического йода в плазме крови после сеанса ПГД, что должно приводить к устранению эффекта Вольфа–Чайкова, который, несомненно, присутствует у диализных больных, поскольку накапливаемый с поступающей пищей, жидкостью и при дейодировании тиреоидных гормонов йод не может быть экскретирован организмом, вследствие чего происходит его накопление. Возможно, данный эффект – основная причина взаимосвязи между уровнем T_3 и скоростью клубочковой фильтрации [18].

Корреляция между уровнями ТТГ и T_4 по результатам проведенного исследования отсутствовала, что совпадает с данными из литературных источников [19]. Объяснение этому может заключаться в адаптации организма к высоким значениям продуктов азотистого обмена крови, тормозящих биосинтез белка и, как следствие, синтез пептидного ТТГ. Возможно это связано с воздействием высоких уровней реверсивного T_3 , поскольку он способен связываться с рецептором, но не реализует через него анаболическую функцию, при этом подавляя синтез тиреолиберина и ТТГ, однако в нашей работе уровень трийодтиронина не оценивался.

Для постановки диагноза субклинического гипотиреоза необходим высокий уровень ТТГ, но если происходят нарушения в синтезе последне-

го, то поставить данный диагноз не представляется возможным. С учетом особенностей питания и поступления аминокислот в организм человека, получающего ПГД, возможен вариант недостаточного синтеза ТТГ в базофильных тиреотрофах гипофиза, в связи с чем нельзя исключить необходимость других критериев для постановки данного диагноза. Это смогло бы объяснить, почему ТТГ имеет тенденцию к снижению при нахождении на ЗПТ длительное время, а также низкую частоту гипертиреоза у гемодиализных пациентов.

Неизученным в том числе остается факт наличия и влияния эффекта Вольфа–Чайкова, поскольку неизвестно количество йода в постдиализной жидкости, уровень неорганического йодида в плазме крови до и после сеанса ПГД, и какое количество йода безопасно потреблять диализному пациенту, чтобы не вызвать подавление выработки тиреоидных гормонов в междиализный период. Это достаточно большое пространство для дальнейшего изучения, которое может повлиять не только на качество, но и на длительность жизни людей, вынужденных получать ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что у 20,3 % обследованных пациентов можно говорить о наличии субклинической дисфункции ЩЗ. Наибольшие изменения тиреоидного статуса наблюдались в группе пациентов с длительностью ГД от 3 до 6 лет. Причины данного феномена требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén -Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99:923–931. doi: 10.1210/jc.2013-2409
2. van Tienhoven-Wind LJ, Dullaart RP. Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. *Nutrients* 2015 Feb 16;7(2):1352–1377. doi: 10.3390/nu7021352
3. Jusufovic S, Hodzic E. Functional thyroid disorders are more common in patients on chronic hemodialysis compared with the general population. *Materia Socio-Medica* 2011;4:206–209. doi: 10.5455/msm.2011.23.206-209
4. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, Iyer V, Cheriya P. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology* 2014; 2014:520281. doi: 10.1155/2014/520281
5. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G et al. Prevalence of sub-clinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 3:1296–1300. doi: 10.2215/CJN.00800208
6. Rhee CM, You AS, Nguyen DV et al. Thyroid Status and Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 May 1;102(5):1568–1577. doi: 10.1210/jc.2016-3616
7. Sforza N, Rosenfarb J, Rujelman R. Hypothyroidism in hospitalized elderly patients: a sign of worse prognosis. *Journal of Endocrinological Investigation* 2017 Dec;40(12):1303–1310. doi: 10.1007/s40618-017-0690-2
8. Meuwese CL, van Diepen M, Cappola AR et al. Thyroid Studies Collaboration. Low thyroid function is not associated with an accelerated deterioration in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Apr 1;34(4):650–659. doi: 10.1093/ndt/gfy071
9. Abraham GE. The Wolff-Chaikoff Effect: Crying Wolf? *The Original Internist* 2005;12(3):112–118
10. Догадин СА, Ивлиева ЕС, Ивлиев СВ. Состояние щитовидной железы у больных с хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2010; 2(6):51–56
11. Dogadin S, Ivlieva E, Ivliev S. State of the thyroid gland in patients with chronic renal failure on program hemodialysis. *Clinical and experimental thyroidology* 2010; 2 (6): 51–56 (In Russ.)
12. Санай Т, Окамура К, Киси Т. Importance of specific reference values for evaluation of the deteriorating thyroid function in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Journal of Endocrinological Investigation* 2015 Jan;38(1):47–56. doi: 10.1007/s40618-014-0121-6
13. Dubczak I, Niemczyk L, Szamotulska K et al. The influence of hypothyroidism and substitution treatment on thyroid hormone conversion ratios and rT3 concentration in patients with end-stage renal failure. *Endokrynol Pol* 2019;70(2):165–171. doi: 10.5603/EP.2018.0087
14. Rhee CM, Chen Y, You AS et al. Thyroid Status, Quality of Life, and Mental Health in Patients on Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017 Aug 7;12(8):1274–1283. doi: 10.2215/CJN.13211216
15. Joan CL, Gerald JB, George AK et al. Thyroid function in end stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodialysis International* 2017 Oct;21(4):534–541. doi: 10.1111/hdi.12527
16. Николаева ЛГ, Поздняк АО, Мадьянов ИВ, Кичигин ВА. Оценка тиреоидного статуса у пациентов, получающих программный гемодиализ. *Практическая медицина* 2011; 54(6):106–118
17. Nikolaeva I, Pozdnyak A, Madyanov I, Kichigin V. Evaluation of thyroid status in patients receiving programmed hemodialysis. *Practical medicine* 2011;6(54):106–118 (In Russ.)
18. Gopal Basu, Anjali Mohapatra. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012 Mar;16(2):204–213. doi: 10.4103/2230-8210.93737
19. Hyang MK, Chan HK, Fa MD et al. The impact of low tri-iodothyronine levels on mortality is mediated by malnutrition and cardiac dysfunction in incident hemodialysis patients. *European Journal of Endocrinology* 2013 Sep 12;169(4):409–419. doi: 10.1530/EJE-13-0540
20. Волкова АР, Дыгун ОД, Лукичев БГ, Дора СВ, Галкина ОВ. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. *Нефрология* 2018;22(4):40–49
21. Volkova AR, Dygun OD, Lukichev BG, Dora SV, Galkina OV. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):40–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49>

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

Сведения об авторах:

Аспирант Ковалевский Владимир Андреевич
199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7(911)9381988; E-mail: vov-ca@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3964-9061

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук
199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, заведующий кафедрой факультетской терапии. Тел.: +79216413330; E-mail: alexshishkin@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5111-2131

About the authors:

Postgraduate student Vladimir A. Kovalevsky MD
199106, St. Petersburg, 21st line V.O., d.8a. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Faculty Therapy Tel.: +7 (911) 9381988; E-mail: vov-ca@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3964-9061

Prof. Alexander N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci
199106, St. Petersburg, 21st line V.O., d.8a. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Faculty Therapy. Head of the Department Tel.: +79216413330; E-mail: alexshishkin@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5111-2131

Поступила в редакцию: 29.04.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 29.04.2020

Accepted for publication: 20.05.2020

© С.А. Смакотина, Ю.А. Боханов, Н.В. Фомина, 2020
УДК 616-009.2 +616.89-008.47] : 616.61-008.64

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72

С.А. Смакотина^{1*}, Ю.А. Боханов², Н.В. Фомина¹

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОДИНАМИКИ И ВНИМАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ГЕМОДИАЛИЗА

¹Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия; ²Медицинский центр «Родник», г. Кемерово, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить показатели когнитивных функций у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С5, не получающих гемодиализ (ГД), и пациентов на ГД. Оценить влияние процедуры гемодиализа на когнитивные функции. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены пациенты молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет) (n=40), имеющие терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП), и 40 пациентов на ГД (от 18 до 58 лет), составляющих группу сравнения. Критерием исключения для обеих групп были: наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы; травма головного мозга; эпизоды нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; беременность; злоупотребление алкоголем; отказ от участия в исследовании. Когнитивные нарушения оценивались с помощью программного комплекса Status PF. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все пациенты, прошедшие обследование на программном комплексе Status PF, имели нарушения когнитивных функций по показателям нейродинамики, внимания, памяти. Были получены статистически значимые различия с группой сравнения. Процедура гемодиализа ухудшает когнитивные функции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пациенты с терминальной стадией ХБП имеют когнитивный дефицит. Процедура ГД ухудшает когнитивные функции. После диализа пациенты демонстрировали большее время реакции и психомоторное замедление. Уровень средней экспозиции ПЗМР в группе без ГД составил 359,4±48,84 мс, в группе ГД – 381,1±63,34 мс (p=0,04). Средняя экспозиция СЗМР у пациентов до проведения процедуры – 515,57±83,89 мс, после ГД данный показатель был ниже – 498,87±80,8 (p=0,036).

Ключевые слова: когнитивные нарушения, хроническая болезнь почек

S.A. Smakotina^{1*}, Y.A. Bohanov², N.V. Fomina¹

INDICATORS OF NEURODYNAMICS AND ATTENTION IN PATIENTS WITH THE END STAGE KIDNEY DISEASE. INFLUENCE OF HEMODIALYSIS PROCEDURES

¹Kemerovo state medical academy, Kemerovo, Russia; ²Medical center «Rodnik», Kemerovo, Russia

ABSTRACT

THE AIM. Compare cognitive performance in patients with CKD not receiving HD and patients on HD. **PATIENTS AND METHODS.** The study included patients of young and middle age (from 18 to 60 years) (n = 40) who have stage 5 of chronic kidney disease (CKD) and 40 patients on hemodialysis of comparable age (from 18 to 58 years) who make up the comparison group. The exclusion criteria for both groups were: a history of diseases of the central nervous system; brain injury; episodes of cerebral circulation of varying severity; coronary heart disease; chronic heart failure; pregnancy; alcohol abuse; refusal to participate in the study. Cognitive impairments were assessed using the Status PF software package. **RESULTS.** All patients were examined with software package Status PF. They demonstrated light cognitive dysfunctions in neurodynamics, memory, and attention indices. The differences in indices were statistically significant with the experimental group. **CONCLUSION.** In patients of young and middle age with 5 stages of CKD, the use of modern software complex Status PF allows us to diagnose mild cognitive impairment. After dialysis, patients showed greater response time and psychomotor slowdown. The average exposure level of SHER in the group without HD was 359.4 ± 48.84 msec, in the group of HD – 381.1 ± 63.34 msec (p = 0.04). The average exposure to CHER in patients before the procedure was 515.57 ± 83.89 ms, after HD, this figure was lower – 498.87 ± 80.8 (p = 0.036).

Keywords: cognitive dysfunctions, chronic kidney disease

Для цитирования: Смакотина С.А., Боханов Ю.А., Фомина Н.В. Показатели нейродинамики и внимания у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Влияние процедуры гемодиализа. *Нефрология* 2020;24(4):67-72. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72

For citation: Smakotina S.A., Bohanov Y.A., Fomina N.V. Indicators of neurodynamics and attention in patients with the end stage kidney disease. Influence of hemodialysis procedure. *Nephrology* 2020; 24 (4):67-72 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-67-72

*Смакотина С.А. 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии. Тел.: +7(903)993-00-41; E-mail: smak67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0304-4263

*Smakotina S.A. 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova st., 22a. Kemerovo state medical academy, faculty therapy chair, professional disease and endocrinology. Phone: +7(903)993-00-41; E-mail: smak67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0304-4263

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивными (познавательными) функциями называют функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. К когнитивным функциям относят восприятие, обработку и анализ информации, память, обмен информацией, построение и осуществление программы действий.

Нарушения когнитивных функций являются неспецифическими и отмечаются при многих заболеваниях головного мозга, причиной которых являются, в том числе, гомеостатические нарушения, обусловленные хронической болезнью почек (ХБП). Выделяют лёгкие, умеренные и тяжёлые когнитивные нарушения [1].

В связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни в экономически развитых странах, «старением» населения, увеличивается и распространённость когнитивных нарушений от лёгких до деменции [2]. Таким образом, своевременная диагностика когнитивных нарушений имеет большое медицинское и социально-экономическое значение.

Ввиду того, что деменция, как правило, является результатом длительного патологического процесса в головном мозге, за исключением острых состояний (инсульт, травмы и т.п.), следует особое внимание уделять когнитивным нарушениям, предшествующим деменции. Традиционно именно тяжёлые расстройства когнитивных функций и

деменция, как конечный результат поражения головного мозга, привлекали внимание исследователей. Между тем, своевременное выявление лёгких и умеренных когнитивных нарушений даёт возможность скорректировать эти нарушения, чтобы уменьшить риск развития деменции в будущем.

На поздних стадиях ХБП хорошо изучены тяжёлые когнитивные нарушения у пациентов [3]. Изучение когнитивных функций у пациентов на фоне проведения процедур ГД представляет особый интерес.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты молодого и среднего возраста ($n = 40$) с ХБП С5 стадии и 40 пациентов на гемодиализе сопоставимого возраста (ХБП С5Д стадии). Средний возраст $41,2 \pm 10,4$ года; 44 (55 %) женщины и 36 (45 %) мужчин.

Пациенты получали ГД не менее 3 мес, а их средний коэффициент снижения мочевины составлял не менее 65 %. Все обследуемые в группе получали процедуры ГД не менее 3 раз в неделю по 4 ч. Причем, 70 % пациентов получали процедуру гемодиализа менее 1 года, и 22,5 % пациентов получали гемодиализ более 3 лет. Кроме того, группа пациентов с ХБП С5 Д была обследована дважды: до процедуры ГД и сразу после процедуры ГД для оценки влияния гемодиализа на когнитивные функции.

Обязательным условием включения в исследование было подписание пациентом информированного согласия. Все лица были протестированы по опроснику MMSE (Mini-Mental State Examination) с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений. Критерием исключения из исследования на данном этапе было снижение количества баллов ниже 28 [4]. 6 человек из первоначального числа испытуемых были исключены, не набрав нужного количества баллов. Также критерием исключения пациентов были: наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы; травма головного мозга; эпизоды нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; беременность; злоупотребление алкоголем; отказ от участия в исследовании. Следует отметить, что все пациенты были «правши».

Сравнительная характеристика пациентов, принявших участие в обследовании, представлена в табл. 1.

Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс «Status PF», совместимый с адаптером регистрации ответов

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика пациентов, принимающих участие в исследовании
Comparative characteristics of patients participating in the study

Признаки	ХБП 5, n=40	ХБП 5Д, n=40
Пол:		
Мужской	12 (30 %)	22 (55 %)*
Женский	28 (70 %)	18 (45 %)*
Возраст:		
18–30	7 (17,5 %)	4 (10 %)
31–40	10 (25 %)	17 (42,5 %)*
41–50	10 (25 %)	12 (30 %)
51–60	13 (32,5 %)	7 (17,5 %)*
Длительность ГД:		
Менее 1 года	-	28 (70 %)
2–3 года		3 (7,5 %)
Более 3 лет		9 (22,5 %)
Сопутствующие заболевания:		
СД	16 (40 %)	18 (45 %)
Гиперпаратиреоз	2 (5 %)	7 (17,5 %)*
Анемия:		
нет	3 (7,5 %)	4 (10 %)
Легкая	10 (25 %)	18 (45 %)*
Средняя	19 (47,5 %)	15 (37,5 %)
Тяжелая	8 (20 %)	3 (7,5 %)*

* $p < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Показатели нейродинамики у пациентов с 5 стадией хронической болезни почек и лиц на гемодиализе

Neurodynamics indices in patients with 5 stages chronic kidney disease and HD control subjects

Показатели	ХБП С5, (n=40)	ХБП С5Д, (n=40)	p
Простая зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мс	225,6±29,55	206,85±25,06	0,006
Средняя экспозиция, мс	359,40±48,84	381,10±63,34	0,04
Количество ошибок	0,57±1,30	1,00±1,60	0,117
Сложная зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мс	326,82±39,38	333,90±33,42	0,376
Средняя экспозиция, мс	520,27±119,70	498,87±80,80	0,573
Количество ошибок	1,80±1,60	2,25±1,60	0,215

Примечание. ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция; СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция.

Таблица 3 / Table 3

Показатели внимания и памяти у пациентов с 5 стадией хронической болезни почек и лиц на ГД

Indicators of attention and memory in patients with stage 5 chronic kidney disease and persons on HD

Показатели	ХБП С5 (n=40)	ХБП С5Д (n=40)	p
Объем внимания (баллы)	5,9±1,94	4,67±3,24	0,013
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77±39,6	88,57±40,47	0,829
Распределение внимания, 4 мин (ис-тощаемость)	111,25±33,9	120,77±48,72	0,885
Распределение внимания, коэффи-циент внимания	49,05±21,01	49,71±21,31	0,715
Зрительная память (числа)	4,25±1,48	4,17±1,08	0,736
Зрительная память (слоги)	3,80±1,28	3,87±0,95	0,877
Зрительная память (слова)	4,72±1,28	5,05±1,51	0,439

Таблица 4 / Table 4

Реакция на движущийся объект у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии и лиц на гемодиализе

Reaction to a moving object in patients with CKD 5 and CKD 5D

Показатели РДО (30 сигналов)	ХБП С5, (n=40)	ХБП С5Д, (n=40)	P
Количество опережений	3,45±2,03	4,67±3,24	0,758
Количество запаздываний	16,05±5,28	15,75±5,74	0,512
Точные ответы	10,7±4,08	9,8±4,9	0,512
Сумма опережений, мс	185,37±118,26	189,25±140,96	0,751
Сумма запаздываний, мс	1037,1±248,83	1338,3±298,26	0,035

Примечание. РДО – реакция на движущийся объект.

ных реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета.

Изучались следующие параметры когнитивных функций: показатели нейродинамики, включающие в себя определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР); реакция на движущийся объект (РДО); память и внимание.

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

Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. 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 «Statistica Ver. 6.1» («StatSoft, Inc.», США).

Локальным этическим комитетом при Кемеровском государственном медицинском университете работа признана соответствующей стандартам Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении группы пациентов с ХБП С5 и пациентов с ХБП С5Д по показателям нейродинамики выявлены статистически значимые различия минимальной экспозиции простой зрительной моторной реакции (ПЗМР) ($p=0,006$) (табл. 2), отражающей нейродинамический статус пациента. Данный показатель в группе пациентов без ГД составил 225,6±29,55 мс, а в группе ГД – 206,85±25,06 мс. Уровень средней экспозиции ПЗМР также имел достоверные различия в исследуемых группах ($p=0,04$) и в группе без ГД составил 359,4±48,84 мс, в группе ГД – 381,1±63,34 мс. Разница результатов ПЗМР у больных перед и после ГД незначима.

При оценке тестов памяти и внимания выявлены статистически значимые различия в количестве баллов объема внимания ($p=0,013$). Так, пациенты с ХБП С5 имели большее количество баллов внимания (5,90±1,94), чем пациенты, находящиеся на ГД (4,67±3,24). Статистически значимых различий тестов

Таблица 5 / Table 5

Показатели нейродинамики у пациентов с ХБП до и после проведения гемодиализа
Neurodynamic indicators in patients with CKD before and after hemodialysis

Показатели	Перед ГД (n=21)	После ГД (n=21)	p
Простая зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мс	207,80±11,4	206,85±25,06	0,149
Средняя экспозиция, мс	400,76±22	381,10±63,34	0,205
Количество ошибок	0,61±0,58	1,00±1,60	0,317
Сложная зрительно-моторная реакция (30 сигналов)			
Минимальная экспозиция, мс	329,66±49,28	333,90±33,42	0,172
Средняя экспозиция, мс	515,57±83,89	498,87±80,80	0,036
Количество ошибок	1,8±1,0	2,25±1,60	0,448

Примечание. ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция; СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция.

Таблица 6 / Table 6

Показатели внимания и памяти у пациентов с ХБП 5 до и после ГД
Indicators of attention and memory in patients with CKD 5 before and after HD

Показатели (баллы)	До ГД (n=40)	После ГД (n=40)	p
Объем внимания	5,76±2,3	4,76±3,61	0,005
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	85,04±33,0	86,33±36,97	0,702
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	118,14±43,15	113,61±46,05	0,370
Распределение внимания, коэффициент внимания	46,24±14,10	46,12±17,47	0,768
Зрительная память (числа)	4,33±1,31	4,47±1,24	0,180
Зрительная память (слоги)	4,33±1,11	3,90±1,13	0,029
Зрительная память (слова)	5,19±1,53	5,42±1,88	0,206

Таблица 7 / Table 7

Реакция на движущийся объект у пациентов с ХБП до и после ГД
Reaction to a moving object in patients with CKD before and after HD

Показатели РДО (30 сигналов)	Перед ГД (n=40)	После ГД (n=40)	p
Количество опережений	5,23±3,31	4,67±3,24	0,011
Количество запаздываний	14,23±4,54	15,75±5,74	0,021
Точные ответы	10,95±3,98	9,80±4,9	0,021
Сумма опережений, мс	198,47±160,95	189,25±140,96	0,646
Сумма запаздываний, мс	1135,76±681,95	1338,30±698,26	0,715

Примечание. РДО – реакция на движущийся объект.

памяти у пациентов с ХБП С5 и ХБП С5Д не выявлено (табл. 3).

Далее была проведена оценка реакции на движущийся объект (РДО), позволяющая определить точность реагирования личности, судить о соотношении возбуждательного и тормозного процессов в коре головного мозга. Пациенты на ГД демонстрировали худшие показатели РДО в сравнении с группой без ГД. Суммарные запаздывания составили у пациентов с ХБП С5: 1037±248 мс, у пациентов на ГД: 1338±298 мс (p=0,035) (табл. 4).

Далее было оценено влияние гемодиализа на когнитивные функции, для этого пациентов, принимающих процедуру гемодиализа, протестировали до и сразу после процедуры диализа. Сравнение показателей сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) выявило

статистически значимые различия в средней экспозиции при сравнении больных до и после проведения ГД (p=0,036). Средняя экспозиция СЗМР у пациентов до проведения процедуры – 515,57±83,89 мс, после ГД данный показатель был ниже – 498,87±80,8 мс. Количество ошибок в тесте СЗМР у пациентов с ХБП 5 определялось в среднем 1,8±1,6, в группе больных на ГД – 2,25±1,6, данные представлены в табл. 5.

При оценке влияния процедуры гемодиализа на баллы памяти и внимания отмечается снижение объема внимания у пациентов после процедуры ГД – 5,76±2,3 до и 4,76±3,61 после соответственно (p=0,005). Кроме того, после процедуры ГД отмечается достоверное (p=0,029) снижение зрительной памяти на слоги (4,33±1,11 и 3,90±1,13 соответственно), слова – 5,19±1,53 и 5,42±1,88, p=0,206.

При сравнении количества ошибок до и после процедуры ГД определяется та же зависимость: 1,8±1,6 и 2,25±1,6 соответственно (табл. 5). Причем результаты теста у пациентов после проведения процедуры ГД были хуже, чем до проведения ГД. Количество запаздываний до ГД 14,2±4,5, после ГД 15,6±5,6 (p=0,01). Отмечалось достоверное (p=0,02) уменьшение количества точных реакций после процедуры ГД (10,9±3,9, 9,7±4,5 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывают многочисленные исследования, метаболические изменения, происходящие у больных ХБП поздних стадий приводят к нарушениям в когнитивной сфере [4–7]. В исследовании REGARDS M. Kurella Tamura и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью (СКФ<60 мл/мин/1,73 м²) снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² сопро-

возрастается увеличением риска развития когнитивных нарушений (далее КН) на 11–27% [8]. В исследовании K. Yaffe, L. Ackerson частота и степень выраженности КН возрастают по мере прогрессирования ХБП, независимо от демографических показателей и сопутствующих заболеваний, в том числе депрессии; при этом когнитивные нарушения выявляются уже на начальных стадиях ХБП [5]. Это связано с тем, что КР и ХБП имеют общие сердечно-сосудистые факторы риска, приводящие к ремоделированию сосудистой стенки. Присоединение анемии и гипергомоцистеинемии на 3–4 стадиях ХБП оказывает на головной мозг как прямое повреждающее действие, так и усугубляет повреждение сосудистой стенки [3].

Таким образом, существует четкая связь между снижением функции почек и снижением функции мозга. Один из ключевых механизмов повреждения мозга при ХБП – повреждение сосудов [10]. В основе этого механизма находится целый комплекс метаболических нарушений, встречающийся у больных с ХБП, среди которых ведущее место занимают артериальная гипертензия, дислипидемия, оксидативный стресс, гипергликемия у больных сахарным диабетом [11, 12]. Снижение выведения фосфатов при ХБП приводит к избыточному выделению паратиреоидного гормона, что вызывает ускорение процесса кальцификации сосудистой стенки. Поражение сосудистого русла при ХБП называют болезнью малых сосудов. В связи с большой схожестью сосудистой системы почек и головного мозга, высокой степенью перфузионного кровотока в этих органах и низким сосудистым сопротивлением происходит повреждение как почек, так и ЦНС в виде возникновения тромбозов и геморрагий [13].

Другим важным механизмом, действующим на ЦНС, являются уремические токсины. Накопление уремических токсинов в плазме крови отрицательно сказывается на общем состоянии организма, но прямое влияние уремических токсинов на мозг остается неясным [14].

Интересна связь когнитивных нарушений и гемодиализа. В исследовании А.М. Murray и соавт., было показано, что при проведении тестов больным ХБП старше 55 лет, оценивающих когнитивный статус, несколько раз до и однократно во время гемодиализа показатели когнитивных функций значительно ухудшались во время процедуры гемодиализа, прежде всего, в сфере памяти, исполнительных функций и экспрессивной речи. Было показано, что после окончания сеанса гемодиализа наблюдается улучшение когнитивных показателей. Считают, что это связано с уменьшением концентрации уремических токсинов. Оказалось, что пе-

реход со стандартной схемы гемодиализа (3 раза в неделю по 4 ч) на ежедневный ночной диализ уже через 6 мес привел к улучшению 10 показателей когнитивных функций [13].

В исследовании А. Costa пациенты на гемодиализе демонстрировали замедление психомоторных реакций, но лишь у немногих пациентов имелись значительные индивидуальные когнитивные колебания, преимущественно демонстрирующие ухудшение после диализа во внимании и исполнительных функциях. Восприимчивость к таким флуктуациям объяснялась как зависимыми от процедуры, так и независимыми факторами, среди которых диализный стаж, стаж ХБП, факторы сердечно-сосудистого риска, сопутствующие заболевания, резкие изменения массы тела на процедуре, частота гипотензивных эпизодов и биохимические показатели крови [16].

В работе I. Dasgupta оценивалось влияние процедуры ГД на когнитивные функции [17]. Было установлено, что процесс гемодиализа вызывает значительную системную недостаточность кровообращения, в том числе нарушает кровоснабжение головного мозга [18].

В ходе настоящей работы было установлено, что пациенты с 4–5-й стадией ХБП молодого и среднего возраста имеют нарушения нейродинамического статуса, причем проведение процедуры гемодиализа ухудшает когнитивные функции.

В отличие от результатов исследования А.М. Murray и соавт., которое проводилось у пациентов с ХБП старше 55 лет, ухудшение показателей нейродинамики у молодых пациентов носит менее выраженный характер [13].

В нашей работе выявлено, что у пациентов с ХБП снижена способность головного мозга удерживать длительное концентрированное возбуждение и замедлена скорость генерации процесса возбуждения и торможения. Свидетельством этому является увеличение количества пропущенных сигналов и совершаемых ошибок. В РДО отражается способность человека оценивать пространственные и временные отношения между объектами, между объектами и собой и способность к временной и пространственной экстраполяции событий на основании текущей информации. Смещение РДО в сторону запаздывания у пациентов с ХБП указывает на усиление процессов торможения и снижение точности реагирования в коре головного мозга. После процедуры ГД это смещение более выражено. Ухудшение объема внимания, демонстрируемое пациентами после процедуры ГД, также подтверждает влияние диализа на нейродинамический статус. Мы полагаем, что гемодинамические нарушения, вызванные процедурой гемодиализа, приводят к

временному ухудшению когнитивных функций пациентов, вероятно, связанному с преходящей ишемией головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с терминальной стадией ХБП имеют когнитивный дефицит, причем, у пациентов, находящихся на ГД, этот дефицит более выражен, чем у пациентов, не получающих процедуру ГД.

У пациентов молодого и среднего возраста, имеющих 5 стадию ХБП, использование современного программного комплекса Status PF позволяет диагностировать когнитивные нарушения на стадии изменений нейродинамических показателей, которые незаметны для окружающих.

По данным нейропсихологических тестов, процедура гемодиализа у пациентов с ХБП негативно влияет на когнитивные функции, временно ухудшая их.

Результаты этого исследования поднимают ряд вопросов. Что вызывает снижение когнитивных функций во время сеанса гемодиализа? Связано ли это с гемодинамическим стрессом, ишемическим реперфузионным повреждением головного мозга на фоне сосудистых нарушений или это связано с нейрхимическим дисбалансом, вызванным уремическими токсинами? Для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. *Деменции: руководство для врачей*. МЕДпресс-информ, М., 2010; 272
Yahno NH, Zakharov VV, Lokshina AB et al. *Dimensions: manual for medical practitioners*. MEDpress-inform, Moscow, 2010; 272 (In Russ.)
2. Raphael KL, Wei G, Greene T et al. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012;35(1):49–57
3. Рогова ИВ, Фомин ВВ, Дамулин ИВ и др. Особенности когнитивных нарушений у больных хронической болезнью почек на додиализных стадиях. *Тер арх* 2013;6:25–30
Rogova IV, Fomin VV, Damulin IV et al. Specific cognitive disfunctions in patients with kidney disease at pre-dialysis treatment stages. *Therapeutic archives* 2013;6:25–30 (In Russ.)
4. Post JB, Jegede AB, Morin K et al. Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia. *Nephron Clinical Practice* 2010;116(3):247–255
5. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(2):338–345
6. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW et al. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2205–2213
7. Ulf G. Bronas, Houry Puzantian and Mary Hannan. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *BioMed Research International* 2017; Article ID 2726369
8. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K et al. Kidney Function and Cognitive Impairment in US Adults: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J of Kidney Dis* 2008;52(2):227–234. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004
9. Masson P, Webster AC, Hong M et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1162–1169. doi: 10.1093/ndt/gfv009
10. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(15):27–32
11. Cottone S, Mulè G, Guarneri M et al. Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;24:497–503
12. Jassal SK, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. A Prospective Study of Albuminuria and Cognitive Function in Older Adults. *Am J Epidemiol* 2010;171(3):277–286
13. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:123–132
14. Drew DA, Tighiouart H, Duncan S et al. Blood Pressure and Cognitive Decline in Prevalent Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2019;49(6):460–469. doi: 10.1159/000500041
15. Costa AS, Tiffin-Richards FE, Holschbach B. et al. Clinical predictors of individual cognitive fluctuations in patients undergoing hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2014;64:434–442
16. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(10):1606–1614
17. Dasgupta I, Patel M, Mohammed N et al. Cognitive Function Declines Significantly during Haemodialysis in a Majority of Patients: A Call for Further Research. *Blood Purif* 2018;45(4):347–355. doi: 10.1159/000485961
18. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM et al. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:914–920

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

Сведения об авторах:

Проф. Смакотина Светлана Анатольевна, д-р мед. наук
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии. Тел.: +7(903)993-00-41; E-mail: smak67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0304-4263

Боханов Юрий Александрович
650000, Россия, г. Кемерово, ул. Володарского, д. 16. Медицинский центр «Родник», врач-нефролог. E-mail: Northshining@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9375-4578

Фомина Наталья Викторовна, д-р мед. наук
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А. Кемеровский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, заведующая. E-mail: natafomin11@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2139-5446

About the authors:

Prof. Svetlana A. Smakotina, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova st., 22a. Kemerovo state medical academy, professor of faculty therapy chair, professional disease and endocrinology. Phone: +7(903)993-00-41; E-mail: smak67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0304-4263

Yuri A. Bohanov, MD
Affiliations: 650000, Russia, Kemerovo, Volodarskogo st., 16. Medical center "Rodnik", nephrologist. E-mail: Northshining@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9375-4578

Natalia V. Fomina, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 650029, Russia, Kemerovo, Voroshilova st., 22a. Kemerovo state medical academy, Head of the Department of Faculty Therapy, professional disease and endocrinology. E-mail: natafomin11@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2139-5446

Поступила в редакцию: 19.11.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 19.11.2019

Accepted for publication: 20.05.2020

© Д.А. Вишняк, С.М. Малащенко, 2020
УДК 616.61-008.64 : 616-092.11 (470)

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-73-79

Д.А. Вишняк^{1,2*}, С.М. Малащенко²

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: ФОКУС НА СЕВЕРНЫЙ РЕГИОН

¹Кафедра внутренних болезней, Сургутский государственный университет, Медицинский институт, г. Сургут, Россия; ² Центр диализа, нефрологическое отделение, Сургутская окружная клиническая больница, г. Сургут, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Регистрация поздних стадий хронической болезни почек (ХБП) в последние годы значительно возросла во всем мире. При этом большое внимание уделяют качеству жизни пациентов, на которое, в том числе, оказывают влияние климатогеографические условия и социально-экономический статус. Ханты-Мансийский автономный округ–Югра (ХМАО–Югра) относится к регионам с суровыми климатическими условиями, лидируя по ряду основных экономических показателей. Оценка качества жизни у пациентов на гемодиализе, проживающих в регионах, приравненных к районам Крайнего Севера, в современной литературе не нашла отражения. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** определить особенности качества жизни пациентов на программном гемодиализе, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе–Югре (на примере города Сургута). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование вошли 64 пациента в возрасте от 33 до 68 лет, получавших лечение гемодиализом не менее 3 мес. Определение качества жизни было проведено с использованием опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов на гемодиализе наблюдаются низкие показатели почечно-специфичных шкал: «Трудоспособность», «Обременённость ХБП», а также дополнительной шкалы: «Общее восприятие здоровья». Обнаружено значительное снижение качества жизни при стаже диализной терапии до 1 года и свыше 10 лет. Выделены кластеры ведущих шкал опросника KDQOL-SF™, определяющих качества жизни пациентов, находящихся на гемодиализе в г. Сургуте. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов на программном гемодиализе, проживающих в северных широтах, отмечается сопоставимое с общепопуляционными данными снижение в общих шкалах качества жизни. Снижение качества жизни происходит, преимущественно, за счет физического компонента при стабильном уровне психологического и социального компонентов. Высокий уровень «Поддержки диализного персонала» и «Ощущение социальной поддержки» у пациентов г. Сургута вне зависимости от стажа диализной терапии определены уровнем экономического развития региона и высококвалифицированной помощью медицинского персонала.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, качество жизни, северные широты

Д.А. Vishnyak^{1,2*}, S.M. Malashenko²

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS ON HEMODIALYSIS: FOCUS ON THE NORTHERN REGION

¹Department of Internal Medicine, Surgut State University, Medical Institute, Surgut, Russia; ² Dialysis Center, Nephrology Department, Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The registration of late-stage chronic kidney disease (CKD) has increased significantly worldwide in recent years. At the same time, the quality of life of patients has become important. **AIM:** to determine the features of the quality of life of patients on hemodialysis program, living in the North (on the example of the city of Surgut). **PATIENTS AND METHODS.** The annual prospective study included 64 patients aged 33 to 68 years treated with hemodialysis for at least 3 months. The quality of life was determined using the Sydney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) questionnaire. **RESULTS.** Patients on hemodialysis also have low rates of renal-specific scales, as well as additional scales: "General perception of health". A sharp decrease in the quality of life in patients with dialysis experience of up to 1 year and more than 10 years was revealed. Clusters of the leading scales of the KDQOL-SF questionnaire, determining the quality of life of patients on hemodialysis in Surgut, were identified. **CONCLUSION.** In patients with programmed hemodialysis, living in the Northern latitudes, there is a comparable with the General data decrease in the General quality of life. In patients of all groups, regardless of gender, age and dialysis experience, the decline in quality of life is mainly due to the physical component. The high level of «Support for dialysis staff» and «Feeling of social support» in patients of Surgut, regardless of the length of dialysis therapy, were determined by the level of economic development of the region.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, quality of life, Northern region

Для цитирования: Вишняк Д.А.*, Малащенко С.М. Оценка качества жизни пациентов на программном гемодиализе: фокус на северный регион. *Нефрология* 2020;24(4):73-79. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-73-79

For citation: Vishnyak D.A.*, Malashenko S.M. Assessment of the quality of life of patients on hemodialysis: focus on the northern region. *Nephrology* 2020; 24 (4):73-79 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-73-79

*Вишняк Д.А. 628400, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 20/2. Сургутская окружная клиническая больница. Тел.: 8(929)2977774; E-mail: Diana100187@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8473-5930

*Vishnyak D.A. 628400, Russia, Surgut, Energetikov st., build 20/2. Surgut District Clinical Hospital. Tel: 8 (929) 2977774; E-mail: Diana100187@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8473-5930

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает важное место в структуре хронических нефрологических заболеваний. Число пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), в США и Японии составляет более 1400 чел./млн населения [1]. За период 2007–2017 гг. этот показатель, по данным Регистра заместительной терапии Российского диализного общества, значительно вырос и составляет в среднем 300 чел./млн населения. ЗПТ способствует увеличению продолжительности жизни данной когорты пациентов [2], благодаря чему она перестала быть единственным критерием результата лечения. Немаловажное значение приобрело качество жизни (КЖ) пациентов [3], которые «сохраняют зависимость от процедуры диализа, оборудования, персонала, диеты, водно-солевого режима, приема лекарственных средств, страдают от потери работы и свободы передвижения, возникновения половой дисфункции, пожизненной зависимости от аппаратуры», необходимости формирования сосудистого доступа и др. [3, 4]. В последние годы этот вопрос получил более широкое освещение и в отечественной литературе. Так, И.А. Васильева, А.В. Смирнов и др. (2007–2017) в Санкт-Петербурге оценивали КЖ пациентов, находящихся на ГД. Ими было показано, что «больных на ГД отличает низкая удовлетворенность трудоустройством, они имеют низкий балл по шкале “бремя заболевания почек”, наиболее высокие оценки были получены по шкалам “когнитивных функций”, “качества социального взаимодействия”, “социального функционирования”, “психического здоровья”» [1, 2, 5, 6]. А.В. Малкоч и др. (2011) определяли КЖ у пациентов на ГД в Москве. Ими было установлено, что у больных получающих ЗПТ, качества жизни снижено, причем в большей степени у пациентов на гемодиализе [3]. Также анализ КЖ у пациентов на ГД и перитонеальном диализе (ПД) был проведен А.Ю. Земченковым и др. (2009) [7], А.А. Гориным (2001) и др. [8], Е.Н. Иевлевым, И.А. Казаковой (2015) [7].

Климатогеографические условия, социально-экономический статус также оказывают непосредственное влияние на КЖ. Ханты-Мансийский автономный округ-Югра (ХМАО-Югра) относится к регионам с суровыми климатическими условиями, однако является одним из стратегически важных регионов России, лидируя по ряду основных экономических показателей. По данным рейтингового агентства «РИА Рейтинг», в 2017 году

ХМАО-Югра по КЖ среди субъектов Российской Федерации занимала IX место.

Результаты ранее опубликованных исследований по изучению КЖ касались пациентов, получающих ЗПТ в Центральном федеральном округе, где и климатические, и социально-экономические параметры отличаются от таковых в ХМАО-Югре. Оценка КЖ у пациентов на ГД, проживающих в регионах, приравненных к районам Крайнего Севера, в современной литературе не нашла отражения по сей день, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: определить особенности качества жизни пациентов на программном гемодиализе, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре (на примере города Сургута).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В годовое проспективное исследование вошли 64 пациента, средний возраст которых составил $57,6 \pm 7,1$ года (от 33 до 68 лет), получавших лечение ГД не менее 3 мес в Центре диализа на базе Сургутской окружной клинической больницы на аппаратах системы ARTIS. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; больные с терминальной стадией ХБП; информированное согласие пациентов на участие в исследовании; лечение программным ГД более 3 мес. Критерий исключения: отказ пациентов от исследования; нахождение на ГД менее 3 мес.

Соотношение мужчин и женщин составило 1:1 [женщины – $n=36$ (56,3%), мужчины – $n=28$ (43,7%) ($p>0,05$)]. По основным нозологиям, исходом которых явилась терминальная почечная недостаточность (тПН), больные распределились следующим образом: диабетическая нефропатия – 30%, хронический гломерулонефрит – 26%, поликистоз почек – 23%, гипертонический нефроангиосклероз – 14%, иные болезни мочевыводящих путей – 7%.

Средняя продолжительность диализного периода составила $6,3 \pm 3,1$ года. Процедуры выполнялись 3 раза в неделю по 4 ч. Пациентам регулярно проводили определение стандартных лабораторных показателей до диализа и после диализного лечения. Средний додиализный уровень мочевины составил $28,8 \pm 6,3$ ммоль/л, креатинина – $702,2 \pm 197,4$ мкмоль/л, калия – $4,7 \pm 0,6$ ммоль/л, натрия – $134,3 \pm 4,7$ ммоль/л, кальция – $2,2 \pm 0,3$ ммоль/л, фосфора – $2,3 \pm 0,6$ ммоль/л, общего холестерина – $5,1 \pm 1,2$ ммоль/л, паратиреоидного гормона – $695,5 \pm 575,1$ пг/мл.

Основным методом исследования послужил опросник Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), состоящий из 36 общих и 43 специальных вопросов [9]. Последние отражают специфику диализного лечения и разделены по шкалам, специфичным для ЗПТ: «Симптомы и проблемы», «Влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «Бремя заболевания почек», «Трудовой статус», «Когнитивные функции», «Качество социального взаимодействия», «Сексуальные функции», «Сон». Удовлетворенность социальной поддержкой можно оценить по четырем дополнительным шкалам, как и удовлетворенность поддержкой диализного персонала, удовлетворенность пациента качеством медицинской помощи и самооценку состояния здоровья в целом. В 2006 г. И.А. Васильевой была валидизирована и адаптирована русская версия опросника KDQOL-SF™ [1–3, 5, 6]. «Модифицированный опросник KDQOL-SF™» состоит из 22 шкал. Из них 10 общих: «Физическое функционирование», «Физическо-ролевые ограничения», «Интенсивность боли», «Общая оценка здоровья», «Социальное функционирование», «Эмоционально-ролевое ограничение», «Психическое здоровье», «Физический компонент здоровья», «Психологический компонент здоровья», включающих 36 вопросов; 8 почечно-специфичных шкал: «Симптомы и проблемы», «Влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «Бремя заболевания почек», «Трудовой статус», «Когнитивные функции», «Качество социального взаимодействия», «Сексуальные функции», «Сон», а также «Удовлетворенность социальной поддержкой», «Поддержка диализного персонала», «Удовлетворенность пациента качеством медицинской помощи» и «Состояние здоровья». Каждая шкала варьирует от 0 до 100 баллов, где 100 является эквивалентом полного здоровья [1–3, 5, 6].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «SPSS Statistics v. 22» («SPSS Inc IBM Company», США) и электронные таблицы Microsoft Excel 2007 («Microsoft Corp.», США). 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. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных

переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Вклад и влияние ведущих шкал опросника на качество жизни обследуемых пациентов определяли с помощью кластерного анализа методами построения деревьев классификации. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов, обследуемых вне зависимости от пола и диализного стажа, было выявлено снижение показателей по общим шкалам КЖ по сравнению с общепопуляционными (табл. 1), однако различия между группами диализных пациентов, проживающих практически на одной географической параллели (г. Новосибирск, Санкт-Петербург, г. Сургут – 55° северной широты, 59° северной широты и 61° северной широты соответственно), оказались статистически незначимы.

Наиболее выраженные изменения в сравнении с общепопуляционными были получены по шкалам физического компонента («Физическо-ролевые ограничения», «Эмоционально-ролевое ограничение», «Витальность», «Физическое функционирование»), а также «Общая оценка здоровья», «Общее восприятие здоровья». Наиболее высокие показатели были отмечены по шкалам «Социальное функционирование», «Боль». Низкие показатели наблюдались в следующих специфических шкалах (табл. 2): «Трудоспособность», «Обремененность ХБП», а также в дополнительной шкале «Общее восприятие здоровья».

Нами было проведено сравнение показателей КЖ по гендерному признаку. У мужчин значительно ниже, чем у женщин, оказалась только шкала «Общее восприятие здоровья» ($p = 0,05$), что соответствует данным, описанным в литературе [1, 2, 5, 6]. Однако в отличие от проведенных ранее исследований шкалы «Сексуальные функции» и «Ощущение социальной поддержки», как и показатели всех остальных шкал, а также суммарных физического и психологического компонентов были сопоставимы ($p > 0,05$) (рис. 1).

Стаж диализной терапии не может оказывать влияния на КЖ пациентов, что было отражено и в нашем исследовании (табл. 3). В 1-й группе паци-

Таблица 1 / Table 1

**Общие шкалы качества жизни пациентов на программном гемодиализе
в регионах Российской Федерации (M±m)**

**General scales of quality of life of patients on program hemodialysis
in the regions of the Russian Federation (M±m)**

Шкалы опросника KDQOL-SF™	Пациенты на ГД, г. Сургут, n=64	Пациенты на ГД, г. Новосибирск, n=70*	Пациенты на ГД, Санкт-Петербург, n=753**	Общепопуляционные данные, Санкт-Петербург, n=2114***
Физическое функционирование	53,3±11,5	69,3±3,53	61,2±25,8	79,6±22,0
Физическо-ролевые ограничения	33,5±15,2	47,1±7,1	33,4±42,3	64,9±37,0
Боль	57,7±22,7	55,9±4,3	55,6±28,8	66,4±26,0
Общая оценка здоровья	40,5±14,5	44,4±2,3	37,3±16,9	54,1±29,4
Эмоциональное благополучие, психическое здоровье	55,6±18,9	54,0±3,1	49,3±19,8	58,0±16,4
Эмоционально-ролевое ограничение	34,1±28,3	64,4±3,7	64,6±26,7	66,5±36,7
Социальное функционирование	63,1±12,5	64,4±3,7	53,2±22,1	67,0±22,1
Витальность (общая активность, энергичность)	42,5±19,4	65,6±2,4	56,2±45,4	56,2±18,2
Суммарный физический компонент	38,6±4,6	46,4±1,3	-	-
Суммарный психологический компонент	42,1±8,3	44,4±1,3	-	-

*Выборка г. Новосибирска, Мовчан Е.А. и соавт. [11]; **выборка Санкт-Петербурга, Васильева И.А. и др. 2006 [1, 2, 6]; ***выборка населения Санкт-Петербурга, Новик А.А., Ионова Т.И. и др., 2002 [1, 2, 5, 6, 12]. Различия незначительны, p>0,05.

Note: * sample of Novosibirsk, Movchan E.A. et al. [11]; ** Sampling of St. Petersburg, I. Vasiliev et al 2006 [1, 2, 6]; *** Sample population of St. Petersburg, Novik A.A., Ionova T.I. et al. 2002 [1, 2, 5, 6, 12]. The differences are not significant, p> 0.05

ентов с диализным стажем до 1 года наблюдались самые низкие значения в шкалах: «Физическо-ролевое ограничение», «Эмоционально-ролевое ограничение», «Физический компонент здоровья», «Сексуальные функции», «Трудоспособность» и «Обремененность ХБП» и, напротив, самые высокие значения в шкалах: «Поддержка диализным персоналом», «Ощущение социальной поддержки», «Качество социального взаимодействия». Во 2-й группе пациентов с диализным стажем от 2 до 5 лет по сравнению с 1-й группой увеличивают-

ся показатели по шкале «Обремененность ХБП» и «Сексуальные функции», но низкими остаются показатели по шкале «Трудоспособность».

У пациентов со стажем диализной терапии 6–10 лет большинство показателей являлись самыми высокими, достоверно различаясь в шкалах «Обремененность ХБП» (p<0,001) и «Трудоспособность» (p=0,028). При диализном стаже более 11 лет (4-я группа) показатели КЖ по большинству показателей были ниже по сравнению с другими группами, за исключением 1-й.

По результатам кластерного анализа получена дендрограмма кластеров шкал опросника KDQOL-SF™, определяющих КЖ пациентов на ГД в г. Сургуте (рис. 3, 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение КЖ у пациентов, находящихся на программном ГД в северном регионе (на примере города Сургута), происходит по всем шкалам, что, вероятно, можно объяснить общностью религии, семейного положения, образования, влияющих на многие параметры качества жизни. В когорте обследуемых преимущественно происходит снижение в шкалах физического компонента, что связано с ограничением самообслуживания, профессиональной и непрофессиональной деятельности на фоне наличия декомпенсированной соматической патологии. Данные шкалы были значительно снижены у пациентов в начале заместительной почечной терапии и при стаже свыше 10 лет. Во

Таблица 2 / Table 2

Почечно-специфические и дополнительные шкалы у пациентов на программном гемодиализе в г. Сургуте (M±m)

Renal-specific and additional scales in patients on programmed hemodialysis in Surgut (M±m)

Шкалы опросника	Показатели
<i>Почечно-специфические шкалы</i>	
Симптомы/проблемы	62,9±14,2
Влияние заболевания почек	52,7±18,6
Обременённость ХБП	25,8±21,3
Трудоспособность	17,2±19,2
Когнитивные функции	73,4±24,4
Качество социального взаимодействия	78,4±21,0
Сексуальные функции	75,4±19,4
Качество сна	50,5±18,6
<i>Дополнительные шкалы</i>	
Ощущение социальной поддержки	70,4±19,1
Поддержка диализного персонала	74,3±14,3
Общее восприятие здоровья	28,3±12,8
Удовлетворенность медицинской помощью	74,1±24,5

Таблица 3 / Table 3

Стаж диализной терапии и качество жизни у пациентов г. Сургута (M±m)**Experience of dialysis therapy and quality of life in patients of Surgut (M±m)**

Показатель	До 1 года (n=8)	2–5 лет (n=19)	6–10 лет (n=25)	11 лет и > (n=12)
Физическое функционирование	45,1±17,8	52,3±27,6	53,2±23,8	38,2±22,8
Физическо-ролевое функционирование	5,1±14,2	20,4±33,3	29,1±33,1	8,1±20,1
Интенсивность боли	56,1±16,7	54,0±24,6	48,0±25,6	44,2±25,1
Общее состояние здоровья	45,0±10,0	42,0±18,0	44,1±16,8	41,5±18,4
Жизненная активность	49,7±14,2	51,0±20,9	53,5±25,1	48,4±22,0
Социальное функционирование	63,9±23,1	64,9±23,7	63,8±23,4	60,1±24,9
Эмоционально-ролевое ограничение	37,1±17,4	42,1±22,1	40,7±20,1	38,8±16,6
Психическое здоровье	55,9±15,6	56,7±23,1	55,7±16,8	53,4±22,4
Физический компонент здоровья	39,1±5,2	38,4±9,4	38,5±5,7	36,7±6,4
Психологический компонент здоровья	42,1±9,6	42,9±11,1	45,0±11,1	40,3±24,2
Симптомы/проблемы	59,0±16,7	67,0±17,5	68,0±16,9	60,0±14,1
Влияние заболевания почек	53,0±28,4	51,0±20,5	55,0±23,1	47,0±19,5
Обремененность ХБП	12,2±5,9	33,3±21,9	45,4±17,4*	27,1±22,7
Трудоспособность	18,1±2,1	18,2±3,1	22,2±3,5^	12,5±2,4
Когнитивные функции	72,2±15,9	72,1±18,4	75,5±22,7	71,1±16,4
Качество социального взаимодействия	69,2±10,7	74,2±17,4	77,4±19,1	70,2±14,6
Сексуальные функции	38,1±16,6	88,1±18,7**	83,3±26,7	79,0±15,4
Качество сна	51,0±12,4	52,1±20,5	51,3±20,4	47,0±17,4
Ощущение социальной поддержки	74,0±29,1	73,0±19,8	71,0±27,7	64,1±27,8
Поддержка диализного персонала	76,1±14,5	69,3±20,5	65,2±20,7	68,3±18,4
Общее восприятие здоровья	46,3±11,2	50,2±13,1	46,0±10,3	42,0±12,1
Удовлетворенность медицинской помощью	58,0±28,9	57,0±24,4	63,0±29,1	52,0±23,8

При сравнении с 1-й группой: * p<0,001; ** p<0,05; с 4-й группой: ^ p<0,05.

Note: when compared with the 1st group: * p<0.001; ** p<0.05; with the 4th group: ^ p<0.05.



Рисунок 1. Гендерные различия показателей качества жизни пациентов на программном гемодиализе на примере г. Сургута
Figure 1. Gender differences in indicators of the quality of life of patients on programmed hemodialysis using the example of Surgut

многих исследованиях КЖ у пациентов на ГД «подтверждалась зависимость КЖ от диализного стажа, но наблюдаются различия относительно того, при каких сроках диализной терапии показатели КЖ были наименьшими, а при каких происходило улучшение» КЖ. У пациентов, вошедших в наше исследование, значительное снижение КЖ наблюдалось в первый год диализной терапии.

Это обусловлено стремительным изменением образа жизни [1, 2, 5, 6, 12].

Данные изменения вполне объяснимы появлением в жизни пациентов новой процедуры, от которой они становятся зависимы, что вызывает эмоциональные и физические неудобства, которые благодаря высококвалифицированной работе диализного персонала и социальной поддержке

Дендограмма с использованием метода межгрупповых связей
Совмещение кластера перемасштабированных расстояний

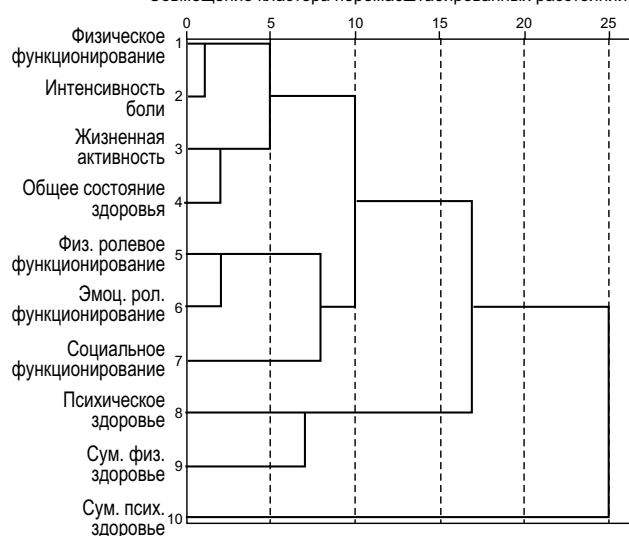


Рисунок 3. Дендограмма кластеров основных шкал опросника KDQOL-SF™
Figure 3. Dendrogram of clusters of the main scales of the questionnaire KDQOL-SF™

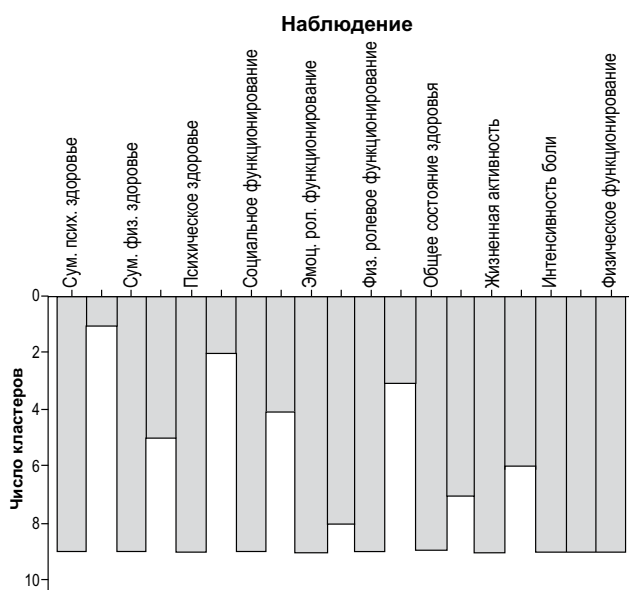


Рисунок 4. Кластеры шкал опросника KDQOL-SF™, влияющих на качество жизни пациентов на гемодиализе
Figure 4. The clusters of scales of the questionnaire KDQOL-SF™ that affect the quality of life of patients on hemodialysis

со временем нивелируются, что мы наблюдаем в группах с большим стажем диализной терапии. Отличительной особенностью по полученным нами результатам явилась нарастающая «Сексуальная активность» по мере увеличения диализного стажа, что, несомненно, вызывает сомнения, а в подобных исследованиях, напротив, была отмечена иная закономерность в виде прогрессирования половой дисфункции [1, 2, 5, 6]. Возможно, таким образом пациенты пытаются реабилитировать и нивелировать в своих глазах имеющиеся и про-

грессирующие соматические дефекты. А это в очередной раз подтверждает наличие незыблемой грани между клинической медициной и медицинской психологией, а также необходимость ведения когорты пациентов, получающих ЗПТ, под чутким руководством специалистов психогигиенической консультации.

Спустя 10 лет диализной терапии, пациенты адаптировались к данному виду терапии, что отразилось на приросте показателей КЖ. При 10-летнем стаже отмечалось выраженное снижение шкал физического компонента, что определено развитием осложнений диализной терапии и терминальной ХБП (кардиомиопатия, гипертензия, гиперпаратиреоз и минерально-костные нарушения, синдиализная гипотония и т.д.). По данным российских авторов, «уровень качества жизни повышается к 5 годам диализной терапии, после чего отмечается постепенное снижение в физическом и психологическом компоненте», что было отражено и в нашем исследовании. Полученные нами данные во многом сопоставимы с данными, освещенными ранее И.А. Васильевой (2007), А.Ю. Земченковым (2009), А.В. Малоч (2011), Е.Н. Иевлевым (2015) [1–3, 5–7, 12]. Стоит отметить высокий уровень шкал «Поддержки диализного персонала» и «Ощущение социальной поддержки» вне зависимости от стажа диализной терапии, что напрямую зависит от уровня экономического развития региона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что у пациентов на программном ГД, проживающих в северных широтах, отмечается сопоставимое с общепопуляционными данными снижение в общих шкалах КЖ. У пациентов на ГД в северном регионе происходит снижение показателей физического компонента среди параметров КЖ при стабильных показателях психического и социального компонентов. У пациентов на ГД наблюдаются также низкие показатели почечно-специфичных шкал: «Трудоспособность», «Обременённость ХБП», а также дополнительной шкалы: «Общее восприятие здоровья». У мужчин значительно снижается в отличие от женщин только шкала «Общее восприятие здоровья» ($p=0,05$). Обнаружено значительное снижение КЖ у больных со стажем диализа до 1 года и свыше 10 лет. Выделены кластеры ведущих шкал опросника KDQOL-SF™, определяющих КЖ пациентов, находящихся на ГД в г. Сургуте. Высокий уровень «Поддержки диализного пер-

сонала» и «Ощущение социальной поддержки» у пациентов Центра диализа Сургутской окружной клинической больницы вне зависимости от стажа диализной терапии определены уровнем экономического развития региона и высококвалифицированной помощью медицинского персонала. Нами рекомендовано наблюдение всех пациентов, получающих ЗПТ, в особенности со стажем диализной терапии свыше 10 лет, специалистами психогигиенических консультаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Васильева ИА. Российская версия опросника Kidney Disease Quality of Life – Short Form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. *Нефрология* 2007;11(1):64–70. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70
2. Васильева ИА. Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом. *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена* 2008;57:75–86.
3. Васильева ИА. Life quality peculiarities among patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Izvestiya Rossijskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gercena* 2008;57:75–86 (In Russ.)
4. Малков АВ, Ермоленко ВМ, Шутков ЕВ и др. Исследование качества жизни больных на лечении программным гемодиализом и перитонеальным диализом. *Лечащий врач* 2011;1:57–60
5. Malkoch AV, Ermolenko VM, Shutov EV et al. The study of the quality of life of patients on treatment with programmed hemodialysis and peritoneal dialysis. *Lechashchij vrach* 2011;1:57–60 (In Russ.)
6. Mosconi P, Appolone G, Mingardi G. Quality of Life and instruments in end-stage renal disease. *J Nephrology* 2008;21(13): 107–112
7. Васильева ИА, Добронравов ВА, Панина ИЮ. Качество жизни больных на различных стадиях хронической болезни почек. *Нефрология* 2013;17(2):60–65. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-2-60-65
8. Vasil'eva IA, Dobronravov VA, Panina IY. Quality of life of patients with different stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(2):60–65 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-2-60-65
9. Васильева ИА, Смирнов АВ. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SF™. *Нефрология* 2017;21(4):55–60. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60
10. Vasil'eva IA, Smirnov AV. Evaluation of quality of life in hemodialysis patients using the KDQOL-SFTM questionnaire. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):55–60 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60
11. Земченков АЮ, Сапон НГ, Костылева ТГ и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™. *Нефрология и диализ* 2009;2:94–102
12. Zemchenkov AY, Sapon NG, Kostyleva TG et al. Assessment

of quality of life in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis by questionnaire KDQOL-SFTM. *Nephrology and dialysis* 2009;2:94–102 (In Russ.)

8. Горин АА, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2001;2:128–131

Gorin AA, Denisov AY, Shilo VY. Quality of life in chronic hemodialysis patients: integrated approach. *Nephrology and dialysis* 2001;2:128–131 (In Russ.)

9. Juergensen E, Wuerth D, Filkenstein SH et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: Patients assessment of their satisfaction with therapy and the impact of the therapy on their lives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1191–1196

10. Мовчан ЕА, Пикалова НЛ, Тов НЛ. Комплексная оценка качества жизни больных на гемодиализе в Новосибирской области. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2012;1

Movchan EA, Pikalova NL, Tov NL. Comprehensive assessment of the quality of life of patients on hemodialysis in the Novosibirsk region. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2012;1 (In Russ.)

11. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», М., 2007; 113–124

Novik AA, Ionova TI. *Guide to the study of the quality of life in medicine*. ZAO "OLMA MEDIA Grupp", M., 2007;113–124 (In Russ.)

12. Иевлев ЕН, Казакова ИА. Комплексный анализ качества жизни у больных, находящихся на программном гемодиализе в Удмуртской республике. *Нефрология* 2015;19(4):59–66

Ievlev EN, Kazakova IA. Complex quality of life analysis at hemodialysis patients in the Udmurt Republic. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(4): 59–66 (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Доц. Вишняк Диана Анатольевна, канд. мед. наук
628400, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 20/2. Сургутский государственный университет, кафедра внутренних болезней. Тел.: 8(929)2977774; E-mail: Diana100187@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8473-5930

Малашенко Сергей Михайлович
628400, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 21. Сургутская окружная клиническая больница, заведующий Центром диализа. Тел: 8 (3462) 52-73-61

About the authors:

Diana A. Vishnyak, Ph.D
Affiliations: 628400, Russia, Surgut, Energetikov st., build 20/2. Surgut State University, Department of Internal Medicine. Phone: 8 (929) 2977774; E-mail: Diana100187@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8473-5930

Sergej M. Malashenko, MD
Affiliations: 628400, Russia, Surgut, Energetikov st., build 21. Surgut District Clinical Hospital, Head of the Dialysis Center. Tel: 8 (3462) 52-73-61

Поступила в редакцию: 17.07.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 17.07.2019

Accepted for publication: 20.05.2020

© В.И. Трофимов, Д.З. Баранов, 2020
УДК 616.248 +616.24-036.12]-039.3

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-80-86

*В.И. Трофимов, Д.З. Баранов**

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ И СОЧЕТАНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ: в связи с широкой распространённостью бронхообструктивных заболеваний актуальным представляется сравнительный анализ лабораторных и инструментальных методов исследований. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценить показатели функции внешнего дыхания при бронхообструктивных заболеваниях, маркёры аллергического (общий IgE, эозинофилы мокроты) и инфекционного воспаления (лейкоциты крови и мокроты, СОЭ, С-РБ, фибриноген) у данных пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** проанализировано 104 истории болезни пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и их сочетанием, включая возрастные показатели больных, стаж курения (пачка/лет), лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мокроты, посев мокроты) и инструментальные исследования (спирометрия, бодиплетизмография, ЭхоКГ). Данные обрабатывались статистически с помощью непараметрических критериев. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** пациенты с ХОБЛ были старше пациентов двух других групп, имели самые высокие показатели индекса пачка/лет. У пациентов с сочетанием астма–ХОБЛ отмечены максимальные значения показателя ОЕЛ, наименьшие значения ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅, индекса Тиффно, наивысшие значения величины бронхиального сопротивления. Самые высокие значения показателей воспаления (лейкоцитоз, С-РБ, фибриноген) зафиксированы у пациентов с ХОБЛ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** большая степень активности воспаления при ХОБЛ может приводить к выраженным нарушениям проходимости нижних дыхательных путей. Значительный интерес представляют данные о возможной роли *K. pneumoniae* в патогенезе эозинофильного воспаления нижних дыхательных путей. Больные с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ по своему клинико-функциональному статусу занимают промежуточное положение между больными только бронхиальной астмой или только ХОБЛ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ХОБЛ, сочетание астма–ХОБЛ, инфекционное воспаление, аллергическое воспаление

*V.I. Trofimov, D.Z. Baranov**

CLINICAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES AT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OVERLAP OF ASTHMA-CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

ABSTRACT

BACKGROUND: a comparative analysis of laboratory and instrumental tests at patients with bronchial obstructive diseases seems very actual due to the wide prevalence of these diseases. **THE AIM:** to evaluate characteristics of spirometry as well as allergic (total IgE, sputum eosinophils) and infectious (blood and sputum leucocytes, ESR, CRP, fibrinogen) inflammation markers at patients with bronchial obstructive diseases. **PATIENTS AND METHODS:** 104 case histories of patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and overlap were analyzed including age, duration of smoking (pack-years), laboratory (clinical blood test, biochemical blood test, general sputum analysis, sputum culture) and instrumental (spirometry, body plethysmography, echocardiography) tests. Data were processed statistically with non-parametric methods. **RESULTS:** COPD patients were older than other groups' patients, had the highest pack-years index. ACO patients were marked with maximal TLC and Raw, minimal FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, FEV₁/FVC. Patients with COPD had the highest inflammation markers (leuco-

*Баранов Д.З. 197022, Россия, Санкт-Петербург; ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8 (981) 9848126; E-mail: baranovdz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2551-1160

Baranov D.Z. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 10. First Pavlov St. Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: 8 (981) 9848126; E-mail: baranovdz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2551-1160

cyte count, CRP, fibrinogen). **CONCLUSION:** high active inflammation may cause severe lower airways possibility disorders at patients with COPD. Data related to a possible role of *K. pneumoniae* in the pathogenesis of eosinophilic inflammation in lower airways are of significant interest. Patients with ACO occupy an intermediate position between asthma and COPD patients based on clinical and functional features.

Keywords: bronchial asthma, COPD, ACO, infectious inflammation, allergic inflammation

Для цитирования: Трофимов В.И., Баранов Д.З. Клинические и функциональные особенности больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. *Нефрология* 2020;24(4):80-86. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-80-86

For citation: Trofimov V.I., Baranov D.Z. Clinical and functional peculiarities at patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and overlap of asthma-chronic obstructive pulmonary disease. *Nephrology* 2020; 24 (4):80-86 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-80-86

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) распространены чрезвычайно широко [1]. В последние десятилетия наблюдается растущий во всём мире интерес к проблеме возможного сочетания БА и ХОБЛ у одного больного [2]. Лишь сравнительно недавно был признан факт, что у астматиков (особенно курящих) может отмечаться неполная обратимость бронхиальной обструкции и неуклонное возрастание ограничения воздушного потока с течением времени. Вместе с тем, у ряда пациентов с диагностированной ХОБЛ имеет место значимая обратимость бронхообструкции, характерная для БА. Поэтому был выделен новый клинический фенотип – сочетание БА и ХОБЛ [3–5].

В нашей работе мы провели сравнение трёх групп пациентов: пациентов с астмой, ХОБЛ и их сочетанием – для того, чтобы создать «портрет» пациента с бронхообструктивной патологией. Особое внимание в работе уделяется анализу показателей аллергического и неаллергического воспаления у описываемых категорий пациентов, поскольку в имеющейся на данный момент медицинской литературе отсутствует однозначный ответ на вопросы, является ли инфекционный процесс ведущей причиной развития воспаления в нижних дыхательных путях у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ и какова роль бактериального воспаления в провоцировании обострения бронхиальной астмы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни пациентов, получавших лечение на втором пульмонологическом отделении НИИ ревматологии и аллергологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова по поводу бронхообструктивных заболеваний. Всего проанализировано 104 истории болезни пациентов с БА,

ХОБЛ и их сочетанием. Пациенты с БА составили большую часть выборки – 56 человек (54 %). Диагноз изолированной ХОБЛ фигурировал у 22 пациентов (21 %). Ещё 26 человек страдали сочетанием БА и ХОБЛ (25 % от общей выборки). Диагноз сочетания БА–ХОБЛ ставился на основании приведённых в статье критериев Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (2012 г.).

Были проанализированы возрастные показатели больных, стаж курения (индекс пачка/лет) и длительность течения заболевания. Выполнялись исследования общего анализа мокроты, а также результатов её бактериологического исследования; показателей, характеризующих воспаление в клиническом (лейкоцитоз, увеличение СОЭ) и биохимическом анализе крови (С-РБ, фибриноген), маркёры аллергического воспаления (IgE, эозинофилы мокроты). Инструментальные исследования включали в себя спирометрическое исследование, бодиплетизмографию, ЭхоКГ.

Средние значения для различных категорий показателей представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – стандартное отклонение среднего. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов. Достоверность различий между группами пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием устанавливалась с помощью критерия Крускала–Уоллиса. Сравнение лабораторных данных между двумя группами пациентов проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Выявление взаимосвязи между изменениями двух показателей проводилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными признавались результаты, соответствующие значениям $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы, старше других были пациенты, страдающие ХОБЛ, а пациенты с синдро-

Таблица / Table

Сравнение ряда клинических показателей у обследованных пациентов
Comparison of some clinical indicators at examined patients

Показатели	БА	ХОБЛ	Сочетание астма-ХОБЛ	p
Средний возраст, лет	55,0±13,5	67,3±12,4	60,8±10,6	<0,001
М (%) / Ж (%)	24/76	55/45	58/42	–
Средний индекс курения, пачка/лет	3,5±8,0	39,6±35,2	28,1±28,6	<0,001
Длительность БА, лет	11,0±13,2	–	11,3±14,3	–
Лёгкая степени тяжести заболевания, %	36	14	–	–
Средняя степень тяжести заболевания, %	57	36	–	–
Тяжёлой степени заболевания, %	7	45	–	–
Крайне тяжёлая степень заболевания, %	–	5	–	–

мом сочетания астмы и ХОБЛ занимали промежуточное положение. Различия между группами больных статистически достоверны ($p < 0,001$).

Курение является доказанным фактором развития ХОБЛ, поэтому больные с ХОБЛ [6] имели самый высокий индекс пачка/лет, тогда как у больных с БА он был самым низким, а у больных АСО занимал промежуточное положение, хотя был значительно выше, чем у больных с БА.

Показатель общей ёмкости лёгких (ОЕЛ) статистически различался у пациентов с БА, ХОБЛ и их сочетанием ($p < 0,001$). Наибольшие значения данного показателя наблюдались у пациентов с АСО и ХОБЛ: $7,32 \pm 1,78$ и $6,63 \pm 1,79$ л соответственно. У астматиков отмечалась меньшая ОЕЛ – $6,04 \pm 1,11$ л. Наибольшая выраженность ограничения воздушного отмечалась у пациентов с АСО (рис. 1).

Результаты, полученные при изучении $ОФВ_1$, подтверждает оценка показателя средней объёмной скорости в средней части форсированного экспираторного манёвра между 25% и 75% ФЖЁЛ. Как и в случае с $ОФВ_1$ мы получили статистически значимое ($p < 0,001$) различие средних показателей $СОС_{25-75}$ у больных всех трёх групп, что отражает степень выраженности бронхиальной обструкции у разных групп пациентов. Данные приведены на рис. 2.

Важнейшим показателем, определяющим стойкость бронхиальной обструкции, является индекс Тиффно. Полученные различия этого показателя между исследованными группами пациентов приведены на рис. 3, статистически значимы ($p < 0,001$). Средние значения индекса Тиффно у описываемых пациентов демонстрировали ту же закономерность, что и при анализе других спирометрических показателей: наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов с сочетанной патологией астмы и ХОБЛ, а минимальные отклонения от нормы наблюдались у пациентов с изолированной БА.

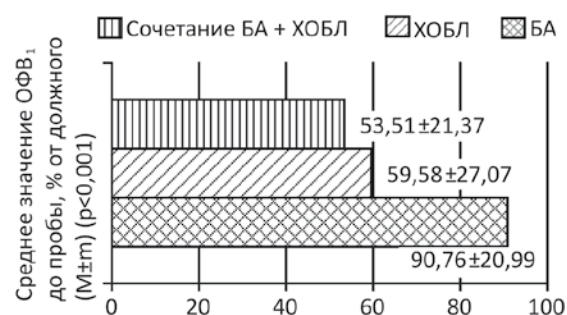


Рисунок 1. Сравнение средних показателей $ОФВ_1$ у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием
 Figure 1. Comparison of average FEV_1 at patients with bronchial asthma, COPD and ACO

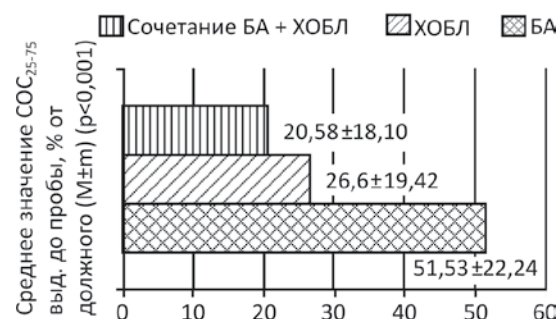


Рисунок 2. Сравнение средних показателей $СОС_{25-75}$ у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием
 Figure 2. Comparison of average FEV_{25-75} at patients with bronchial asthma, COPD and ACO

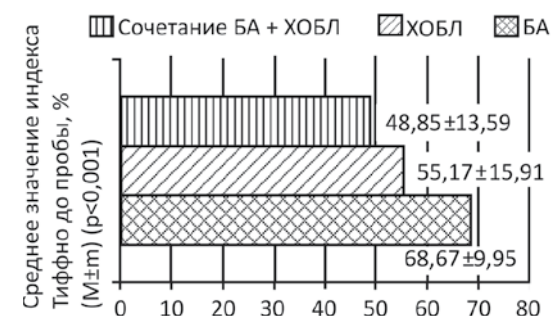


Рисунок 3. Сравнение средних показателей индекса Тиффно у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ и их сочетанием
 Figure 3. Comparison of average FEV_1/FVC at patients with bronchial asthma, COPD and ACO

Среди пациентов с БА среднее значение R_{aw} было наименьшим: $3,24 \pm 1,98$ см $H_2O/л/с$, что отражает сравнительно небольшую степень бронхиальной обструкции. Страдающие ХОБЛ пациенты имели большее среднее значение бронхиального сопротивления ($5,70 \pm 4,07$ см $H_2O/л/с$), а при сочетании данных диагнозов препятствие воздушному потоку было выражено максимально ($R_{aw} = 5,87 \pm 3,65$ см $H_2O/л/с$), $p < 0,001$.

Самое высокое ($p < 0,005$) среднее значение парциального напряжения кислорода в крови оказалось у больных с БА ($78,84 \pm 6,76$ мм рт. ст.). Любопытно то, что пациенты с сочетанием астмы и ХОБЛ, которые, согласно описанным выше данным, имели самые худшие показатели бронхиальной проходимости, демонстрировали промежуточные значения парциального напряжения кислорода в крови, среднее значение – $75,18 \pm 6,33$ мм рт. ст. Наиболее выраженное снижение парциального напряжения кислорода определялось у пациентов с ХОБЛ: $67,32 \pm 12,38$ мм рт. ст.

У пациентов с БА средний показатель расчётного давления в лёгочной артерии составил $31,04 \pm 6,75$ мм рт.ст., при сочетании астмы и ХОБЛ – $34,21 \pm 6,61$ мм рт. ст., а при изолированной ХОБЛ – $39,30 \pm 6,38$ мм рт. ст., $p < 0,005$.

Мы определили статистически значимое различие количества эозинофилов мокроты между пациентами трёх групп (БА, ХОБЛ, сочетание; всего 30 человек), у которых из мокроты была высеяна *K. Pneumoniae* (всего 4 человека), и контрольной группой (всего 26 человек), у пациентов которой при посеве мокроты определялся только *S. viridians* – условно-патогенный микроорганизм. Среднее значение эозинофилов мокроты в первом случае составило 49 клеток в поле зрения, что значимо больше аналогичного показателя у пациентов с *S. viridians* – 30 клеток в поле зрения ($p < 0,05$).

Также выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) различие между количеством лейкоцитов крови у пациентов, выделяющих с мокротой *Enterobacter spp.* (с диагнозами астма, ХОБЛ, сочетание; всего 5 человек), и *S. Viridians* (с диагнозами астма, ХОБЛ, сочетание; всего 29 человек). Лейкоцитоз при выделении с мокротой *Enterobacter spp.* составил в среднем $9,7 \pm 2,5 \times 10^9/л$. В то время как у пациентов с *S. viridians* средний уровень лейкоцитов крови был $6,7 \pm 2,5 \times 10^9/л$.

Мы выявили неоднозначную корреляцию между активностью воспаления в крови и титром условно-патогенного грибка *C. albicans* у пациентов трёх групп (БА, ХОБЛ, сочетание; всего 16 человек): между титром кандиды в мокроте и

уровнем лейкоцитов крови: $R_s = 0,809$ ($p < 0,001$), а между титром грибка в мокроте и уровнем фибриногена крови: $R_s = 0,590$ ($p < 0,05$).

Наименьшее количество ($p < 0,005$) воспалительных клеток в крови определялось у больных с БА: $6,5 \pm 2,3 \times 10^9/л$, очевидно, отражая преходящий характер воспаления слизистой оболочки дистальных бронхов и меньшую выраженность данного процесса. Пациенты с ХОБЛ имели промежуточные значения лейкоцитов крови: $8,0 \pm 2,7 \times 10^9/л$. При сочетании астмы и ХОБЛ в крови определялся наивысший средний уровень лейкоцитов: $8,3 \pm 2,9 \times 10^9/л$, что, возможно, отражает более активный воспалительный процесс в дыхательных путях при данной патологии, обусловленной хроническим прогрессирующим воспалительным процессом в бронхах при ХОБЛ и обострениями, характерными для этого заболевания.

Наименьшие значения С-РБ ($p < 0,05$) отмечались у пациентов с БА (среднее – $12,86$ мг/л), промежуточные – у пациентов с перекрёстным синдромом ($16,64$ мг/л), а наибольшие – при изолированной ХОБЛ ($17,55$ мг/л). Средние значения фибриногена крови у обследованных пациентов демонстрировали те же различия ($p < 0,001$). У больных с бронхиальной астмой он был наименьшим ($3,28 \pm 0,81$ г/л), при сочетании астмы и ХОБЛ он имел промежуточные значения ($3,79 \pm 1,05$ г/л) и был максимальным при изолированной ХОБЛ ($4,00 \pm 0,84$ г/л). Таким образом, можно отметить, что самое активное воспаление протекает у больных, которые имеют диагноз ХОБЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженное различие возрастных показателей вполне закономерно, так как у большей части больных диагноз бронхиальной астмы был установлен в детском возрасте [7]. ХОБЛ, напротив, требует длительной экспозиции веществ повреждающих слизистую оболочку дыхательных путей. Необходимо отметить, что известны случаи возникновения бронхиальной астмы в позднем возрасте, что может вносить свой вклад в «постарение» данной популяции больных [8]. Как правило, поздний дебют астмы характерен для пациентов, страдающих ожирением, и проявляется, преимущественно, тяжёлой эозинофильной БА [9, 10].

Сочетание у одного больного БА и ХОБЛ в западных странах в основном называют перекрёстом астмы–ХОБЛ (asthma–COPD overlap) [8] или сокращённо от его английского названия – АСО. Представляет значительный научный и клинический интерес вопрос о патогенезе оверлап-

синдрома, а точнее первичности возникновения той или иной патологии, лежащей в его основе. Известно, что у многих пациентов-астматиков, которые на протяжении длительного периода своей жизни курят, с течением времени наблюдается неуклонное ухудшение показателей функции внешнего дыхания в межприступный период, что нехарактерно для типичной бронхиальной астмы и сближает их со страдающими ХОБЛ больными [11]. С другой стороны – у пациентов с диагностированной ХОБЛ могут отмечаться некоторые черты, сближающие их с группой БА: значительная обратимость бронхообструкции при пробе с бронхолитиком, связь обострения заболевания с контактом с аллергенами. Чаще всего такими пациентами являются люди с atopическим коморбидным фоном, которые предрасположены к бронхоспазму [12].

Поскольку синдром сочетания астмы–ХОБЛ является недостаточно изученной патологией, существуют определённые трудности в раннем выявлении таких больных. На настоящий момент предложен критериальный подход к диагностике синдрома сочетания, согласно которому диагноз правомочен на основании наличия у одного пациента двух больших критериев или одного большого и двух малых [4]. К большим критериям относятся резко выраженная обратимость бронхообструкции в пробе с бронхолитиком (прирост ОФВ₁ более 15 % или 400 мл), эозинофилия мокроты, анамнестические указания на астму до 40 лет. Малые критерии включают в себя повышение общего уровня IgE, наличие atopических заболеваний, обратимость бронхообструкции в пробе с бронхолитиком (прирост ОФВ₁ более 12 % или 200 мл при двух измерениях и более).

Полученные различия величин ОЕЛ объясняются, по-видимому, тем, что ХОБЛ, в исходе которой лежит фиброз бронхиальной стенки, приводит к гиперинфляции лёгочной ткани и развитию эмфиземы, выраженность которой может варьировать в зависимости от тяжести заболевания. Для тяжёлой БА характерно развитие феномена «воздушной ловушки» [13], при котором также отмечается гиперинфляция лёгких, однако эмфизематозная перестройка лёгких, как правило, не наступает.

Различия между величиной ОФВ₁ отражают у обследованных пациентов выраженность бронхообструкции и согласуются с имеющимися в медицинской литературе данными, согласно которым для пациентов с БА в межприступный период характерны минимальные изменения скоростных показателей функции лёгких. Пациенты с ХОБЛ

отличаются стойким ограничением воздушного потока, прогрессирующим с течением времени [14].

Тот факт, что у пациентов с ХОБЛ регистрировались более высокие значения давления в лёгочной артерии, имеет вполне закономерное объяснение, поскольку при данном заболевании отмечаются не только явления воспаления в дистальных бронхах, но и изменение структуры нормальной лёгочной ткани, ведущее к формированию эмфиземы. Утрата эластических свойств лёгочной ткани и развитие в матриксе ригидной соединительной ткани приводит к сдавлению лёгочных сосудов и закономерному повышению давления в них. Хроническая гипоксия у больных с ХОБЛ также способствует повышению давления в лёгочной артерии. Развивающаяся лёгочная гипертензия приводит к перегрузке давлением правого желудочка и формированию хронического лёгочного сердца, что ухудшает прогноз у больных с ХОБЛ [15].

При рассмотрении континуума бронхообструктивных заболеваний до сих пор остаётся открытым вопрос о роли инфекционного воспаления в патогенезе и формировании обострений БА и АСО. Участие бактериального воспаления в патогенезе ХОБЛ изучено достаточно хорошо и не оставляет сомнений. Между тем, ряд авторов полагают, что вирусные агенты способны вызывать бронхоспазм у предрасположенных к этому детей, что в ряде случаев служит дебютом БА [16]. Существует точка зрения, согласно которой ряд инфекционных агентов способны вызывать преимущественную активацию Т-хелперов второго типа, что активирует иммунный ответ по atopическому пути с преимущественным образованием IgE. Повторный контакт возбудителя с сенсибилизированным организмом приводит к дегрануляции тучных клеток и формированию отёка слизистой оболочки дыхательных путей, бронхоспазму, гиперсекреции слизи – типичным проявлениями обострения БА [17]. Согласно другой точке зрения, БА не связана напрямую с инфекционным воспалением, а инфекции могут лишь провоцировать развитие её обострений, формируя фенотип инфекционно-зависимой БА [18].

Полученное значимое повышение эозинофилов мокроты у пациентов, выделяющих *K. pneumoniae*, позволяет предполагать, что палочка Фридлендера является возбудителем, участвующим в формировании аллергического воспаления у обследованных пациентов. Действительно, БА, при которых активируется IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, в большинстве случаев сопровождаются увеличением

количества эозинофилов в мокроте, величина которого коррелирует с эозинофилией крови.

Учитывая статистически более высокий уровень лейкоцитов крови по сравнению с условно-патогенным *S. viridians*, можно предполагать, что энтеробактер у пациентов способен участвовать в формировании хронического воспаления и выступать причиной обострений у таких больных.

Согласно полученным данным, чем выше титр *C. albicans* в мокроте, тем в большей степени выражены воспалительные изменения крови. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что пациенты с более выраженным воспалением крови имеют более тяжёлое течение заболевания, что обуславливает необходимость назначения им больших доз ИГКС [19, 20]. Последние, в свою очередь, вызывают местное снижение иммунного ответа, что обеспечивает колонизацию грибом слизистых оболочек дыхательных путей и, соответственно, более высокие титры этого микроорганизма в мокроте. Представляется маловероятным, что корреляция титров кандиды в мокроте с лейкоцитозом и показателем фибриногена крови обусловлена тем, что *C. albicans* способна усиливать и поддерживать воспаление при бронхообструктивных заболеваниях, вызывая иммунную реакцию организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ историй болезни пациентов с бронхообструктивными заболеваниями позволил оценить тяжесть обструктивных нарушений у обследованных пациентов, роль бактериального воспаления при данных заболеваниях, аллергической сенсибилизации инфекционными агентами. Оценка факторов риска показала, что пациенты с ХОБЛ были значительно старше пациентов с астмой и АСО, имели больший стаж курения (индекс пачка/лет), более низкие показатели ФВД, чем пациенты с бронхиальной астмой. Также больные с ХОБЛ имели более выраженные нарушения гемодинамики по малому кругу кровообращения, проявляющиеся лёгочной гипертензией. Значительный интерес представляют данные о возможной роли *K. pneumoniae* в патогенезе эозинофильного воспаления нижних дыхательных путей, а также *Enterobacter spp.* – в поддержании воспалительных изменений в крови в ответ на бактериальную инфекцию. Установлено, что больные с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ по своему клинико-функциональному статусу занимают промежуточное положение между больными только с бронхиальной астмой или только с ХОБЛ. Дальнейшие исследования по-

могут нам расширить представление о патогенезе сочетания бронхиальной астмы и ХОБЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Фисенко ВП, Чичкова НВ. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких: особенности различий и сходства. *Врач* 2008;5:6–10
2. Fisenko VP, Chichkova NV. Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: peculiarities of differences and similarity. *Doctor (Moscow)* 2008;5:6–10 (In Russ.)
3. Трофимов ВИ, Миронова ЖА, Белаш ВА. Overlap-синдром: перекрёстный синдром ХОБЛ-астма. *Врач* 2013;2:20–21
4. Trofimov VI, Mironova ZhA, Belash VA. Overlap-syndrome: overlapping syndrome COPD-asthma. *Doctor (Moscow)* 2013;2:20–21. (In Russ.)
5. de Marco R, Pesce G, Marcon A et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013;8(5):e62985. doi: 10.1371/journal.pone.0062985
6. Ding B, Enstone A. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights. *Expert Rev Respir Med* 2016;10(3):363–371. doi: 10.1586/17476348.2016.1144476
7. Barrecheguren M, Román-Rodríguez M, Miravittles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1745–1752. doi: 10.2147/COPD.S87025
8. Чикина СЮ. Бронхиальная обструкция: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь лёгких? *Астма и аллергия* 2016;4:8–12
9. Chikina SYu. Bronchial obstruction: bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Astma and allergy (Moscow)* 2016;4:8–12 (In Russ.)
10. Балаболкин ИИ, Лукина ОФ, Сюракшина МВ и др. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни. *Рос педиатр жур* 2013;1:24–28
11. Balabolkin II, Lukina OF, Siurakshina MV et al. Bronchial asthma at first years' children. *Rus pediatri jour (Moscow)* 2013;1:24–28 (In Russ.)
12. Kostikas K, Clemens A, Patalano F. The asthma-COPD overlap syndrome: do we really need another syndrome in the already complex matrix of airway disease? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1297–1306. doi: 10.2147/COPD.S107307
13. Палеев НР, Черейская НК. Бронхиальная астма у пожилых (особенности течения, дифференциальный диагноз, лечение). *Врач* 2005;10:8–13
14. Paleev NR, Chereyskaya NK. Bronchial asthma at elder people (peculiarities of course, differential diagnosis, curing). *Doctor (Moscow)* 2005;10:8–13 (In Russ.)
15. Ненашева НМ. Тяжёлая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Мед совет* 2018;15:44–52. doi: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52
16. Nyenasheva NM. Severe eosinophilic bronchial asthma: new possibilities of treatment. *Med council (Moscow)* 2018;15:44–52 (In Russ.)
17. Минеев ВН, Лалаева ТМ, Трофимов ВИ. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клин мед* 2012;90(4):4–10
18. Mineev VN, Lalaeva TM, Trofimov VI. Bronchial asthma and obesity: common mechanisms. *Clin med (Moscow)* 2012;90(4):4–10 (In Russ.)
19. Шапорова НЛ, Трофимов ВИ, Пелевина ИД и др. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях. *Врач* 2013;2:22–24
20. Shapороva NL, Trofimov VI, Pelevina ID et al. Late asthma: peculiarities of clinical manifestations and therapeutic tactics in out-patient conditions. *Doctor (Moscow)* 2013;2:22–24 (In Russ.)

13. Kumar A, Kunal S, Shah A. Frequency and effect of type 1 hypersensitivity in patients from India with chronic obstructive pulmonary disease and associated upper airways symptoms. *Asia Pac Allergy* 2017;7(4): 199–205. doi: 10.5415/apallergy.2017.7.4.199

14. Синопальников АИ, Белоцерковская ЮГ. Патология мелких дыхательных путей и бронхиальная астма: от нюансов патогенеза к оптимизации фармакотерапии. *Клин фармакол тер* 2012;21(5):17–24

Sinopal'nikov AI, Byelotserkovskaya YuG. Pathology of small airways and bronchial asthma: from nuances of pathogenesis to pharmacotherapy optimization. *Clin pharmacol ther (Moscow)* 2012;21(5):17–24 (In Russ.)

15. Чубарова СВ, Собко ЕА, Демко ИВ. и др. Клинико-функциональные параметры, содержание оксида азота и особенности клеточного состава индуцированной мокроты при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ* 2018;3(1):4–8

Chubarova SV, Sobko EA, Demko IV et al. Clinical and functional parameters, nitric oxide content and peculiarities of induced sputum in combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *RMJ (Moscow)* 2018;3(1):4–8 (In Russ.)

16. Пирогов АБ, Колосов ВП, Перельман ЮМ и др. Особенности функционирования респираторной и сердечно-сосудистой систем больных бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. *Бюл физиолог и патолог дых* 2008;28:7–11

Pirogov AB, Kolosov VP, Perelman YuM et al. Peculiarities of functioning of respiratory and cardiovascular systems at patients with overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Bul physiolog patholog breath (Blagoveshchensk)* 2008;28:7–11 (In Russ.)

17. Царев СВ. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. *РМЖ* 2016;12:800–803

Tsarev SV. Infection and allergy: mutual links and impacts. *RMJ (Moscow)* 2016;12:800–803 (In Russ.)

18. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова ОМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015;19(2):27–32

Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova OM. Bronchial asthma and chronic kidney disease (common mechanisms). *Nephrology (St. Petersburg)* 2015;19(2):27–32 (In Russ.)

19. Позднякова ОЮ, Батурин ВА, Байда АП. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. *Врач* 2011;13:55–57

Pozdnyakova OYu, Baturin VA, Baida AP. Bronchial asthma and bacterial infection. *Doctor (Moscow)* 2011;13:55–57 (In Russ.)

20. Feng J-X, Lin Y, Lin J et al. Relationship between fractional exhaled nitric oxide level and efficacy of inhaled corticosteroid in asthma-COPD overlap syndrome patients with different disease severity. *J Korean Med Sci* 2017;32:439–447. doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.439

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

Сведения об авторах:

Проф. Трофимов Василий Иванович, д-р мед наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой. Тел.: 8 (921) 9131328; E-mail: trofvi@mail.ru

Баранов Дмитрий Зафарович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, аспирант. Тел.: 8 (981) 9848126; E-mail: baranovdz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2551-1160

Authors' information:

Prof. Trofimov Vasilii Ivanovich, MD, PhD, SciD
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 10. First Pavlov St. Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy, professor, head of department. Tel.: 8 (921) 9131328; E-mail: trofvi@mail.ru. ORCID:

Baranov Dmitrii Zafarovich, MD
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 10. First Pavlov St. Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy, postgraduate student. Tel.: 8 (981) 9848126; E-mail: baranovdz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2551-1160.

Поступила в редакцию: 13.01.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 13.01.2020

Accepted for publication: 20.05.2020

© И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова, 2020
УДК 616.61-089 : 612.135 : 612.82]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-87-92

И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ: ПОЧКИ И СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: выяснить, достаточен ли уровень регенерации почечной ткани после нефрэктомии 5/6 массы почек для предотвращения патологического ухудшения микроциркуляции в коре головного мозга. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Методом прижизненной микроскопии исследовали плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга у крыс Вистар через 4 мес после удаления 5/6 массы почечной ткани. Одновременно методом лазерной доплеровской флоуметрии в ткани коры измеряли уровень перфузии и насыщения кислородом (SO_2). Для оценки степени регенерации почки после резекции проводили морфологическое исследование тканей почек при окраске препаратов гематоксилином–эозином и по Массону. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что через 4 мес после нефрэктомии в пиальной оболочке плотность микрососудистой сети снижалась в среднем в 1,3 раза по сравнению с ложнооперированными животными, а количество артериальных сосудов – в 1,5 раза. Статистически значимо снижался уровень тканевой перфузии (в среднем на 20%) и SO_2 (в среднем с 95 до 91%). На морфологических препаратах отсутствовали признаки истинной регенерации; выявили гипертрофию клубочков, развитие фиброза, деформацию сосудов и тубулярных структур. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Регенерации почки через 4 мес после удаления 5/6 массы почечной ткани недостаточно для нормализации ее функции и, следовательно, не предотвращает нарушения мозгового кровообращения. В коре головного мозга крыс после 5/6 нефрэктомии наблюдаются значительные нарушения микроциркуляции: уменьшение плотности микрососудистой сети, снижение скорости мозгового кровотока и тканевой сатурации кислородом, что является признаками формирования лакунарных инсультов.

Ключевые слова: нефрэктомия, регенерация, микроциркуляция, плотность микрососудистой сети, тканевая перфузия, тканевое насыщение кислородом

I.B. Sokolova, G.T. Ivanova*

5/6 NEPHRECTOMY: RENAL TISSUE REGENERATION AND CONDITION OF BRAIN MICROCIRCULATION

I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM. To find out if the level of regeneration of renal tissue after nephrectomy 5/6 kidney mass is sufficient to prevent pathological deterioration of microcirculation in the cerebral cortex. **MATERIAL AND METHODS.** The method of intravital microscopy was used to study the density of the microvascular network of the pial sheath of the cerebral cortex in Wistar rats 4 months after the removal of 5/6 of the renal tissue mass. At the same time, the level of perfusion and oxygen saturation (SO_2) were measured in the cortical tissue using laser Doppler flowmetry. To assess the degree of kidney regeneration after resection, a morphological study of kidney tissue was carried out when staining with hematoxylin-eosin and Masson. **RESULTS.** It was shown that 4 months after nephrectomy in the pial membrane, the density of the microvascular network decreased by an average of 1.3 times compared with falsely operated animals, and the number of arterial vessels by 1.5 times. The level of tissue perfusion (on average by 20%) and SO_2 (on average from 95 to 91%) decreased statistically significantly. On morphological preparations, there were no signs of true regeneration; revealed glomerular hypertrophy, the development of fibrosis, deformation of blood vessels, and tubular structures. **CONCLUSION.** Renal regeneration 4 months after nephrectomy 5/6 kidney mass is insufficient to normalize its function, and therefore does not prevent the cerebrovascular accident. Significant microcirculation disorders are observed in rat cerebral cortex: a decrease in the density of the microvascular network, a decrease in the rate of cerebral blood flow and tissue oxygen saturation, which are signs of the formation of lacunar strokes.

Keywords: nephrectomy, regeneration, microcirculation, microvascular network density, tissue perfusion, tissue oxygen saturation

Для цитирования: Соколова И.Б., Иванова Г.Т. * Экспериментальная нефрэктомия: почки и состояние мозговой микроциркуляции. *Нефрология* 2020;24(4):87-92. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-87-92

For citation: Sokolova I.B., Ivanova G.T. * 5/6 Nephrectomy: renal tissue regeneration and condition of brain microcirculation. *Nephrology* 2020; 24 (4):87-92 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-87-92

*Иванова Г.Т. 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН. Тел.: +7(812)328-07-01 (доб.119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

*Ivanova G.T. 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6. I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences. Phone: +7(812)328-07-01 (ext. 119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени нефрэктомия (НЭ) и резекция почечной ткани остаются единственным эффективным методом борьбы с почечно-клеточным раком [1]. Наиболее тяжелым случаем является сочетанное применение НЭ и резекции второй почки или резекция почки при анатомическом отсутствии или не функционировании парного органа. При таком вмешательстве частота развития острого снижения почечной функции встречается более чем у 50% больных, прогрессирующая хроническая болезнь почек (ХБП) – более чем у 40% [2]. ХБП оказывает мощное, разностороннее воздействие на сосудистую систему, кровообращение и микроциркуляцию в головном мозге [3–5]. У пациентов с ХБП 5 стадии в несколько раз чаще развиваются геморрагические, ишемические [6, 7], лакунарные инсульты [8] и повышается риск формирования когнитивных нарушений и деменций [9, 10] по сравнению со здоровым контингентом той же возрастной категории. Исследование механизмов формирования мозговых патологий при ХБП и разработка новых методов их предупреждения и лечения – актуальная задача современной медицины и физиологии.

Цель представленного исследования – выяснить, достаточен ли уровень регенерации почечной ткани после нефрэктомии 5/6 массы почек для предотвращения патологического ухудшения микроциркуляции в коре головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar (n=30). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятых Европейской конвенцией 19.07.2014 г.

НЭ у крыс проводили по описанной ранее методике [11] в 2 этапа: на первом этапе удаляли 2/3 части левой почки, на втором – полностью правую почку. Контролем служили ложнопериоперированные (ЛО) крысы, которые подвергались аналогичному оперативному вмешательству, но без удаления почечной ткани.

Через 4 мес после НЭ у крыс (n=15) проводили прижизненное исследование плотности микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга. Для этого крыс наркотизировали золетилом (20 мг/кг) (Virbac, Франция) интраперитонеально. В теменной области черепа вы-

сверливали отверстие ($S \approx 1 \text{ см}^2$), твердую мозговую оболочку в пределах отверстия удаляли, тем самым открывая поле сенсомоторной коры для дальнейшего исследования. Поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса с температурой 37 °С. На протяжении всего эксперимента измеряли среднее АД в бедренной артерии с помощью устройства для инвазивного измерения АД у крыс. Температуру тела животного поддерживали на уровне 38 °С. Визуализацию пиальных артерий (при общем увеличении оптической системы в 40 крат) проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру – видеоокуляр для микроскопа DCM-510 (Scopetek, Китай) и персональный компьютер. На статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии «Photo M» (авторская разработка А. Черниговского, http://www.t_lambda.chat.ru) определяли количество артериальных микрососудов и общее количество микрососудов на определенной площади.

У тех же экспериментальных животных с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М («ЛАЗМА», Россия) измеряли перфузию и уровень насыщения кислородом в ткани коры головного мозга. Датчик прибора размещали в 3 точках над сенсомоторной корой с приблизительными координатами AP = 1, 2, 3 мм от брегмы; SD=1,0 мм латерально от сагитального шва. Прилагаемое к комплексу ЛАКК-М программное обеспечение автоматически рассчитывало среднюю величину показателя микроциркуляции – перфузию (П) (перфузионные единицы) и методом оптической тканевой оксиметрии определяло уровень тканевой сатурации кислородом (SO_2 , %). Группой сравнения для экспериментальных животных служили ЛО-животные (n=15) той же возрастной категории.

После проведения микроциркуляторных исследований для определения степени регенерации почку извлекали, фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида [12] и проводили стандартные процедуры для получения морфологических препаратов. Соответствующую процедуру проводили и у ЛО-животных, извлекая левую почку. Препараты окрашивали по стандартному протоколу гематоксилином–эозином и по Массону. Проводили светооптическое исследование препаратов почки.

Математическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 и программы InStat 3.02 («GraphPad Software Inc.», США).

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Сравнение средних данных независимых выборок при нормальном характере распределения вариантов в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи t-критерия Стьюдента. При распределении вариант в выборке, отличном от нормального, при сравнении двух групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 4 мес после удаления 5/6 почечной ткани мы наблюдали репарацию оставшегося почечного фрагмента. Процентное отношение массы почки к массе животного (рис. 1,А) у животных после НЭ было статистически значимо выше, чем в группе ЛО-крыс ($p = 0,001$, $U = 4,0$, $n = 9$, критерий Манна–Уитни); по плотности почечной ткани вышеуказанные группы не различались между собой (см. рис. 1,Б).

Однако на морфологических препаратах (рис. 2, 3) отсутствовали признаки истинной регенерации. На месте удаленного фрагмента сформировался функционально неактивный рубец, а почечная ткань гипертрофировалась. Было показано, что через 4 мес после НЭ в гипертрофированной почке клубочки увеличились в размере, их форма стала неправильной, щель между клубочками и стенкой капсулы деформировалась – места с расширенными участками чередовались с областью полного прилегания клубочка к стенке капсулы (рис. 2,А). Трубочки коркового вещества почки у крыс с НЭ были более извитыми, чем у ЛО-животных (см. рис. 2,Б).

После НЭ увеличилась площадь соединительной ткани в экстрацеллюлярном пространстве как коркового, так и мозгового слоев почек (окраска по Массону) по сравнению с ЛО-животными, что указывает на развитие фиброза почечной ткани (рис. 3,А, Б). Также были обнаружены неравномерность наполнения кровью и деформация кровеносных сосудов, в

частности, некоторые участки сосудов расширились и переполнились кровью, другие – спались.

Через 4 мес наблюдения уровень АД у животных с НЭ был значимо большим и составлял $159 \pm 1,5$ мм рт. ст. по сравнению с контрольными, ЛО-крысами ($117,4 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки и плотность артериальных сосудов у нефрэктомированных крыс была в среднем в 1,3 и 1,5 раза ниже, чем у контрольных животных (рис. 4) ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

На рис. 5,А представлено понижение перфузии в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс после НЭ относительно контрольных (в среднем на 20 %) ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента). После удаления 5/6 почечной ткани также снижалось насыщение ткани коры головного мозга кислородом – в среднем с 96,8 до 89,2 % (см. рис. 5,Б) ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

ОБСУЖДЕНИЕ

5/6 НЭ – удаление 5/6 массы ткани почек – одна из наиболее адекватных моделей для изучения процессов, связанных с развитием почечной недостаточности. Показано, что после резекции 5/6 почечной паренхимы у крыс развивается прогрессирующая уремия, к 4 мес после НЭ уровень мочевины превышал контрольный уровень в среднем в 4 раза [13], повышается АД [14]. Регенерация почечной ткани после резекции является компенсаторным механизмом, позволяющим оставшейся части органа хотя бы частично осуществлять выделительную функцию. Однако проведенные нами исследования показали, что увеличение размеров почечной культи через 4 мес после НЭ (см. рис.1) не представляло собой истинную тканевую регенерацию: на морфологических препаратах отсутствовали ее признаки (см. рис. 2, 3). Показанные нами дегенеративные изменения структуры почки могут являться причиной нарушений функционального состояния нефронов, приводящих к

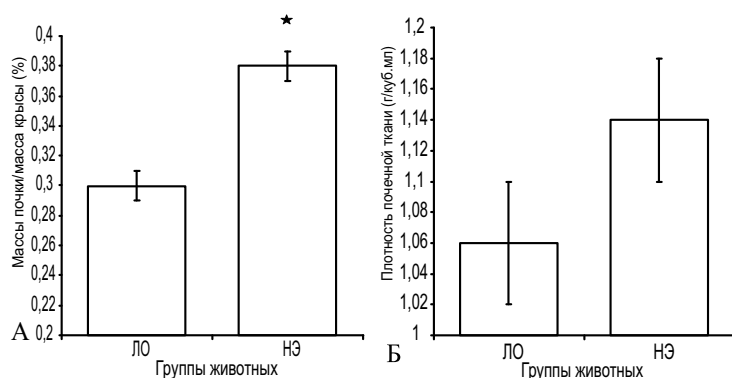


Рисунок 1. Репарация культи почки через 4 мес после удаления 5/6 массы почечной ткани. А – процентное соотношение массы почечной культи к массе крысы (%). Группы экспериментальных животных: ЛО – ложнооперированные, НЭ – нефрэктомированные; * $p = 0,001$, $U = 4,0$, $n = 9$, критерий Манна–Уитни. Б – плотность почечной ткани. Группы экспериментальных животных: ЛО – ложнооперированные; НЭ – нефрэктомированные. Статистически значимой разницы нет.

Figure 1. Renal stump repair 4 months after removal of 5/6 of the renal tissue mass. A. Percentage of renal stump weight to rat weight (%). Groups of experimental animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized, * $p = 0.001$, $U = 4.0$, $n = 9$, Mann-Whitney test. B. Density of renal tissue. Groups of experimental animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized. There is no statistically significant difference.

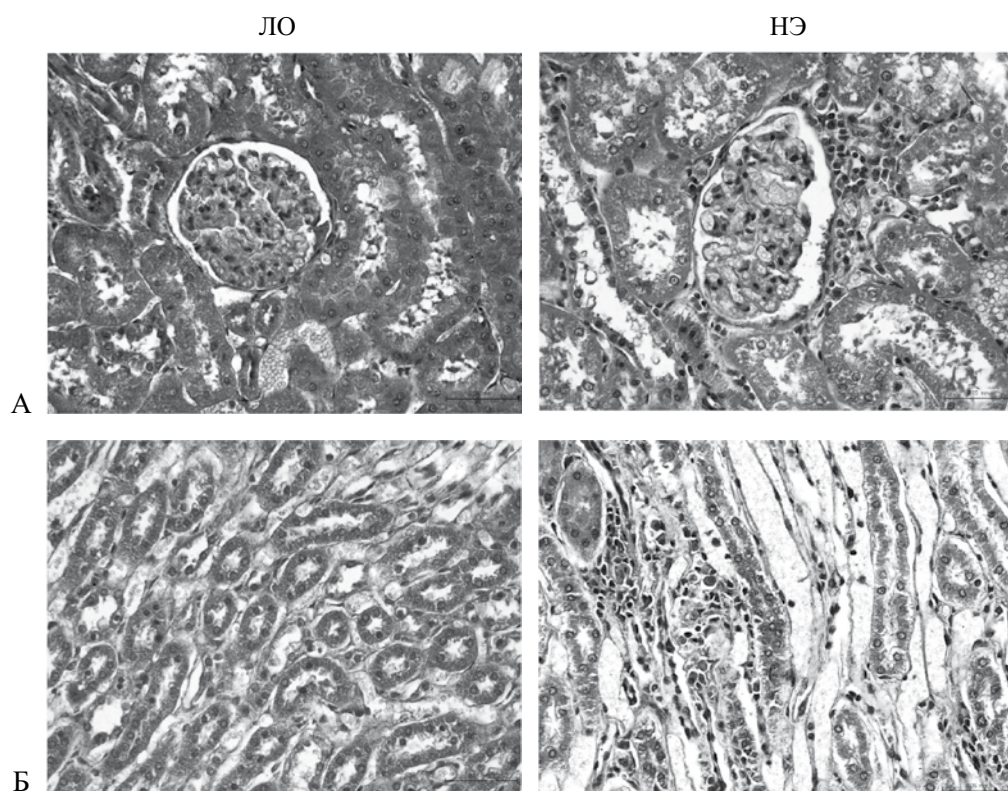


Рисунок 2. Морфологические изменения в структуре почечной ткани через 4 мес после 5/6 нефрэктомии. А – клубочки коркового слоя; Б – мозговой слой. ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – крысы после нефрэктомии. Окраска гематоксилином и эозином.

Figure 2. Morphological changes in the structure of renal tissue 4 months after 5/6 nephrectomy. Hematoxylin and eosin stain. A – glomeruli of the cortical layer, B – the cerebral layer. LO – sham-operated rats, NE – rats after nephrectomy.

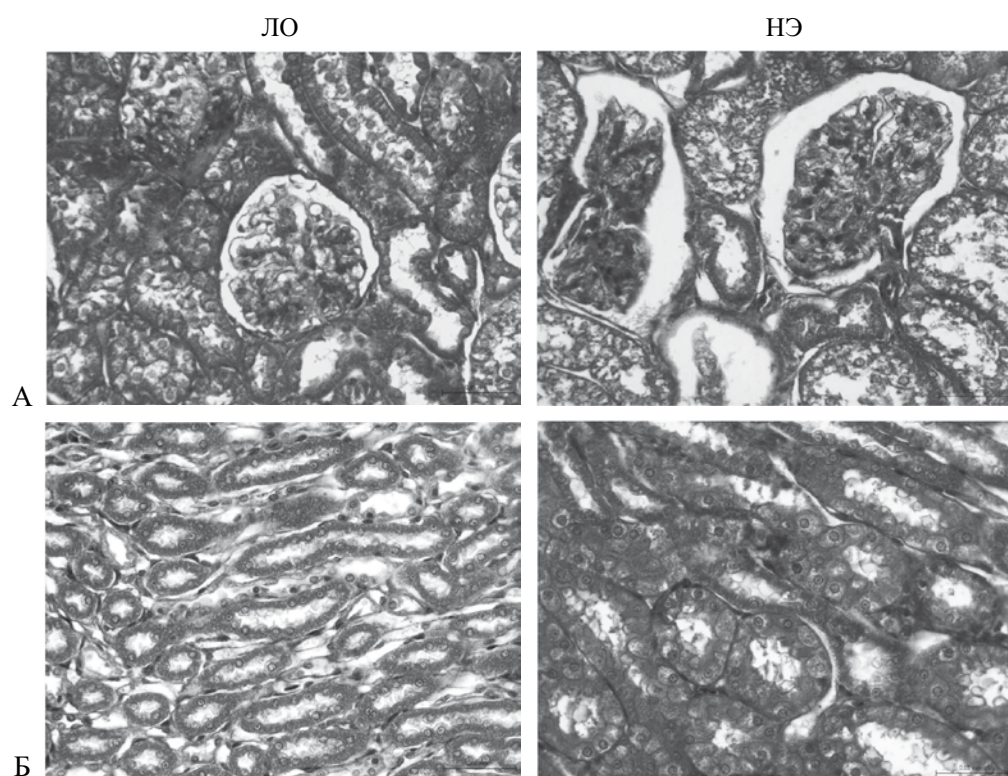


Рисунок 3. Морфологические изменения в структуре почечной ткани через 4 мес после субтотальной нефрэктомии. А – клубочки коркового слоя; Б – мозговой слой. ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – крысы после нефрэктомии. Окраска по Массону.

Figure 3. Morphological changes in the structure of renal tissue 4 months after subtotal nephrectomy. Masson stain. A – glomeruli of the cortical layer, B – the cerebral layer, LO – sham-operated rats, NE – rats after nephrectomy.

развитию почечной недостаточности. Выявленная активизация процессов образования соединительной ткани в экстрацеллюлярном пространстве, приводящая к фиброзу, может еще больше ухудшать функциональное состояние почки за счет сдавливания и деформации сосудов и тубулярных структур. Представленные морфологические

данные свидетельствуют о том, что регенерация оставшегося после 5/6 НЭ почечного фрагмента не приводит к компенсации функции этого органа, вследствие чего развивается ХБП.

Одно из осложнений ХБП – лакунарные инсульты [15, 16]. Изучение механизмов формирования ишемизированных тканевых зон в головном моз-

ге у пациентов с ХБП необходимо для разработки эффективных методов предотвращения и лечения этих осложнений. Основной целью представленного исследования было показать, какие именно и в какой степени происходят ухудшения процессов микроциркуляции в головном мозге у экспериментальных животных после удаления 5/6 массы ткани почек. Продemonстрированное нами значительное уменьшение плотности пиальной микрососудистой сети и особенно артерий и артериол у крыс после НЭ – важнейший показатель развития лакунарных инсультов. Как известно, наиболее эффективный газообмен в ткани головного мозга происходит на уровне артерий и артериол диаметром менее 100 мкм [17]. Высокое напряжение кислорода (pO_2) в ткани наблюдали на расстоянии не более 30–40 мкм от этих сосудов [18, 19]. Урежение микрососудистого русла приводит к формированию в мозге ишемизированных тканевых зон с низким pO_2 . Причинами деградации церебральных микрососудов могут быть структурные изменения в сосудистой стенке, вызванные накоплением уремических токсинов в плазме крови [9]. Интоксикация приводит к развитию окислительного стресса во всех мозговых структурах [20], дисфункции эндотелия [21], кальцификации сосудистой стенки [22], атеросклерозу, повышению тромбообразования [23], активации астроглии [24], пролиферации гладкомышечных клеток [25].

Нарушения в структуре и функции микрососудистой сети и пиальных артерий повлияли на динамические характеристики микроциркуляции в коре головного мозга: перфузии и SO_2 (см. рис. 4). У нефрэктомированных животных мы выявили понижение перфузии в среднем на 20 % (см. рис. 4,А) и SO_2 – на 4 % (см. рис. 4,Б). Снижение скорости тканевого кровотока в головном мозге, интегральным показателем которого является измеряемая нами перфузия, характерно для ХБП [26]. Понижение SO_2 сигнализирует о недостаточном снабжении ткани мозга кислородом.

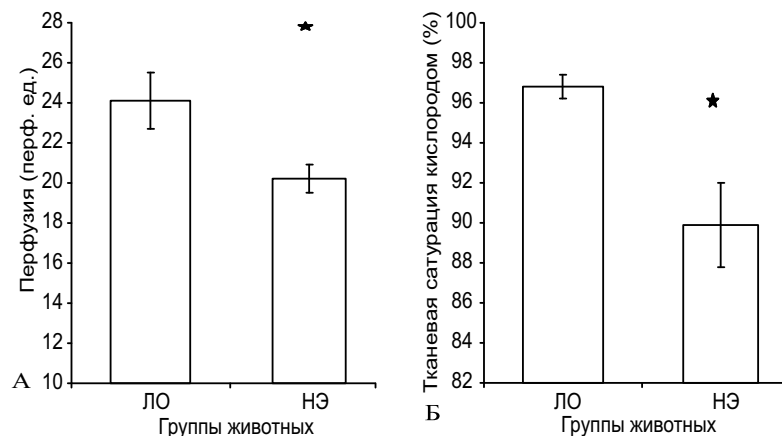


Рисунок 5. Динамические показатели микроциркуляции (А) и уровень насыщения ткани кислородом (Б) в сенсомоторной коре головного мозга у экспериментальных животных. Группы животных: ЛО – ложнооперированные; НЭ – нефрэктомированные. * Различия между группами достоверны ($p < 0.05$, t-критерий Стьюдента).
Figure 5. Dynamic indicators of microcirculation (A) and tissue oxygen saturation level (B) in the sensorimotor cortex of experimental animals. Groups of animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized. * – differences between groups are significant ($p < 0.05$, Student's t-test).

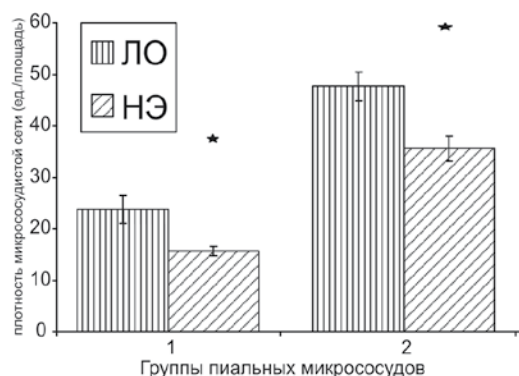


Рисунок 4. Плотность микрососудистой сети в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга экспериментальных животных. 1 – артериальные сосуды; 2 – все пиальные сосуды на площади подсчета. Группы животных: ЛО – ложнооперированные; НЭ – нефрэктомированные. * Различия между группами достоверны ($p < 0.05$, t-критерий Стьюдента).

Figure 4. The density of the microvascular network in the pial membrane of the sensorimotor cortex of experimental animals. 1 – arterial vessels; 2 – all pial vessels in the area of counting. Groups of animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized. * – differences between groups are significant ($p < 0.05$, Student's t-test).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень регенерации почки после экспериментальной нефрэктомии недостаточна для предотвращения патологического ухудшения мозгового кровообращения. В коре головного мозга у крыс после удаления 5/6 массы почек наблюдаются значительные нарушения микроциркуляции: уменьшение плотности микрососудистой сети, снижение скорости мозгового кровотока и тканевой сатурации кислородом, что является признаками формирования лакунарных инсультов.

Работа выполнена с использованием животных из биокolleкции ИФ РАН.

Авторы выражают благодарность д-ру мед. наук, проф. Д.Э. Коржевскому и сотрудникам лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии «Института экспериментальной медицины РАН», Санкт-Петербург, за помощь в проведении морфологических исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 19-015-00047).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014; 38
Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Moscow, 2014; 38 (In Russ.)
2. Матвеев ВБ, Волкова МИ, Алборов СВ и соавт. Резекция единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы. *Онкоурология* 2017;13(2):27–35. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-27-35
Matveev WB, Volkova MI, Alborov SV et al. Resection of the only functioning kidney in tumors of the renal parenchyma. *Oncourology* 2017;13(2):27–35 (In Russ.). doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-27-35
3. Guo J, Lu L, Hua Y et al. Vasculopathy in the setting of cardio-renal syndrome: roles of protein-bound uremic toxins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313:H1–H13
4. Vogels SC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Koek HL. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review. *Maturita* 2012;71(4):331–336. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.01.008
5. Yakushiji Y, Nanri Y, Hirotsu T et al. Marked cerebral atrophy is correlated with kidney dysfunction in nondisabled adults. *Hypertens Res* 2010;33(12):1232–1237. doi: 10.1038/hr.2010.171
6. Seliger S, Gillen D, Longstreth W et al. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64:603–609
7. Hussein E, Kaskar O, Goldstein L. Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:500–508. doi: 10.1053/j.ackd.2014.09.001
8. Kobayashi S, Ikeda T, Moriya H et al. Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:35–41
9. Assem M, Lando M, Grissi M et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins* 2018;10(7):22–27. doi: 10.3390/toxins10070303
10. Murray A. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:123–132
11. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005;9(4):67–74. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-4-67-74
Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates the nephron injuries induced by experimental kidney failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(4):67–74 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-4-67-74
12. Коржевский ДЭ. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии. СпецЛит, СПб, 2012, 109
Korzhevsky DE. Theoretical foundations and practical application of immunohistochemistry methods. SPb, SpecLit, 2012, 109
13. Иванова ГТ, Лобов ГИ, Береснева ОН, Парастаева ММ. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. *Нефрология* 2019;23(4):88–95. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95
Ivanova GT, Lobov GI, Beresneva ON, Parastaeva MM. Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(4):88–95 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95
14. Ohno Y, Kanno Y, Takenaka T. Central blood pressure and chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016;1:90–100. doi: 10.5527/wjn.v5.i1.90
15. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 2014;13:823–833
16. Fabjan H, Hojs R. Stroke and renal dysfunction. *Eur J Inter Med* 2014;25(1):18–24. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.710
17. Linninger A, Gould I, Marinnan T et al. Cerebral microcirculation and oxygen tension in the human secondary cortex. *Annals Biomed Engin* 2013;41(11):2264–2284
18. Вовенко ЕП, Чуйкин АЕ. Профили тканевого напряжения кислорода вблизи артериол и венул коры головного мозга крыс при развитии острой анемии. *Рос физиол журн им. И. М. Сеченова* 2009;95(7):673–687
Vovenko EP, Chuykin AE. Profili tkanevogo napryazheniya kisloroda vblizi arteriol i venul kory golovnogo mozga krysv pri razvitiy ostroy anemii. *Ros fiziol zhurn im. I. M. Sechenova* 2009;95(7):673–687 (In Russ.)
19. Tsai A, Johnson P, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Res* 2003;83:933–963
20. Gouraju S, Rao P, Bitla A et al. Role of gut-derived uremic toxins on oxidative stress and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2017;27:359–364. doi: 10.4103/ijn.IJN_71_17
21. Bugnicourt J, Silveira C, Bengrine A et al. Chronic renal failure alter endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H1143–H1152
22. Henaut L, Chillon J, Kamel S, Massy Z. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2018;38:233–250. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.004
23. Sauls D, Wolberg A, Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alteration in fibrin clot structure and stability: implication for the mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *J Thromb Haemost* 2003;1:300–306
24. Garrison A, Parrott J, Tunon A et al. Kynurenine pathway metabolic balance influences microglia activity: targeting kynurenine monooxygenase to dampen neuroinflammation. *Psychoneuroendocrinology* 2018;94:1–10. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.04.019
25. Henaut L, Mary A, Chillon J et al. The impact of uremic toxins on vascular smooth muscle cell function. *Toxins* 2018;10:1–21
26. Курапова МВ, Низямова АР, Ромашева ЕП, Давыдкин ИЛ. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек. *Известия Самарского научного центра РАН* 2013;15(3(6)):1823–1826
Kurapova MV, Nizyamova AR, Romasheva EP, Davydkin IL. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2013;15(3(6)):1823–1826 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Соколова Ирина Борисовна, канд. биол. наук
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: +7(812)707-15-53; e-mail: SokolovaIB@infran.ru. ORCID: 0000-0002-7483-1080

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: +7(812)328-07-01 (доб. 119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

About the authors:

Irina B. Sokolova, PhD, senior researcher
Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6. I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)707-15-53; e-mail: SokolovaIB@infran.ru. ORCID: 0000-0002-7483-1080

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher
Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6. I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)328-07-01 (ext. 119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Поступила в редакцию: 19.11.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 19.11.2019

Accepted for publication: 20.05.2020

© Е.О. Богданова, Н.Ю. Семенова, О.Н. Береснева, О.В. Галкина, И.М. Зубина, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, В.А. Добронравов, 2020
УДК 616.61-06 : 616.122-003.826] : 612.17

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-93-101

Е.О. Богданова^{1}, Н.Ю. Семенова², О.Н. Береснева¹, О.В. Галкина¹,
И.М. Зубина¹, Г.Т. Иванова², М.М. Парастаева¹, В.А. Добронравов¹*

ПОВЫШЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ TRPC6 В КАРДИОМИОЦИТАХ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ПРИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, Научно-клинический исследовательский центр, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Научно-исследовательский отдел патоморфологии, Центр доклинических и трансляционных исследований, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; ³лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Klotho – трансмембранный и циркулирующий протеин, преимущественно синтезируемый почками. Дефицит Klotho характерен для хронической болезни почек (ХБП), как и гипертрофии миокарда (ГМ). Кардиопротективное действие белка Klotho обусловлено негативной регуляцией разнообразных стрессовых сигналов, приводящих к активации гипертрофического внутриклеточного пути кальциневрин (CaN)/ NFAT в миокарде. Действие Klotho предположительно может быть опосредовано модуляцией Ca²⁺-каналов и/или факторов Foxo, существенных для передачи сигналов CaN. **ЦЕЛЬ:** исследовать активность сигнального пути кальциневрин/NFAT в миокарде и определить механизмы его регуляции при снижении Klotho, обусловленном экспериментальной ХБП у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Для моделирования ХБП выполняли нефрэктомия (НЭ) 3/4 или 5/6 объема органа у крыс линии SHR. Контролем служили ложнооперированные (ЛО) SHR и крысы линии Вистар Киото (WKY). У всех животных измеряли систолическое артериальное давление, рассчитывали индекс массы миокарда – ИММ, клиренс креатинина, измеряли диаметр кардиомиоцитов (КМЦ), уровни Klotho в сыворотке крови (ИФА) и почке (ИГХ), анализировали экспрессию кальциневрина (ИГХ, ПЦР), транскрипционного фактора NFAT (ИГХ), Ca²⁺-каналов TRPC6 (ИГХ), экспрессию FOXO3A (ПЦР) и фосфорилированных Foxo1/3/4 (ИГХ) в миокарде. Выраженность экспрессии кальциневрина и TRPC6 в миокарде, Klotho в почке рассчитывали как долю площади специфического продукта ИГХ-реакции от площади поля зрения. При анализе экспрессии NFAT рассчитывали долю позитивно окрашенных ядер от количества ядер в поле зрения. Измерения выполняли в 10 полях зрения для каждого гистологического препарата. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полученные модели соответствовали начальным стадиям ХБП. У крыс с НЭ наблюдали увеличение ИММ (p=0,005), диаметра КМЦ (p=0,002). Почечная экспрессия Klotho (p=0,019) и концентрация Klotho в сыворотке крови (p=0,020) были ниже при НЭ. ИММ и толщина КМЦ были независимо ассоциированы с уровнем белка Klotho почечного происхождения ($\beta=-0,38\pm0,16$, p=0,026, $\beta=-0,64\pm0,14$, p<0,001 соответственно). НЭ и системная гипертензия сопровождалась увеличением экспрессии гена кальциневрина (p=0,005) и кальциневрина в цитоплазме КМЦ (p=0,004), количества NFAT-позитивных ядер (p=0,007), ростом экспрессии гена FOXO3A (p<0,001) при отсутствии накопления фосфорилированных форм Foxo1/3/4 в цитоплазме КМЦ. Для крыс SHR было характерно выраженное позитивное ИГХ-окрашивание TRPC6 по сравнению с WKY (p=0,004). Экспрессия кальциневрина и TRPC6 изменялись сопоставительно (r=0,69, p<0,001), и оба этих показателя были ассоциированы с уровнем Klotho (кальциневрин vs Klotho в почке, r=-0,73, p<0,001; TRPC6 vs Klotho в сыворотке, r=-0,43, p=0,025). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Формирующийся на начальных стадиях ХБП системный дефицит белка Klotho ассоциирован с увеличением экспрессии Ca²⁺-каналов кардиомиоцитов и активацией гипертрофического сигнального пути кальциневрин/NFAT в кардиомиоцитах.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, хроническая болезнь почек, Klotho, кальциневрин, Ca²⁺-каналы, TRPC6, Foxo

Е.О. Bogdanova^{1}, N.Yu. Semenova², O.N. Beresneva¹, O.V. Galkina¹,
I.M. Zubina¹, G.T. Ivanova², M.M. Parastaeva¹, V.A. Dobronravov¹*

CARDIOMYOCYTE TRPC6 OVEREXPRESSION AS ONE OF THE MYOCARDIAL HYPERTROPHY MECHANISMS IN CHRONIC KIDNEY DYSFUNCTION

¹Institute of Nephrology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²Research Department of Pathomorphology, Center for Preclinical and Translational Research, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ³Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems physiology Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg, Russia

*Богданова Е.О. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

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

ABSTRACT

BACKGROUND. Klotho is a transmembrane and circulating protein primarily synthesized by the kidney. Klotho deficiency characterizes chronic kidney disease (CKD), as myocardial hypertrophy (GM). The cardioprotective effect of the Klotho protein is due to the negative regulation of a variety of stress signals, leading to the activation of the hypertrophic intracellular signaling pathway calcineurin (CaN) / NFAT in the myocardium. The effect of Klotho may presumably be mediated by the modulation of Ca²⁺ channels and / or Foxo factors essential for CaN signaling. **THE AIM:** to study the activity of CaN / NFAT signaling pathway in the myocardium and to determine the molecular mechanisms of its regulation in conditions of Klotho level decrease in spontaneous hypertensive rats (SHR) with experimental CKD. **MATERIAL AND METHODS.** The experimental model of CKD was 3/4 or 5/6 nephrectomy (Nx) in SHR. Sham-operated (SO) SHR, and Wistar Kyoto rats (WKY) were used as controls. In all animals were measured systolic blood pressure, myocardial mass index – MMI, creatinine clearance, cardiomyocyte (CM) diameter, Klotho levels in serum (ELISA) and kidney (IHC), myocardial expression of calcineurin (IHC, PCR), transcription factor NFAT (IHC), TRPC6 (IHC), FOXO3A (PCR) and phosphor-Foxo1/3/4 (IHC). The tissue expressions of calcineurin, TRPC6, and Klotho were calculated as the IHC specific product area to the field of view ratio. NFAT expression was evaluated as the positively stained nuclei to the number of nuclei ratio in the field of view. Measurements were performed in 10 fields of view for each histology slide. **RESULTS.** The model has corresponded to the initial stages of CKD. The increase in MMI ($p = 0.005$) and CM diameter ($p = 0.002$) were observed compared in Nx rats to SO. Renal Klotho expression ($p < 0.001$), and serum Klotho level ($p = 0.019$) were lower in the Nx. In multiple linear regression analyzes, the values of MMI and CM thickness were independently associated with the level of renal Klotho protein ($\beta = -0.38 \pm 0.16$, $p = 0.026$, $\beta = -0.64 \pm 0.14$, $p < 0.001$, respectively). Nx and systemic hypertension were accompanied by an increase in the expression of the calcineurin gene ($p = 0.005$) and cytoplasmic calcineurin in CM ($p = 0.004$), the number of NFAT-positive nuclei ($p = 0.007$), and an increase in the expression of the FOXO3A gene ($p < 0.001$) in the absence of accumulation of phosphorylated Foxo1/3/4 in CM cytoplasm. SHR rats were characterized by positive IHC staining for TRPC6 compared to WKY ($p = 0.004$). The expression of calcineurin and TRPC6 varied co-directionally ($r = 0.69$, $p < 0.001$), and both of these indicators were associated with the Klotho levels (calcineurin vs Klotho in the kidney, $r = -0.73$, $p < 0.001$; TRPC6 vs Klotho in serum, $r = -0.43$, $p = 0.025$). **CONCLUSION.** The development of Klotho deficiency on early-stage CKD is associated with the expression of transient Ca²⁺ channels TRPC6 and activation of the calcineurin / NFAT hypertrophic signaling pathway in cardiomyocytes.

Keywords: myocardial hypertrophy, chronic kidney disease, Klotho, calcineurin, Ca channels, TRPC6, Foxo

Для цитирования: Богданова Е.О.*, Семенова Н.Ю., Береснева О.Н., Галкина О.В., Зубина И.М., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Добронравов В.А. Повышенная экспрессия trpc6 в кардиомиоцитах как один из механизмов гипертрофии миокарда при дисфункции почек. *Нефрология* 2020;24(4):93-101. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-93-101

For citation: Bogdanova E.O.*, Semenova N.Yu., Beresneva O.N., Galkina O.V., Zubina I.M., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Dobronravov V.A. Cardiomyocyte trpc6 overexpression as one of the myocardial hypertrophy mechanisms in chronic kidney dysfunction. *Nephrology* 2020;24(4):93-101 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-93-101

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Одним из главных механизмов ССЗ при ХБП является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [2]. Распространенность ГЛЖ у пациентов с ХБП С2–4 составляет 50–70% и достигает 95% к началу диализа [3–5], что значительно превышает число случаев в общей популяции (15–21%) [2]. Известные гемодинамические факторы – активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [6], артериальная гипертензия [7], анемия [8] и задержка жидкости [9], ассоциированные с хроническим повреждением почек, во многом объясняют высокую распространенность ГЛЖ в популяции пациентов с ХБП. Однако с учетом многочисленных системных метаболических и эндокринных изменений, развивающихся по мере прогрессирования ХБП, очевидно существование дополнительных негемодинамических механизмов, связанных с развитием гипертрофии миокарда (ГМ). Экспериментальные и клинические исследования последних лет свидетельствуют о том, что дисбаланс неорганического фосфата (Pi) [10], дефицит белка Klotho [11, 12] и кальцитриола

[13, 14], сопутствующие начальным стадиям ХБП, приводят к изменениям эндокринных систем регуляторной оси почки–скелет [15], стимуляции образования паратиреоидного гормона (Pth), фактора роста фибробластов (Fgf23), синтеза остеопротегерина (Opg) и ингибиторов канонического Wnt (iWNT) – склеростина (Sost) и Dickkopf-1 (Dkk-1) [16]. Дисбаланс регуляторных сигнальных путей обмена скелета может оказывать прямое и опосредованное действия на сосуды и сердце.

Klotho – трансмембранный и циркулирующий протеин, преимущественно синтезируемый почками. Кардиопротективное действие белка Klotho обусловлено плеiotропными эффектами по отношению к важнейшим внутриклеточным сигнальным путям. Помимо способности взаимодействовать с FGF23/FGFR, секретируемый Klotho также является ловушкой для Wnt-лигандов и опосредует активацию рецепторов ростовых факторов (TGF- β , FGF1, IGF-I), модулирует нисходящие патогенетические сигналы, в том числе PI3K (фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат-3-киназный) сигнальный путь, препятствуя гиперактивации гипертрофического сигналинга кальциневрин/NFAT в миокарде [5]. Изменение экспрессии Ca²⁺-каналов кардиомиоцитов

(КМЦ) и инактивация факторов Foxo существенны для регуляции активности кальциневрин/NFAT, и оба регулируются PI3K [17–19]. Целью выполненной работы явилось исследование активности сигнального пути кальциневрин/NFAT в миокарде и определение механизмов его регуляции при снижении Klotho, обусловленном экспериментальной ХБП у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах линии спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и Вистар Киото (WKY) массой 190–230 г (питомник «Колтуши»). Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в клетках площадью 0,2 м² по 5 крыс в каждой со свободным доступом к воде. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12 ч темнота; температура в помещении составляла 20–22 °С. Животные ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм с содержанием полноценного белка 20,16%, жиров 1,18%, углеводов 85,3%, кальция 1,03%, фосфата 0,8% и хлорида натрия 0,34% по 28–30 г корма на крысу. Суточное потребление белка одним животным в среднем составляло 6 г, жиров – 0,35 г, углеводов – 25,6 г. В работе применена хирургическая модель ХБП – нефрэктомия (НЭ) 3/4 или 5/6 объема органа [21]. Контролем служили ложнопериовариованные (ЛО) крысы SHR и WKY. Артериальное давление (АД) у животных измеряли манжеточным методом на хвосте за сутки до выведения из эксперимента. Измерение индекса массы миокарда (ИММ: соотношение массы органа к массе животного (мг/г)) выполняли при выведении животных из эксперимента. Сроки наблюдения составили 1 или 2 мес после операции (табл. 1).

Биохимические исследования За сутки до выведения из эксперимента крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры для сбо-

ра мочи на 24 ч в условиях водной депривации. Взятие образцов крови происходило при выведении животных из эксперимента. Кровь и мочу центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин. Аликвоты хранили при температуре –80 °С до момента выполнения исследований (не более 6 мес). Концентрацию креатинина (Cr) в сыворотке крови и моче, уровни альбуминурии и протеинурии (uTP) определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония). Для измерения концентрации Klotho в сыворотке крови использовали тест-систему «ELISA Kit for Klotho» (Rat) (Cloud-Clone Corp., Китай).

Гистологические исследования. Фрагменты миокарда и почки каждого животного (поперечный срез толщиной 2 мм) фиксировали в 4% нейтральном формалине (pH 7,4) в течение 24 ч при комнатной температуре (22 °С). После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание и пропитка) из парафиновых блоков были изготовлены серийные срезы толщиной 1,5–2 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином-эозином и анилиновым синим по Массону. Экспрессию кальциневрина (1:100), TRPC6 (1:100), NFAT (1:100), Klotho (1:200), фосфорилированных Foxo1/3/4 (1:50) оценивали иммуноморфологическим методом (ThermoFisher Scientific, США). Выполняли температурную демаскировку антигена при pH 9 в течение 15 мин с использованием водяного термостата TW-2.02 (ELMI, Латвия). Эндогенную активность пероксидазы ликвидировали инкубацией в 3% растворе H₂O₂ в течение 10 мин, неспецифичное связывание антител блокировали 10 мин реагентом «Background Blocker» («DBS», США). Для визуализации результатов применяли систему REVEAL Biotin-Free Polyvalent DAB («Spring Bioscience», США). В качестве негативного контроля использовали срезы, инкубирован-

Таблица 1 / Table 1

Экспериментальные группы Experimental groups

Группа	Контроль, нормотония	Контроль, гипертензия	Ранняя ХБП	Контроль, гипертензия	Начальная ХБП
Количество крыс	8	9	9	9	8
Линия	WKY	SHR	SHR	SHR	SHR
Модель	ЛО	ЛО	3/4НЭ	ЛО	5/6НЭ
Продолжительность эксперимента, мес	2	1	1	2	2
Сокращенное наименование	ЛО	ЛО1	НЭ1	ЛО2	НЭ2

Примечание. WKY – крысы Вистар Киото; SHR – спонтанно гипертензивные крысы; ЛО – ложная операция; 3/4 НЭ – нефрэктомия 3/4 объема органа; 5/6 НЭ – нефрэктомия 5/6 объема органа.

WKY – Wistar Kyoto rats, SHR – spontaneously hypertensive rats, SO – sham-operated, 3/4Nx – 3/4 nephrectomy, 5/6Nx – 5/6 nephrectomy.

ные с TBS-буфером вместо первичных антител. Препараты подкрашивали гематоксилином, дегидратировали в спиртах, просветляли в ксилоле и заключали в среду Био Маунт («Bio-Optica», Италия).

Выраженность морфологических изменений оценивали методами количественной морфометрии в программе «Видео ТесТ-Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», Россия). В каждом препарате анализировали 10 полей зрения. Толщину КМЦ измеряли в мкм при окуляре 10 и объективе 40 на срезах, окрашенных гематоксилином–эозином, выполняли не менее 20 измерений в каждом поле зрения. Площадь фиброза миокарда измеряли при окуляре 10 и объективе 20 на срезах, окрашенных по Массону, и рассчитывали как отношение площади коллагенового фиброза к площади поля зрения в %. Площадь интерстициального фиброза миокарда измеряли на участках без сосудов, перивазальный фиброз оценивали отдельно. При анализе экспрессии NFAT рассчитывали долю позитивно окрашенных ядер от количества ядер в поле зрения. Экспрессию кальциневрина, TRPC6 и Klotho оценивали как долю площади специфического продукта ИГХ-реакции (в мкм²) от площади поля зрения.

ПЦР в реальном времени

Фрагменты миокарда банкировали в фиксаторе «IntactRNA» для стабилизации РНК в биологических образцах («Евроген», Россия) и хранили при температуре –80 °С до проведения исследований. Из образцов была выделена и очищена тотальная РНК («РИБО-золь» и «РИБО-сорб-С», ИнтерЛаб-Сервис, Россия), выполнена обработка очищенной тотальной РНК дезоксирибонуклеазой I («Thermo Scientific», США). Выполнена обратная транскрипция с использованием набора MMLV RT kit («Евроген», Россия). Амплификацию проводили на приборе ICycler («BioRad», США) с использованием готовой смеси qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия). Каждый образец амплифицировали в трех пробирках, содержащих праймеры для кальциневрина A (PPP3CA, Forward 5'-cagtaactttcgagccagcc-3', Reverse 5'-gacttggcggaatggaacg-3'), кальциневрина B (PPP3RI, Forward 5'-agcttgacttggaactct-3', Reverse 5'-atatctaggccacctaacaac-3'), FOXO3A (Forward 5'-cagcacaagtcccccagtga-3', Reverse 5'-agtttgagggtctgtcttgc-3') и генов домашнего хозяйства GAPDH (Forward 5'-agatgggtgaagtcggtgtg-3', Reverse 5'-gatctcgctcctggaagatg-3'), HPRT1 (Forward 5'-gttggtgatacaggccagactt-3', Reverse 5'-gccacatcaacaggactctt-3'). Для каждой пары праймеров выполняли оценку эффективности ПЦР. Программа амплификации состояла из начальной денатурации

(95 °С, 3 мин) и 40 циклов, включавших денатурацию (94 °С, 20 с), отжиг праймеров и элонгацию (60 °С, 40 с). Экспрессию таргетного гена рассчитывали методом $\Delta\Delta C_t$ с учетом эффективности ПЦР.

Статистический анализ выполняли с помощью лицензионного программного обеспечения SAS Enterprise Guide 9.4. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me, Q1–Q3). Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа выборок – критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки связей между переменными применяли непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена и множественный линейный регрессионный анализ. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика полученных моделей. Полученные экспериментальные модели хронической дисфункции почек были сопоставимы с начальными стадиями ХБП, поскольку концентрация креатинина в сыворотке крови увеличивалась не более чем на 50 % по сравнению с контролем (табл. 2).

У крыс с нефрэктомией ИММ и диаметр КМЦ были выше по сравнению с соответствующим контролем (табл. 2). Хроническая дисфункция почек и гипертензия сопровождалась более низкими значениями почечной экспрессии белка Klotho (рисунок 1,А) и концентрации Klotho в сыворотке крови (см. рисунок 1,Б). При множественном линейном регрессионном анализе в группе спонтанно гипертензивных животных значения ИММ ($\beta = -0,38 \pm 0,16$, $p = 0,026$) и толщины КМЦ ($\beta = -0,64 \pm 0,14$, $p < 0,001$) были независимо ассоциированы с уровнем белка Klotho в почке при коррекции модели по концентрации неорганического фосфата, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23 в сыворотке крови, АД. При иммуногистохимическом исследовании цитоплазматическая экспрессия кальциневрина была более выражена у крыс с продолжительным воздействием гипертензии (ЛО2 vs ЛО1) и с нефрэктомией (НЭ1 vs ЛО1, НЭ2 vs ЛО2) (см. рисунок 1,Г). В группе НЭ2 увеличение площади экспрессии кальциневрина в миокарде сопровождалось достоверным повышением количества NFAT-позитивных ядер КМЦ (см. рисунок 1,Д) и увеличением экспрессии гена кальциневрина A (мРНК PPP3CA/GAPDH, HPRT1) (см. рисунок 1,В). Экспрессии гена FOXO3A (mRNA FOXO3A/GAPDH, HPRT1) в миокарде была выше у крыс с НЭ (см. рису-

Таблица 2 / Table 2

Характеристика экспериментальных групп

Characteristic of experimental groups

Модель (Model)	sCr, ммоль/л (sCr, mmol/l)	ИММ, мг/г (MMI, mg/g)	dКМЦ, мкм (dCM, um)	ПФ, % (PF, %)	ИФ, % (IF, %)
ЛО	0,037 (0,033–0,038)	2,49 (1,96–3,22)	13,1 (11,6–14,8)	3,6 (2,3–3,9)	1,1 (0,8–1,72)
ЛО1	0,032 (0,028–0,037)	2,99 (2,81–3,17)	14,6 (12,9–15,1)	6,1 (3,8–6,3)	3,1 (2,7–3,4)
НЭ1	0,054 (0,052–0,056) ¹	3,13 (3,02–3,24) ²	16,4 (15,2–16,9) ⁴	6,7 (4,7–8,4)	3,2 (3,1–3,9)
ЛО2	0,036 (0,034–0,036)	3,04 (2,85–3,38)	16,5 (16,1–16,7) ⁵	8,0 (6,6–8,2) ⁵	4,1 (2,7–6,0) ⁵
НЭ2	0,067 (0,064–0,072) ¹	3,37 (3,09–3,84) ³	19,2 (18,8–19,6) ⁶	14,7 (13,3–17,4) ⁶	7,4 (4,4–10,6) ⁶

Примечание. sCr – креатинин в сыворотке; ИММ – индекс массы миокарда; dКМЦ – диаметр кардиомиоцита; ПФ – периваскулярный фиброз; ИФ – интерстициальный фиброз.

sCr – serum creatinine, MMI – myocardial mass index, dCM – cardiomyocyte diameter, PF – perivascular fibrosis, IF – interstitial fibrosis.

¹ – $p < 0,001$ (vs ЛО1 и ЛО2, соответственно), ² – $p = 0,008$ (vs ЛО1), ³ – $p = 0,006$ (vs ЛО2), ⁴ – $p = 0,010$ (vs ЛО1), ⁵ – $p < 0,001$ (vs ЛО WKY), ⁶ – $p < 0,001$ (vs ЛО), $p = 0,002$ (vs ЛО1), ⁶ – $p < 0,001$ (vs ЛО, ЛО1).

нок 1,Е). Неактивных фосфорилированных форм Foxo1/3/4 в КМЦ при ИГХ-исследовании выявлено не было. Экспрессия TRPC6 в миокарде была выше при более продолжительном сроке повреждающего воздействия – нефрэктомии (см. рисунок 1,Ж) и изменялась сонаправленно с экспрессией кальциневрина ($r = 0,44$, $p = 0,021$). У крыс SHR оба этих показателя негативно коррелировали с уровнем Klotho: экспрессия кальциневрина с Klotho в почке ($r = 0,69$, $p < 0,001$) и TRPC6 – с концентрацией циркулирующего Klotho (см. рисунок 1,З).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение свободного и трансмембранного Klotho типично для прогрессирующей ХБП [22–25], как и развитие кардиомиопатии [5, 26]. В ранее проведенных экспериментальных и клинических исследованиях была выявлена корреляция между супрессией Klotho в почке и циркуляции и развитием ГЛЖ [12, 26]. В настоящем исследовании мы также подтвердили наличие отчетливых взаимосвязей между дефицитом Klotho и макро- и микроскопическими индексами ГЛЖ, показав, что эти события развиваются на ранних стадиях экспериментальной дисфункции почек. Уровень Klotho был связан с ИММ и диаметром КМЦ независимо от других возможных факторов индукции ГЛЖ, в том числе уровня неорганического фосфата, паратиреоидного гормона и фактора роста фибробластов 23, что подтверждает сделанные ранее наблюдения [11, 25, 27]. Кроме того, нам удалось определить ряд молекулярных механизмов, ассоциированных с изменениями КМЦ – активацию TRPC6 и CaN/NFAT сигналинга.

Предположения о роли Klotho в развитии ГЛЖ находят подтверждение в интервенционных исследованиях на модели индоксилсульфат-индуцированной гипертрофии сердца у мышей с интактными почками. Внутривентрикулярное вве-

дение экзогенного Klotho было ассоциировано с уменьшением относительной массы сердца, толщины стенок желудочков и снижением экспрессии мРНК генов *BNP* (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид), *ANF* (atrial natriuretic factor, предсердный натрийуретический пептид) и β -*MHC* (β -myosin heavy chain, тяжелая цепь бета-миозина) сердца [12]. Авторы объясняли действие Klotho способностью блокировать MAPK/ ERK1/2 внутриклеточный сигнальный путь [12]. Вместе с тем, благодаря плеiotропной активности и способности взаимодействовать с различными внутриклеточными сигнальными путями действие Klotho на миокард не ограничивается регуляцией ROS/MAPK. В частности, секретируемый Klotho является ловушкой для Wnt-лигандов и рецепторов некоторых факторов роста (TGF- β , FGF1, IGF-I), модулируя их нисходящие сигналы, препятствуя гиперактивации PAC и гипертрофических сигнальных путей, в первую очередь, кальциневрин/NFAT в миокарде [6].

До настоящего времени данные о молекулярных механизмах действия Klotho на КМЦ были ограничены несколькими исследованиями генетических моделей с интактными почками или экспериментами *in vitro* [12, 28, 28]. В представляемом *in vivo* исследовании начальных стадий ХБП при системной гипертензии показано существенное увеличение экспрессии Ca²⁺-каналов TRPC6 в кардиомиоцитах. Эти данные позволяют предполагать существенную роль Ca²⁺-зависимого сигналинга в опосредованном дефицитом Klotho ремоделировании миокарда. Биологическая роль TRPC заключается в том, что эти каналы связывают стимулы окружающей среды (механический и оксидативный стресс) с внутриклеточными молекулярными изменениями кардиомиоцитов [32–37, 39]. В частности, Ca²⁺-каналы играют ключевую роль в активации системы CaN/NFAT [28, 30, 31], ответственной за индукцию ги-

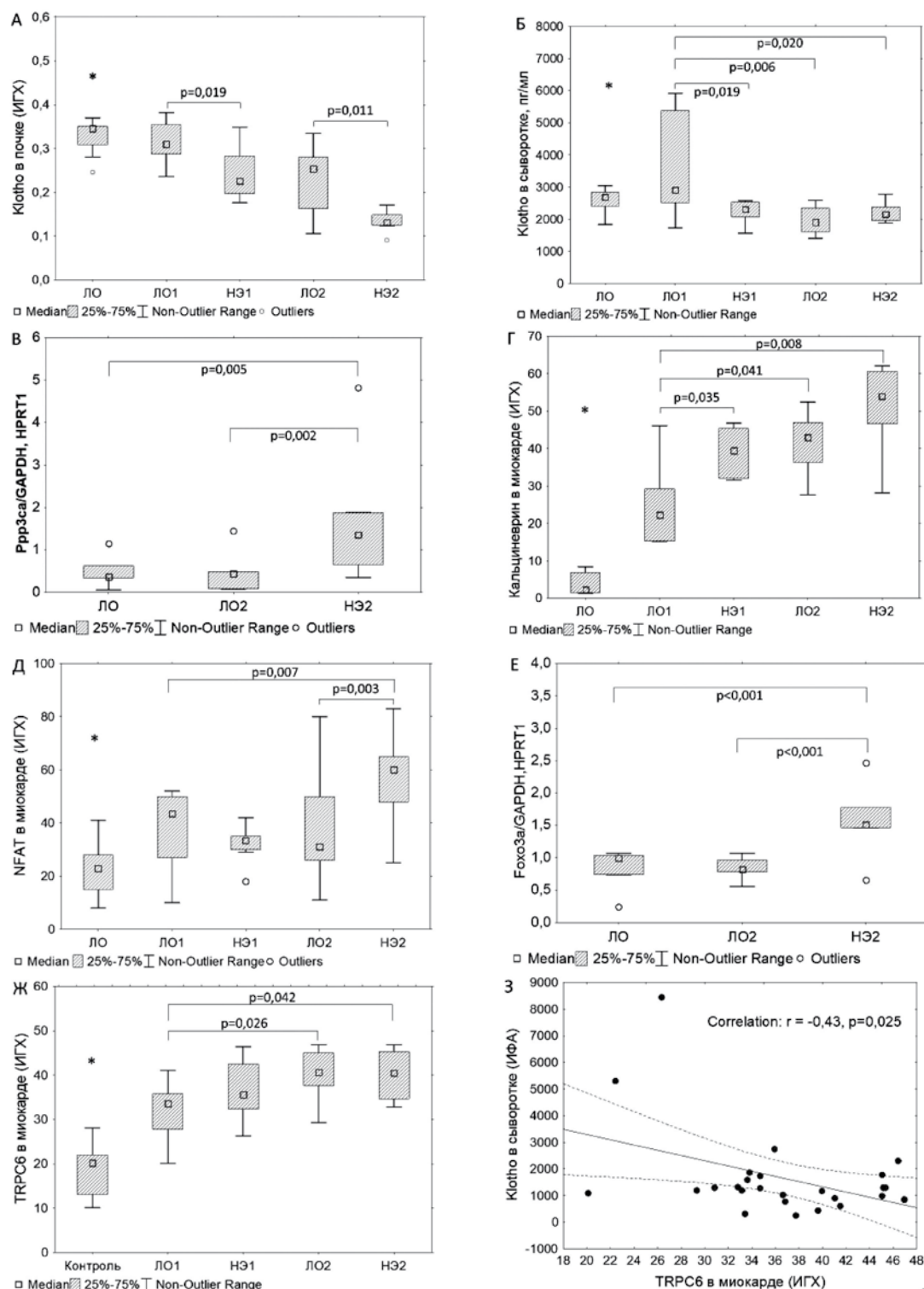


Рисунок. Уровень Klotho и экспрессия молекул сигнального пути кальциневрина в миокарде: А – экспрессия белка Klotho в почке (доля площади специфического продукта ИГХ-реакции); Б – концентрация белка Klotho в сыворотке; В – относительная экспрессия гена кальциневрина А в миокарде (мРНК *PPP3CA/GAPDH, HPRT1*); Г – экспрессия кальциневрина в миокарде (доля площади специфического продукта ИГХ-реакции); Д – экспрессия NFAT в миокарде (доля позитивно окрашенных ядер, ИГХ); Е – относительная экспрессия гена *FOXO3A* в миокарде (мРНК *FOXO3A/GAPDH, HPRT1*); Ж – экспрессия TRPC6 в миокарде (доля площади специфического продукта ИГХ-реакции); З – корреляция между концентрацией Klotho в сыворотке и экспрессией TRPC6 в миокарде в группе крыс SHR; * $p < 0,005$ при сравнении с группами крыс SHR.

Figure. Klotho levels and myocardial expression of calcineurin signaling pathway molecules: А – renal Klotho protein expression (the proportion of the specific IHC product area), В – serum concentration of Klotho protein, С – relative expression of calcineurin A gene (mRNA *PPP3CA/GAPDH, HPRT1*) in the myocardium, Г – myocardial calcineurin expression (the proportion of the specific IHC product area), Д – myocardial NFAT expression (the proportion of the positive stained nuclei), Е – relative expression of *FOXO3A* gene (mRNA *FOXO3A/GAPDH, HPRT1*) in the myocardium, F – myocardial TRPC6 expression (the proportion of the specific IHC product area), G – correlation between the serum Klotho level and myocardial TRPC6 expression (IHC) in SHR rats; * $p < 0,005$ vs SHR groups.

пертрофии миокарда. Экспериментальные данные свидетельствуют о более активной экспрессии мРНК и белка TRPC1/3-6 у крыс с индуцированной механическим стрессом гипертрофией сердца и нормальными почками [42–45]. Повышенная регуляция TRPC1/6 способствует усилению ответов, впоследствии активирующих путь CaN / NFAT, приводя к патологической гипертрофии миоцитов [42–44, 45]. В частности, показано, что гиперэкспрессия гена *TRPC6* приводит к спонтанной ГЛЖ у трансгенных мышей, в то время как гиперэкспрессия гена *KL* блокирует этот эффект [28].

В условиях ренальной дисфункции и гипертензии нами показано сопоставленное с изменениями TRPC6 увеличение экспрессии исследуемых компонентов сигнального пути CaN/NFAT и на уровне генов, и на уровне протеинов. С другой стороны – уровень ренального Klotho был негативно связан с экспрессией кальциневрина в миокарде, а циркулирующего белка Klotho – с экспрессией TRPC6. Эти данные, в целом, находятся в рамках основной гипотезы исследования и позволяют предполагать TRPC6-зависимую активацию CaN/ NFAT как механизм индукции ГЛЖ в условиях дефицита Klotho.

Проксимальным событием по отношению к активации TRPC6 является PI3K-сигнальный путь, который может быть активирован различными стрессовыми факторами, в том числе PAC, действие которой опосредовано инактивацией антагонистов кальциневрина – факторов Foxo [46]. Теоретически циркулирующий Klotho, который является негативным регулятором Wnt-сигналинга и Wnt-зависимой активации PAC, может снижать опосредованное ангиотензином-2 фосфорилирование Foxo, тем самым приводя к депрессии CaN/NFAT. Вместе с тем, полученные данные не подтвердили эту гипотезу, поскольку увеличение активности CaN/NFAT в примененных экспериментальных моделях не сопровождалось существенным увеличением фосфорилированной формы Foxo. С учетом этих результатов более вероятным механизмом в регуляции TRPC6 представляется связывание циркулирующего Klotho с остатками сиаловых кислот ганглиозидов плазматической мембраны и изменение структуры липидных рафтов, приводящее к нарушению сигналинга ростовых факторов (IGF-I) и ингибированию PI3K (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа)-зависимого экзоцитоза с встраиванием TRPC6 в плазмолемму КМЦ [28, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании установлено, что системный дефицит белка Klotho на фоне началь-

ной дисфункции почек ассоциирован с развитием и прогрессированием гипертрофии миокарда. Молекулярной основой выявленной взаимосвязи являются увеличение экспрессии Ca²⁺-каналов кардиомиоцитов TRPC6 и активация сигнального пути кальциневрин/NFAT. Механизмы предполагаемой Klotho-опосредованной модуляции рецепторов на плазматической мембране клеток миокарда нуждаются в проведении дополнительных исследований.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (№18-315-00342).

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (No. 18-315-00342).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305. doi:10.1056/NEJMoa041031
2. Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393–4408. doi: 10.1172/JCI46122
3. Levin A, Singer J, Thompson CR et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27(3):347–354 doi:10.1016/s0272-6386(96)90357-1
4. London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994;90: 2786–2796. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2786
5. Xie J, Yoon J, An SW et al. Soluble klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1150–1160. doi: 10.1681/ASN.2014040325
6. Nadruz W Myocardial remodeling in hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2015;29:1–6. doi:10.1038/jhh.2014.36
7. Buckalew VM, Berg RL, Wang SR et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of diet in renal disease study group. *Am J Kidney Dis* 1996;28(6):811–821. doi:10.1016/s0272-6386(96)90380-7
8. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286–290. doi:10.1038/ki.1989.192
9. London GM, Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights. In: Cardiac dysfunction in chronic uremia. Eds. P.S. Parfrey, J.D. Harnett. Basel: Kluwer Acad Publ; 1992, p 117–137
10. Парастаева ММ, Береснева ОН, Кучер АГ и др. Содержание белка в рационе, ремоделирование миокарда и кальций-фосфорный гомеостаз у крыс с нефрэктомией. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина* 2014;4:196–204
11. Parastaeva MM, Beresneva ON, Kucher AG et al. Protein content in the diet, myocardial remodeling and calcium-phosphorus homeostasis in rats with nephrectomy. *Bulletin of St. Petersburg University. Series 11. Medicine* 2014;4:196–204 (In Russ.)
12. Добронравов ВА, Богданова ЕО, Семенова НЮ и др. Почечная экспрессия белка αKlotho, фактор роста фибробластов 23 и паратиреоидный гормон при экспериментальном моделировании ранних стадий хронического повреждения почек. *Нефрология* 2014;18(2):72–78
13. Dobronravov VA, Bogdanova EO, Semenova NYu et al. Renal expression of αKlotho protein, fibroblast growth factor 23 and

parathyroid hormone in experimental modeling of early stages of chronic kidney damage. *Nephrology (Saint Petersburg)* 2014; 18(2): 72–78 (In Russ.)

12. Yang K, Wang C, Nie L et al. Klotho protects against indoxyl sulphate-induced myocardial hypertrophy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;26(10):2434–2446. doi: 10.1681/ASN.2014060543

13. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(1):125–132. doi: 10.1152/ajpendo.00224.2004

14. Wu-Wong JR Vitamin D therapy in cardiac hypertrophy and heart failure. *Curr Pharm Des* 2011;17(18):1794–1807. doi: 10.2174/138161211796391038

15. Добронравов ВА. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология* 2016;20(4):10–24

Dobronravov VA. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(4):10–24 (In Russ.)

16. Богданова ЕО, Береснева ОН, Зубина ИМ и др. Ингибиторы канонического сигнального пути Wnt и нарушение обмена неорганического фосфата при экспериментальной дисфункции почек. *Нефрология* 2019;23(6):83–91. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-83-91

Bogdanova EO, Beresneva OV, Zubina IM et al. Inhibitors of canonical Wnt signaling pathway and inorganic phosphate imbalance in experimental chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):83–91 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-83-91

17. Kim JH, Xie J, Hwang KH et al. Klotho May Ameliorate Proteinuria by Targeting TRPC6 Channels in Podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(1):140–151. doi: 10.1681/ASN.2015080888

18. Mazzotta C, Manetti M, Rosa I et al. Proangiogenic effects of soluble α -Klotho on systemic sclerosis dermal microvascular endothelial cells. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):27. doi: 10.1186/s13075-017-1233-0

19. Kusaba T, Okigaki M, Matui A et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(45):19308–19313. doi: 10.1073/pnas.1008544107

20. Numaga-Tomita T, Nishida M. TRPC Channels in Cardiac Plasticity. *Cells* 2020;9(2):E454. doi: 10.3390/cells9020454

21. Takahashi S, Okada K, Nagura Y et al. Three-quarters nephrectomy in rats as a model of early renal failure. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1991;33(1):27–31

22. Hu MC. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7):2650–2657. doi: 10.1093/ndt/gfs160

23. Hu MC, Moe OW. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2012;8(7):423–429. doi: 10.1038/nrneph.2012.92

24. Hu MC, Kuro-o M, Orson W. Secreted klotho and chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:126–157. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_9

25. Богданова ЕО, Галкина ОВ, Зубина ИМ и др. Klotho, фактор роста фибробластов 23 и неорганический фосфат на ранних стадиях хронической болезни почек. *Нефрология* 2016; 20(4):61–67

Bogdanova EO, Galkina OV, Zubina IM et al. Klotho, fibroblast growth factor 23 and inorganic phosphate in early stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint Petersburg)* 2016;20(4):61–67 (In Russ.)

26. Cerasola G, Nardi E, Palermo A et al. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: A review. *J Nephrol* 2011;24:1–10. doi: 10.5301/jn.2010.2030

27. Богданова ЕО, Береснева ОН, Семенова НЮ и др. Почечная экспрессия белка α Klotho ассоциирована с гипертрофией миокарда (экспериментальное исследование). *Артериальная гипертензия* 2014;20(6):522–530

Bogdanova EO, Beresneva ON, Semenova NYu et al. Renal

expression of α Klotho protein is associated with myocardial hypertrophy (experimental study). *Arterial'naya gipertenziya (Saint-Petersburg)* 2014; 20(6): 522–530 (In Russ.)

28. Xie J, Cha SK, An SW et al. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun* 2012;3:1238–1240. doi: 10.1038/ncomms2240

29. Song S, Gao P, Xiao H et al. Klotho suppresses cardiomyocyte apoptosis in mice with stress-induced cardiac injury via downregulation of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One* 2013;8(12): e82968. doi: 10.1371/journal.pone.0082968

30. Saleem N, Prasad A, Goswami Sh K. Apocynin prevents isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in rat. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2018;445:79–88. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x

31. Houser SR, Molkentin JD. Does contractile Ca²⁺ control calcineurin-NFAT signaling and pathological hypertrophy in cardiac myocytes? *Sci Signal* 2008;1(25):pe31. doi: 10.1126/scisignal.125pe31

32. Cioffi DL. Redox regulation of endothelial canonical transient receptor potential channels. *Antioxid. Redox Signal* 2011;15:1567–1582. doi: 10.1089/ars.2010.3740

33. Yamaguchi Y, Iribe G, Nishida M, Naruse K. Role of TRPC3 and TRPC6 channels in the myocardial response to stretch: Linking physiology and pathophysiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2017;130:264–272. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.06.010

34. Veit F, Pak O, Brandes RP, Weissmann N. Hypoxia-dependent reactive oxygen species signaling in the pulmonary circulation: Focus on ion channels. *Antioxid Redox Signal* 2015;22:537–552. doi: 10.1089/ars.2014.6234

35. Kozai D, Ogawa N, Mori Y. Redox regulation of transient receptor potential channels. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:971–986. doi: 10.1089/ars.2013.5616

36. Ding Y, Winters A, Ding M et al. Reactive oxygen species-mediated TRPC6 protein activation in vascular myocytes, a mechanism for vasoconstrictor-regulated vascular tone. *J Biol Chem* 2011;286:31799–31809. doi: 10.1074/jbc.M512205200

37. Poteser M, Graziani A, Rosker C et al. TRPC3 and TRPC4 associate to form a redox-sensitive cation channel. Evidence for expression of native TRPC3-TRPC4 heteromeric channels in endothelial cells. *J Biol Chem* 2006;281:13588–13595. doi: 10.1074/jbc.M512205200

38. Maroto R, Raso A, Wood TG et al. TRPC1 forms the stretch-activated cation channel in vertebrate cells. *Nat Cell Biol* 2005;7:179–185. doi: 10.1038/ncb1218

39. Spassova MA, Hewavitharana T, Xu W et al. A common mechanism underlies stretch activation and receptor activation of TRPC6 channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:16586–16591. DOI: 10.1073/pnas.0606894103

40. Sabourin J, Boet A, Rucker-Martin C et al. Ca²⁺ handling remodeling and STIM1L/Orai1/TRPC1/TRPC4 upregulation in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2018;118:208–224. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.04.003

41. Jiang Y, Huang H, Liu P et al. Expression and localization of TRPC proteins in rat ventricular myocytes at various developmental stages. *Cell Tissue Res* 2014;355(1):201–212. doi: 10.1007/s00441-013-1733-4

42. Sabourin J, Boet A, Rucker-Martin C et al. Ca²⁺ handling remodeling and STIM1L/Orai1/TRPC1/TRPC4 upregulation in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2018;118:208–224. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.04.003

43. Ohba T, Watanabe H, Murakami M et al. Upregulation of TRPC1 in the development of cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42:498–507. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.10.020

44. Chen MS, Xiao JH, Wang Y et al. Upregulation of TRPC1 contributes to contractile function in isoproterenol-induced hypertrophic myocardium of rat. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 2013;32:951–959. doi: 10.1159/000354498

45. Kuwahara K, Wang Y, McAnally J et al. TRPC6 fulfills a calcineurin signaling circuit during pathologic cardiac remodeling. *J Clin Invest* 2006;116:3114–3126. doi: 10.1172/JCI27702

46. Ni YG, Berenji K, Wang N et al. Foxo transcription factors

blunt cardiac hypertrophy by inhibiting calcineurin signaling. *Circulation* 2006;114(11):1159–1168

47. Dalton G, An S-W, Al-Juboori S I et al. Soluble klotho binds monosialoganglioside to regulate membrane microdomains and growth factor signaling. *PNAS* 2017;114(4):752–757. doi: 10.1073/pnas.1620301114

Сведения об авторах:

Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Семенова Наталья Юрьевна, канд. биол. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Институт экспериментальной медицины, центр доклинических и трансляционных исследований, Научно-исследовательский отдел патоморфологии. Тел.: (812)338-69-31; E-mail: natyciel87@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5595-3832

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почки. Тел.: (812)338-69-31; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID 0000-0002-7532-2405

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-31; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812)338-69-31; E-mail: zubina@list.ru. ORCID 0000-0001-8491-7016

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы. Тел.: (812)328-11-01; e-mail: pavlov.institute@infran.ru. ORCID 0000-0003-0188-5173

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почки. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID 0000-0002-4526-8671

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора. Тел.: (812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

About the authors:

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

Natalia Y. Semenova, PhD
Affiliations: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova st., 2, Almazov National Medical Research Center Institute of Experimental Medicine Center for Preclinical and Translational Research Pathomorphology Research Department. Phone: (812)338-69-31; Email: natyciel87@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5595-3832

Olga N. Beresneva PhD
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University Institute of Nephrology Laboratory of Kidney Clinical Physiology. Phone: (812)338-69-31; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID 0000-0002-7532-2405

Olga V. Galkina PhD
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis, head. Phone: (812)338-69-31; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Irina M. Zubina PhD
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: (812)338-69-31; E-mail: zubina@list.ru, ORCID: 0000-0001-8491-7016

Galina T. Ivanova PhD
Affiliations: 199034, Russia, St. Petersburg, seafont Makarova, build. 6. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems physiology. Phone: (812)328-11-01; E-mail: pavlov.institute@infran.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Marina M. Parastaeva PhD
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University Institute of Nephrology Laboratory of Kidney Clinical Physiology. Phone: (812)338-69-01; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University Institute of Nephrology, Vice Director. Phone: (812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru ORCID: 0000-0002-7179-5520

Поступила в редакцию: 10.02.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 10.02.2020

Accepted for publication: 20.05.2020

© О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова, Н.А. Щукина, А.Е. Трандина, 2020
УДК 616.61-07 : 616.633.495.9

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109

О.А. Нагибович, Д.А. Шипилова, Н.А. Щукина, А.Е. Трандина*

ПРОБЛЕМЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК НА ОСНОВЕ КРЕАТИНИНА

Научно-исследовательский центр, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В настоящем обзоре представлены возможности применения креатинина сыворотки, как эндогенного индикатора функционального состояния почек. Проанализированы результаты научных исследований, которые показывают информативность применения этого показателя для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Рассмотрены особенности лабораторных методов определения креатинина сыворотки. Особое внимание уделено сведениям о погрешностях и вариативности измерений стандартизованных методов, полученных в лабораториях разных стран. Помимо физиологических причин, которые делают креатинин сыворотки несовершенным маркером СКФ, существуют аналитические погрешности измерения, которые, в свою очередь, также могут искажать истинные результаты. Поскольку связь между креатинином сыворотки и СКФ является гиперболической, аналитические погрешности будут влиять не только на точность креатинина сыворотки, но и на точность расчетных уравнений на его основе. Внедрение стандартизации рутинных методов измерения сывороточного креатинина по эталонному образцу улучшило оценку СКФ за счет уменьшения смещения результатов измерения креатинина от его истинного значения. Для повышения точности и надежности стандартизованных методов необходимо продолжить исследования в данном направлении. В реальной клинической практике должны учитываться все ограничения и допущения конкретного метода измерения креатинина, чтобы избежать неправильной интерпретации результатов при оценке функциональной способности и стадирования хронической болезни почек. При проспективном наблюдении за конкретным пациентом целесообразно использовать одну и ту же расчетную формулу СКФ и один и тот же метод измерения креатинина сыворотки крови.

Ключевые слова: креатинин сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, метод Яффе, ферментативный анализ, стандартизация, аналитическая вариация

O.A. Nagibovich, D.A. Shipilova, N.A. Shchukina, A.E. Trandina*

PROBLEMS OF QUANTITATIVE ESTIMATION OF EXCRETORY KIDNEY FUNCTION BASED ON CREATININ

Research and development center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

This review presents the possibility of using serum creatinine as an endogenous indicator of the functional state of the kidneys. The results of scientific research are analyzed, which shows the information content of the use of this indicator for assessing glomerular filtration rate (GFR). The features of laboratory methods for determining serum creatinine are considered. Particular attention is paid to information about the errors and variability of measurements of standardized methods obtained in laboratories of different countries. In addition to the physiological reasons that make serum creatinine an imperfect marker for GFR, there are analytical measurement errors, which, in turn, can also distort true results. Since the relationship between serum creatinine and GFR is hyperbolic, analytical errors will affect not only the accuracy of the calculation equations based on it. The introduction of standardization of routine methods for measuring serum creatinine from a reference sample improved the assessment of GFR by reducing the bias of the results of measuring creatinine from its true value. To increase the accuracy and reliability of standardized methods, it is necessary to continue research in this direction. In real clinical practice, all the limitations and assumptions of a specific method of measuring creatinine should be taken into account in order to avoid incorrect interpretation of the results when assessing the functional ability and staging of chronic kidney disease. For prospective observation of a specific patient, the same GFR calculation formula and the same method for measuring serum creatinine should be used.

Keywords: serum creatinine, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, Jaffe method, enzymatic analysis, standardization, analytical variation

Для цитирования: Нагибович О.А., Шипилова Д.А., Щукина Н.А., Трандина А.Е. Проблемы количественной оценки экскреторной функции почек на основе креатинина. *Нефрология* 2020;24(4):102-109 doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109

For citation: Nagibovich O.A., Shipilova D.A., Shchukina N.A., Trandina A.E. Problems of quantitative estimation of excretory kidney function based on creatinin. *Nephrology* 2020; 24 (4):102-109 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109

*Нагибович О.А. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Тел.: 8 (812) 292-32-63; E-mail: olegnagibovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

*Nagibovich O.A. 194044, Russia, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6G. Phone: 8 (812) 292-32-63; E-mail: olegnagibovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основным методом оценки функционального состояния почек является определение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). По данным Национального почечного фонда, снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более дает основание для установления диагноза хронической болезни почек (ХБП) даже при отсутствии других лабораторных и инструментальных признаков ренального повреждения [1, 2]. Известны различные способы измерения СКФ. «Золотым стандартом» диагностики экскреторной способности почек является расчет клиренса экзогенных гломерулотропных маркеров, таких как инулин, йогексол, этилентриаминпентауксусная кислота (⁵¹Cr – ЭДТА) и др. Однако в клинической практике данные методы не нашли широкого применения ввиду своей дороговизны, сложности измерений, обременительности для пациента и возможных побочных эффектов [3, 4]. В настоящее время относительно новым подходом к оценке СКФ является определение эндогенного маркера – цистатина С. Многочисленные работы показали, что цистатин С служит достаточно надежным диагностическим маркером раннего выявления патологии почек [5–8]. К сожалению, распространение данно-

го диагностического теста ограничено из-за сравнительно высокой стоимости процедуры его определения. По этой причине наиболее часто среди эндогенных маркеров для оценки функциональной способности почек используется креатинин. Разработаны эмпирические алгоритмы расчета СКФ по уровню сывороточной концентрации креатинина. Но эмпирические соотношения (формулы) продолжают уточняться по мере совершенствования подходов к определению истинных значений указанного маркера. Отдельный интерес представляют сами знания о различных способах определения креатинина и их характеристических особенностях. Это связано, прежде всего, с тем, что данный аспект не учитывается в реальной клинической практике, хотя бесспорно важен для раннего выявления пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и своевременного начала нефропротекции.

В 2002 году в американских национальных рекомендациях KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) впервые было четко обозначено, что определение уровня креатинина не может применяться для оценки выраженности почечной дисфункции, и при патологии почек необходимо оценивать СКФ. Тогда же была сформирована основа унификации подходов к оценке почечной функ-

Таблица 1 / Table 1

Расчетные алгоритмы скорости клубочковой фильтрации на основе уровня креатинина
Glomerular filtration rate equations based on creatinine level

Эмпирическое соотношение, расчетная формула	Характеристические особенности
(1) Уравнение Кокрофта–Голта (Cockcroft и Gault) $C_{Cr} = \frac{(140 - B) \cdot MT}{72 \cdot C_{Cr}} \cdot 0,85$	Тенденция к занижению оценки почечной функции, особенно при ожирении или водной перегрузке
(2) MDRD (Modification of Renalin Disease) $СКФ = 186,3 \cdot Scr^{-1,154} \cdot B^{-0,203} \cdot 0,742_{ж} \cdot 1,210_{aa}$	Чувствительность к методам непосредственного измерения концентрации креатинина
(3) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) $СКФ = 141 \cdot \min\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^6 \cdot \max\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^{-1,209} \cdot 0,993^B \cdot 1,018_{ж} \cdot 1,159_{aa}$	Чувствительность к методам непосредственного измерения концентрации креатинина

Обозначения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²; Scr – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл; B – возраст, лет; ж – коэффициент для женского пола; aa – коэффициент для афроамериканцев; α – показатель степени, равный –0,411 для мужчин и –0,329 для женщин; k – коэффициент, равный 0,90 мг/дл для мужчин и 0,70 мг/дл для женщин.

Примечание. В соответствии с тем, что $\min\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)$ означает меньшее из двух чисел $\frac{Scr}{k}$ и 1, $\max\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)$ означает большее из двух чисел $\frac{Scr}{k}$ и 1, формулу (3) надо понимать так:

$$СКФ = \begin{cases} 141 \cdot \left(\frac{Scr}{k}\right)^{-1,209} \cdot 0,993^B \cdot 1,018_{ж} \cdot 1,159_{aa}, & \text{при } \frac{Scr}{k} > 1; \\ 141 \cdot \left(\frac{Scr}{k}\right)^6 \cdot 0,993^B \cdot 1,018_{ж} \cdot 1,159_{aa}, & \text{при } \frac{Scr}{k} < 1. \end{cases} \quad (4)$$

ции, а положения KDOQI в последующем адаптированы в международные рекомендации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

На современном этапе оценка выделительной функции почек с использованием расчётных методов признается экспертами более корректной по сравнению с определением концентрации креатинина сыворотки крови [1, 9]. У взрослых пациентов в медицинской практике для расчета СКФ разработаны и применяются ряд алгоритмов, в том числе на основе уровня креатинина (табл. 1).

В указанных уравнениях среди четырех компонент (Scr, возраст, пол, раса) применительно к конкретному человеку переменными являются только Scr (уровень креатинина сыворотки) и В (возраст). При этом переменная В достаточно инертна (медленно изменяется по сравнению с Scr). Отрицательный показатель при Scr [см. формулы (2) и (3)] свидетельствует об обратной математической зависимости между СКФ и аргументом Scr, а именно – зависимости гиперболического типа $y = \text{Scr}^{-n} = \frac{1}{\text{Scr}^n}$, при которой вариация

большинство аргумента существенно сказывается на изменениях функции [10].

Все это свидетельствует о приоритетности влияния именно переменной Scr на СКФ и объясняет важность корректного определения креатинина в общепринятых сегодня методах расчета СКФ (CKD-EPI, MDRD).

Однако опыт применения формул для оценки СКФ показывает неоднозначность их интерпретации у разных категорий больных. Как частный пример можно привести исследование группы ученых Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера по сопоставлению возможности расчётных методов оценки СКФ для диагностики нарушения функционального состояния почек у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и ожирением при нормальном уровне креатинина. Исследователи пришли к выводу о том, что у больных с МС расчет СКФ по Кокрофту–Голту завышал величину СКФ, а по формуле MDRD – занижал, что затрудняет диагностику ранних стадий ХБП. Расчёт СКФ по CKD-EPI в условиях проводимого эксперимента являлся, по мнению исследователей, оптимальным методом определения экскреторной функции почек у больных с МС [11]. У больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа использование формулы Кокрофта–Голта и MDRD приводит к занижению СКФ по сравнению со стандартной пробой Ребер-

га, причем максимально данная закономерность выявляется при применении формулы MDRD.

Таким образом, теперь в центре внимания находится вопрос о том, какая же методика и в каких условиях определения СКФ предпочтительна.

В рекомендациях KDIGO указано, что формула (1) Кокрофта–Голта разрабатывалась и исследовалась до момента внедрения стандартизованных методов определения креатинина крови, а после внедрения таких методов не была оценена повторно, что ставит под сомнение ее валидность. Поэтому применение данной формулы допустимо только в тех случаях, когда по каким-либо причинам отсутствует возможность воспользоваться другими расчетами.

В отличие от уравнения (1) уравнения (2) и (3) не включают массу тела, но также не исключают завышение СКФ у людей с избыточной массой тела.

Российские нефрологические рекомендации полностью созвучны с рекомендациями KDIGO в части оценки значимости тех или иных методов определения СКФ [12].

В настоящее время большинство нефрологов полагают, что СКД-EPI является наиболее адекватным вариантом для оценки СКФ [13, 14]. Однако на результаты, полученные при использовании данного алгоритма, могут повлиять возраст, мышечная масса, диета и секреция креатинина проксимальными канальцами. Следовательно, не существует надежных оценок СКФ для пациентов, как минимум, следующих групп риска [15]:

- возраст старше 75 лет;
- наличие признаков белково-энергетической недостаточности;
- экстремальные изменения массы тела или мышечной массы;
- малобелковая диета.

Практически во всех исследованиях, посвященных проблемам измерения СКФ у людей с ожирением, обнаружены те или иные несоответствия между результатами применения разных алгоритмов. Очевидно, что ожидать другого и не приходится: абсолютное совпадение результатов, полученных разными расчетными соотношениями, в принципе невозможно. Проблема не только в том, завышает или занижает величину СКФ, например, формула CKD-EPI, относительно значения истинной СКФ, но и в том, как велико отклонение.

В табл. 1 отмечена характеристическая особенность правил расчета СКФ (2) и (3): чувствительность к методам измерения концентрации креатинина. Учитывая эмпирическую природу этих математических конструкций, мы не можем игнорировать присущие им статистические погрешности,

которые в общем-то относятся к категории систематических. Но также совершенно очевидно, что, в целом, погрешность расчета СКФ непосредственно связана и со случайными ошибками в самом процессе измерения Scr. Потому остается актуальной задача совершенствования измерения креатинина.

Какие же есть методы измерения креатинина, каковы различия между методами, как минимизировать влияние этих различий на расчет СКФ?

Методы определения сывороточного креатинина

В настоящее время концентрацию сывороточного креатинина можно измерить двумя основными колориметрическими методами [16], одним из которых является метод Яффе. Его принцип заключается в реакции креатинина с пикриновой кислотой в щелочной среде с образованием красно-желтого осадка. Однако наличие в сыворотке органических соединений, так называемых псевдохромогенов (ацетон, глюкоза, белок, билирубин, мочевиная кислота и др.), приводит к аналитической неспецифичности данного метода: происходит завышение концентрации креатинина и ложное занижение СКФ. В последние десятилетия различные технические усовершенствования повысили точность анализов методом Яффе (кинетический, компенсированный). Известно, что современные клинические лаборатории используют автоматические биохимические анализаторы с компенсированным методом Яффе, но определенная степень неточности по-прежнему остается [17].

Ферментативные анализы основаны на различных последовательных энзиматических реакциях с использованием креатинкиназы (колориметрические) и дезаминазы (спектрофотометрические). Они являются более специфичными и безопасными по сравнению с реакцией Яффе, поскольку в них не используются агрессивные реагенты, такие как взрывоопасная пикриновая кислота. Нужно отметить, что при низких значениях креатинина сыворотки, которые могут наблюдаться, например, у детей, результаты, полученные в ходе реакции Яффе, будут выше, чем при ферментативном анализе, т. е., с точки зрения точности, ценность ферментативного анализа наиболее важна в образцах с низкой и нормальной концентрацией креатинина. Следовательно, ферментным анализам необходимо отдавать предпочтение в определенных группах населения, таких как педиатрические пациенты, пациенты с гиперфильтрацией, низкой мышечной массой тела, а также в ситуациях, когда известно, что на реакцию Яффе могут оказывать влияние указанные выше причины (билирубин, кетоацидоз и т.п.) [17]. Согласно литературным

данным, ферментативные методы применяются для экспрессного определения креатинина автоматизированными стационарными анализаторами газов крови при неотложных состояниях. Измерения соответствуют общепринятым рекомендациям Национальной образовательной программы по заболеваниям почек [17–19].

Существуют более точные методы определения сывороточного креатинина, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или жидкостная хроматография высокого давления. Специальные методики депротеинизации сыворотки крови увеличивают специфичность анализа креатинина данным методом. Тем не менее из-за сложности применения и дороговизны ВЭЖХ не нашла широкого распространения в повседневной клинической практике. Однако является методом сравнения, который может быть использован производителями тест-систем на креатинин для создания стандартизированных калибровочных эталонных материалов [19].

На сегодняшний день эталонным методом измерения креатинина является метод, основанный на масс-спектрометрии с газовой хроматографией и изотопным разбавлением (ID-GC/MS) [19]. Он включает в себя этап удаления креатинина и этап газовой хроматографии. Процедура измерения креатинина на основе данного метода является трудоемкой, длительной и доступной только в специализированных лабораториях. Метод ID-GC/MS был разработан и внедрен в качестве референтного метода измерения сывороточного креатинина для повышения чувствительности и специфичности рутинных методов.

Появление эталонного метода позволило обратиться к разработке процедуры стандартизации рутинных методов измерения креатинина. Роль стандартизации важна для создания единой системы координат для всех заинтересованных в данном параметре участников лечебно-диагностического процесса.

Стандартизация измерения креатинина

До введения стандартизации каждый анализ имел свои особенности, а калибровка осуществлялась с использованием конкретного калибровочного материала, предоставленного производителем. Различие между анализами влияло на мониторинг функции почек и обуславливало значительные расхождения в знаниях специалистов о распространенности ХБП.

В 2006 году лабораторная рабочая группа Национальной образовательной программы по заболеваниям почек NKDEP (National Kidney Disease Education Program, США) рассмотрела вопросы,

связанные с определением креатинина сыворотки крови для оценки СКФ, после чего выпустила рекомендации по стандартизации и повышению точности определения концентрации креатинина.

Концепция стандартизации измерения креатинина заключается в том, что все лаборатории калибруют свои анализы на креатинин по калибровочному материалу, предоставленному производителями, для которых концентрация креатинина определена с помощью эталонного метода более высокого порядка. Было рекомендовано стандартизовать рутинные методы (ферментативный и компенсированный Яффе) в соответствии с методом ID-GC/MS, остальные – предложено исключить [19]. Кроме того, были разработаны легко доступные референтные материалы для определения креатинина сыворотки с целевым значением 88,4 мкмоль/л, что соответствует СКФ 60 мл/мин/1,73 м². Одним из таких материалов являлся выпущенный в 2007 году стандартный референтный материал (SRM) 967 в двух концентрациях: ~71 и 354 мкмоль/л [20].

Программа стандартизации креатинина предписывала производителям стандартизовать рутинные методы, ожидалось, что конкретный образец даст один и тот же результат в любой лаборатории мира, независимо от того, какой использовался метод и производитель. Однако независимые исследования показали, что результаты, полученные с помощью стандартизованных методов (в частности, анализы Яффе и некоторые ферментативные методы) все еще довольно далеки от целевых значений креатинина сыворотки, определенных эталонным методом ID-GC/MS и принимаемых в качестве «истинных значений» [21–26]. Это происходило в большинстве случаев при работе с более низкими значениями креатинина, так как данный диапазон значений оказывает наибольшее влияние на вариабельность СКФ (табл. 2).

К сожалению, даже небольшие аналитические изменения в измерении креатинина сыворотки могут создать значительные сдвиги в определении СКФ, которые затем могут вызывать существенные различия в определении стадии ХБП.

Таблица 2 / Table 2

Расчетные значения индивидуального уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации
Creatinine level and glomerular filtration rate equations

Метод	Расчетные значения	
	уровень Scr, мг/дл	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
Анализ Яффе	1,12±0,22	75±17
Ферментативный анализ	1,12±0,15	72,5±11,5

Например, для некоторого 60-летнего мужчины были получены следующие математические результаты применения двух методов (см. табл. 2).

Это означает, что концентрация креатинина сыворотки крови данного мужчины может варьировать между 0,91 и 1,33 мг/дл, если использовать анализ Яффе, или между 0,97 и 1,27 мг/дл, если использовать ферментативный анализ.

При этом СКФ, рассчитанная по уравнению CKD-EPI, может варьировать от 58 до 92 мл/мин/1,73 м² для креатинина сыворотки методом Яффе и от 61 до 84 мл/мин/1,73 м² для результатов ферментативного анализа [17].

Таким образом, вариативность (изменчивость) результатов измерения креатинина существенно отражается на расчете СКФ. Актуальность подобной вариации важна как для взрослых, так и для детей, с нормальными или низкими значениями креатинина сыворотки крови.

Вариативность измерений креатинина. Качество измерения креатинина принято анализировать по коэффициенту вариации CV результатов:

$$CV = \frac{\sigma}{M} \times 100\%, \quad (5)$$

где CV – коэффициент вариации измеренных значений, %;

σ – среднеквадратическое отклонение значений Scr;

M – среднее арифметическое значение Scr.

Вместо неизвестных истинных значений σ и M применяются их оценки для конкретных условий, т. е. стандартное отклонение (SD) и среднее значение получаемой выборки измерений.

В ходе анализа контролируются следующие коэффициенты вариации и погрешности.

1) Аналитическая вариация CV_A (аналитическая погрешность). Устанавливается по внутрииндивидуальной вариации измерений CV_I у субъекта с помощью процентильного подхода (5):

$$CV_A (\%) = \begin{cases} 0,75 \cdot CV_I - \text{максимально допустимая;} \\ 0,5 \cdot CV_I - \text{удовлетворительная;} \\ 0,25 \cdot CV_I - \text{оптимальная,} \end{cases} \quad (6)$$

где CV_I предварительно рассчитывается по формуле (4).

2) Систематическая ошибка CV_c. Вычисляется по формуле (6):

$$CV_c (\%) = \begin{cases} 0,375 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2} - \text{максимально допустимая;} \\ 0,25 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2} - \text{удовлетворительная;} \\ 0,125 \sqrt{CV_I^2 + CV_G^2} - \text{оптимальная,} \end{cases} \quad (7)$$

где CV_G – межиндивидуальная (групповая) вариация между субъектами (либо между сериями замеров), %.

3) Смещение измеренного значения Scr относительно целевого значения $VSScr$ вычисляется по формуле (7):

$$B = \frac{Scr - MSScr}{MSScr} \cdot 100\% \quad (8)$$

4) Общая аналитическая ошибка (погрешность) TE рассчитывается по формуле:

$$TE = B_{cp} + 1,96 \cdot CV_G \quad (9)$$

где B_{cp} – среднее относительное смещение результатов измерения;

1,96 – коэффициент охвата (двусторонний квантиль нормального распределения для уровня значимости 0,05).

В целом, на точность и надежность определения креатинина влияют два типа ошибок: системная и случайная.

Системная ошибка носит статистический характер, обусловлена, как показано выше, принятыми расчетными соотношениями и заложена изначально в формуле аналитической (неисключаемой) погрешности.

Случайная ошибка привносится лабораторными условиями (реагенты, приборы) и неявным образом вписывается в системную ошибку.

Причины, порождающие случайную ошибку измерений:

- неправильная подготовка пациента к сдаче крови;
- наличие веществ, влияющих на интерференцию;
- ошибки при заборе материала;
- оборудование;
- реактивы (хранение);
- ошибки в ходе проведения методики;
- субъективный фактор (недостаточный профессионализм или низкая ответственность лаборанта);
- качество контрольного материала и постановки контрольных проб, по которым проверяется методика.

Влияние случайной ошибки можно ослабить (нивелировать) средним значением повторных замеров в тех же условиях.

Аналитическая вариация не является самостоятельным источником вариабельности в измерениях сывороточного креатинина [27]. Для каждого анализируемого вещества существует биологическая вариация, неявно присутствующая в индивидуальной вариации CV_I (вариации повторных измерений у субъекта), которая, в свою очередь, определяет аналитическую вариацию и общую аналитическую ошибку (см. формулы 6–9). Это изменение является физиологическим, оно не может быть произвольно уменьшено. Для его контроля существуют нормативные документы, устанавливающие предельно допустимые значения этих изменений. По данным Ricos et al., CV_I для креатинина должна быть ниже

Таблица 3 / Table 3

Сведения о погрешностях стандартизованных методов в лабораториях разных стран Standardized methods bias in laboratories worldwide

№ п/п	Метод	Авторы	Страна	Год	SD, %	CV_A , %	TE, %	CV_I , %	CV_G , %
1	Ф	Pieroni L. et al.	Франция, Бельгия	2011	<5* 1,8–9,9**	<5,9* 1,9–7,8**	Не приведено	Не приведено	Не приведено
2	Ф Я	Boutten A. et al.	Франция	2013	Не приведено	Не приведено	≤7,6 >7,6	Не приведено	Не приведено
3	Ф, Я	Ricos C. et al.	Испания	2014	3,96%	2,98	8,87	5,95	14,7
4	Ф Я	Hoste L. et al.	Бельгия	2015	Не определялось	<4 >4	<13 <20	Не приведено	Не приведено
5	Ф Я	Jassman N. et al.	Великобритания	2016	≤5	≤4 >4	≤5 5–10	Не приведено	Не приведено
6	Ф Я	Carobene A. et al.	Италия	2017	2,8[2,4–3,5] 3,2[2,7–4,1]	2,2[2,1–2,4] 2,4[2,2–2,5]	6,4[5,9–7,4] 7,1[6,3–8,2]	4,44[4,24–4,70] 4,69[4,35–5,06]	12,7[11,9–13,5] 17,8[16,3–19,5]
7	Ф, Я	Lee E.S. et al.	Канада	2017	1,2	3,1	7,7	Не приведено	Не приведено
8	Я	Cakmak et al.	Турция	2018	3,5–12,9	2,1–2,7	7,0–17,3	Не приведено	Не приведено
9	Ф	Wan Z. et al.	Китай	2019	<0,5	Не приведено	<12	0,2–4,1	Не приведено
10	Ф, Я***	Helmensson-Kalqvist J. et al.	Швеция	2019	Не приведено	Не приведено	Не приведено	Не приведено	4–5

Примечание. SD – стандартное отклонение коэффициента биологической вариации креатинина; CV_I – средний внутрииндивидуальный коэффициент биологической вариации креатинина; CV_A – средний межиндивидуальный коэффициент биологической вариации креатинина; CV_G – межлабораторный коэффициент биологической вариации креатинина; TE – общая ошибка Рикоса-Фрейзера. * При уровне креатинина $>74,7 \pm 1,4$ мкмоль/л; ** при уровне креатинина $35,9 \pm 0,9$ мкмоль/л; *** ферментативный метод 139 из 159 лабораторий (87%), остальные (13%) – метод Яффе.

5,95% [28, 29]. По данным Европейского исследования биологических вариаций для ферментативных методов CV_1 составляет 4,4% (4,2–4,7), а для Яффе – 4,7% (4,4–4,9) [30].

В табл. 3 приведены отдельные сведения о погрешностях стандартизованных методов, полученных в лабораториях различных стран. Можно видеть, что с внедрением стандартизации определения креатинина по методу IDMS большинство методов, в частности ферментативных, демонстрируют приемлемое смещение [31, 32], низкую аналитическую погрешность и межлабораторную вариабельность при всех концентрациях креатинина [2, 18, 30, 33, 34].

В Российской Федерации нормативным документом, устанавливающим предельно допустимые значения погрешностей лабораторного измерения различных аналитов, включая сывороточный креатинин, является Национальный стандарт ГОСТ Р 53133.1-2008 [35].

В соответствии с вышеизложенным хороший метод измерения креатинина должен иметь низкую погрешность CV_1 по сравнению с биологическим изменением внутри субъекта и низкое смещение В по сравнению с целевым значением Scr.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время креатинин сыворотки остается широко применяемым лабораторным маркером для оценки СКФ. Правильное определение СКФ зависит от того, насколько надежный и точный метод измерения креатинина сыворотки был применен. В свою очередь, точность и надежность определения креатинина обусловлены системной и случайной ошибками измерения. Случайная ошибка порождается лабораторными особенностями, а системная ошибка заложена в расчетной погрешности применяемого метода, т.е. в дополнение к физиологическим причинам, делающим креатинин сыворотки несовершенным биомаркером СКФ, существуют аналитические погрешности измерения, которые также могут изменить истинные результаты.

В связи с вышеизложенным клиницисты должны учитывать все ограничения и допущения конкретного метода измерения креатинина, чтобы избежать неправильной интерпретации результатов при оценке фильтрационной способности и стадирования хронической болезни почек. Внедрение стандартизации рутинных методов измерения креатинина сыворотки по эталонному образцу улучшило оценку СКФ за счет уменьшения смещения результатов измерения креатинина от его истинного значения. Однако для повышения точ-

ности и надежности данных методов на индивидуальном уровне и в популяциях необходимо продолжать исследования в данном направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2017;19(1):22–206. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
2. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012. *Nephrology and dialysis* 2017;19(1):22–206 (In Russ.)
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *СД* 2019;22(S1):68–79. doi: 10.14341/DM2017S8
4. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Standards of specialized diabetes care. *DM* 2019;22(S1):68–79 (In Russ.)
5. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ. Нефрология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 561
6. Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL. *Nephrology. Clinical recommendations*. GEOTAR-Media, M., 2016; 561 (In Russ.)
7. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* 2017;49(11):1979–1988. doi: 10.1007/s11255-017-1682-z
8. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012;16(1):22–39
9. Kayukov IG, Smirnov AV, Emanuel VL. Cystatin C in current medicine. *Nephrology* 2012;16(1):22–39 (In Russ.)
10. Вельков ВВ. Нормоальбуминуриновая диабетическая нефропатия: патогенез, биомаркеры, интерпретация. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория* 2015;3(11):50–60
11. Velkov VV. Normoalbuminurinic diabetic nephropathy: pathogenesis, biomarkers, interpretations. *Medical alphabet. Modern laboratory* 2015;3(11):50–60 (In Russ.)
12. Климонтов ВВ, Еременко НВ, Мякина НЕ, Фазуллина ОН. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *СД* 2015;18(1):87–93. doi: org/10.14341/DM2015187-93
13. Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *DM* 2015;18(1):87–93 (In Russ.)
14. Delanaye P. Glomerular filtration rate estimation and measurement: The quest for precision. *Nephrol Ther* 2018;14:S59–S66. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.005
15. Каюков ИГ. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови? *Нефрология* 2004;8(4):99–102. doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-4-99-102
16. Kayukov IG. Why glomerular filtration rate rather than creatinine concentration in blood serum? *Nephrology* 2004;8(4):99–102 (In Russ.)
17. Delanaye P, Cavalier E, Cristolet JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2014;27(5):467–475. doi: 10.1007/s40620-014-0087-7
18. Шулькина СГ, Щёкотов ВВ, Антипова АА и др. Сравнение расчетных методов оценки скорости клубочковой фильтрации у больных с метаболическим синдромом. *Фундаментальные исследования* 2014;4(3):615–618
19. Shulkina SG, Schekotov VV, Antipova AA et al. Comparison of calculation methods evaluation of glomerular filtration rate in patients with metabolic syndrome. *Fundamental research* 2014;4(3):615–618 (In Russ.)
20. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
21. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology* 2012;16(1):89–115. (In Russ.)
22. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and

albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *Jama* 2015;313(8):837–846. doi: 10.1001/jama.2015.0602

14. Kuster N, Cristol JP, Cavalier E et al. Enzymatic creatinine assays allow estimation of glomerular filtration rate in stages 1 and 2 chronic kidney disease using CKD-EPI equation. *Clinica Chimica Acta* 2014;428:89–95. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.002

15. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Румянцев АШ. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология* 2017;21(2):20–23. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23

Smirnov AV, Kayukov IG, Rumyantsev AS. Problem of the assessment of glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology* 2017;21(2):20–23 (In Russ.)

16. Jassam N, Weykamp C, Thomas A et al. Post-standardization of routine creatinine assays: are they suitable for clinical applications. *Annals of clinical biochemistry* 2017;54(3):386–394. doi: 10.1177/0004563216664541

17. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron* 2017;136(4):302–308. doi: 10.1159/000469669

18. Bargnoux AS, Kuster N, Cavalier E et al. Serum creatinine: advantages and pitfalls. *J Lab Precis Med* 2018;3:71. doi: 10.21037/jlpm.2018.08.01

19. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52(1):5–18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144

20. Dodder NG, Tai SS, Sniegowski LT et al. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem* 2007;53(9):1694–1699. doi: 10.1373/clinchem.2007.090027

21. Hoste L, Deleter K, Pottel H et al. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC nephrology* 2015;16(1):21. doi: 10.1186/s12882-015-0012-x

22. Boutten A, Bargnoux AS, Carlier MC et al. Clinique. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta* 2013;419:132–135. doi: 10.1016/j.cca.2013.01.021

23. Piéroni L, Delanaye P, Boutten A et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2011;412(23–24):2070–2075. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.012

24. Carobene A, Ceriotti F, Infusino I et al. Evaluation of the impact of standardization process on the quality of serum creatinine determination in Italian laboratories. *Clin Chim Acta* 2014;427:100–106. doi: 10.1016/j.cca.2013.10.001

25. Cakmak O, Altun Z, Ayan NN. Research Article Evaluation of analytical performance specifications of routine clinical biochemistry tests with biological variation-based total allowable error criteria. *Int J Med Biochem* 2018;1(3):91–98. doi: 10.14744/ijmb.2018.39974

26. Lee SC, Lim LM, Chang EE et al. Effect of differences in serum creatinine estimation methodologies on estimated glomerular filtration rate. *Singapore Med J* 2019;60(9):468–473. doi: 10.11622/smedj.2019115

27. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(6):833–835. doi: 10.1515/cclm-2015-0067

28. Perich C, Minchinela J, Ricós C et al. Biological variation database: structure and criteria used for generation and update. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(2):299–305. doi: 10.1515/cclm-2014-0739

29. Piéroni L, Bargnoux AS, Delanaye P et al. Did creatinine standardization give benefits to the evaluation of glomerular filtration rate? *EJIFCC* 2017; 28(4):251–257

30. Carobene A, Marino I, Coşkun A et al. The EuBIVAS Project: Within- and Between-Subject Biological Variation Data for Serum Creatinine Using Enzymatic and Alkaline Picrate Methods and Implications for Monitoring. *Clin Chem* 2017;63(9):1527–1536. doi: 10.1373/clinchem.2017.275115

31. Ricós C, Perich C, Boned B et al. Standardization in laboratory medicine: Two years' experience from category 1 EQA

programs in Spain. *Biochem Med* 2019;29(1):1–18. doi: 10.11613/BM.2019.010701

32. Lee ES, Collier CP, White CA. Creatinine assay attainment of analytical performance goals following implementation of IDMS standardization: further improvements required. *Can J Kidney Health Dis* 2017;23(4):2054358117693353. doi: 10.1177/2054358117693353

33. Helmersson-Karlqvist J, Ridefelt P, Boija EE, Nordin G. Lower creatinine concentration values and lower inter-laboratory variation among Swedish hospital laboratories in 2014 compared to 1996: results from the Equalis external quality assessment program. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(6):838–844. doi: 10.1515/cclm-2018-0670

34. Wan Z, Zhang L, Ke P, et al. A Pre-Analytical Performance Evaluation for Measurement of Serum Creatinine in a Multicenter Clinical Trial Study. *Clin Lab* 2019;65(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190352

35. ГОСТ Р 53133.1-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. GOST P 53133.1-2008. National standard of the Russian Federation. Clinical laboratory technologies. Quality control of clinical laboratory tests

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

Сведения об авторах:

Доц. Нагирович Олег Александрович, д-р мед. наук 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: olegnagirovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

Шипилова Дарья Алексеевна 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр, адъюнкт. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: dashuta_shipilova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4862-6208

Щукина Нэлла Алексеевна 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр, научный сотрудник. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: tshukina.nella@gmail.com

Трандина Александра Евгеньевна 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, научно-исследовательский центр, врач клинической лабораторной диагностики. Тел.: +7(812)713-05-19, E-mail: sasha-trandina@rambler.ru

About the authors:

Associate prof. Oleg A. Nagirovich MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, Head, Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: olegnagirovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1520-0860

Daria A. Shipilova MD Affiliations: Russia, 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, adjunct. Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: dashuta_shipilova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4862-6208

Nella A. Shchukina, MD Affiliations: Russia, 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, researcher. Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: tshukina.nella@gmail.com

Aleksandra E. Trandina MD Affiliations: Russia, 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6, lit. G, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research and development center, researcher. Phone: +7(812)713-05-19, E-mail: sasha-trandina@rambler.ru

Поступила в редакцию: 01.03.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 01.03.2020

Accepted for publication: 20.05.2020

© М.О. Пятченков, О.А. Воробьева, А.Н. Бельских, М.В. Захаров, М.Ю. Дендрикова, 2020
УДК 616.611-002-02 : 616-097.3

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-110-121

М.О. Пятченков^{1}, О.А. Воробьева², А.Н. Бельских¹, М.В. Захаров¹,
М.Ю. Дендрикова¹*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНОГО С IgG4-АССОЦИИРОВАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ²Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В настоящее время IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) рассматривается как хроническое мультисистемное иммуноопосредованное состояние неуточненной этиологии, естественное течение которого может имитировать онкологические, инфекционные, ревматологические и другие заболевания. При IgG4-АБ в патологический процесс синхронно или последовательно может быть вовлечен практически любой орган, однако наиболее часто поражаются поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт, параорбитальные структуры, слюнные железы, почки, лимфатические узлы. IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит является наиболее распространенным почечным проявлением IgG4-АБ. Среди гломерулярных поражений преобладает мембранозная нефропатия. Независимо от органной локализации для больных с IgG4-АБ характерно повышение сыровоточного уровня IgG4, однако данный показатель не является специфичным и может быть изменен при других заболеваниях. Во всех случаях подозрения на IgG4-АБ диагноз должен быть подтвержден при гистологическом исследовании. К характерным гистопатологическим изменениям относятся диффузная или очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация с IgG4-положительными плазматическими клетками, сториформный фиброз и облитерирующий флебит. Больные с IgG4-АБ обычно хорошо отвечают на лечение глюкокортикоидами, однако нередко отмечаются рецидивы заболевания, что может потребовать дополнительного использования иммуносупрессантов или ритуксимаба. В связи с невысокой встречаемостью и широкой вариабельностью клинических проявлений заболевание часто остается вовремя недиагностированным. В данной статье описан случай наблюдения молодого мужчины с хроническим рецидивирующим панкреатитом, течение которого осложнилось развитием нефротического синдрома. Морфологическое исследование нефробиоптата позволило не только уточнить генез гломерулярного поражения, но и диагностировать у пациента IgG4-АБ с поражением поджелудочной железы, почек, легких, лимфатических узлов. На фоне монотерапии глюкокортикостероидами достигнута частичная ремиссия заболевания. Представленный случай наглядно демонстрирует трудности диагностики и лечения IgG4-АБ. IgG4-ассоциированная мембранозная нефропатия должна быть включена в дифференциальный диагностический перечень в каждом случае нефротического синдрома, сопровождающегося мультиорганными дисфункциями.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированная болезнь, мембранозная нефропатия, нефротический синдром, аутоиммунный панкреатит

М.О. Pyatchenkov^{1}, О.А. Vorobyeva², А.Н. Belskykh¹, М.В. Zakharov¹,
М.Ю. Dendrikova¹*

CLINICAL CASE OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN A PATIENT WITH IgG4-RELATED DISEASE

¹Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; ²National Center of Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-RD) currently is considered as a chronic fibroinflammatory immune-mediated multisystemic condition of unidentified etiology, which can imitate a wide range of malignant, infectious, rheumatologic, and other diseases. It can affect almost any organ system in the body synchronously or sequentially, but the most often affected are the pancreas, hepatobiliary tract, periorbital structures, salivary glands, kidneys, and lymph nodes. The most frequent renal manifestations of IgG4-RD is IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Membranous nephropathy is the most common glomerular disease accompanied by IgG4-RD. Regardless of the organ localization, patients with IgG4-RD are characterized by elevated serum IgG4, but this laboratory abnormality is not specific and can be changed in other diseases. In all suspected cases of IgG4-RD the diagnosis should be confirmed by histological examination. Characteristic pathologic features include diffuse or focal lym-

*Пятченков М.О. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, клиника нефрологии и эфферентной терапии. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

*Pyatchenkov M.O. 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

phoplasmaic infiltration with prominent IgG4+ plasma cells, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. Patients with IgG4-RD usually have an excellent clinical response to glucocorticoids, but relapse rates after steroid withdrawal are high, which may require additional use of immunosuppressants or rituximab. Due to the low prevalence and multitude of clinical manifestations the disease often remains underdiagnosed on time. This case report describes middle-aged patients with a history of chronic recurrent pancreatitis complicated by the nephrotic syndrome. Kidney biopsy showed membranous nephropathy and diagnosis IgG4-RD with multiorgan involvement was made. Partial remission was achieved on corticosteroid therapy. The presented case clearly demonstrates the difficulties of diagnosis and treatment of IgG4-RD. IgG4-related membranous nephropathy should be included in the differential diagnosis for patients with nephrotic syndrome accompanied by multiorgan dysfunction.

Keywords: IgG4-related disease, membranous nephropathy, nephrotic syndrome, autoimmune pancreatitis

Для цитирования: Пятченков М.О., Воробьева О.А., Бельских А.Н., Захаров М.В., Дендрикова М.Ю. Клинический случай мембранозной нефропатии у больного с IgG4-ассоциированным заболеванием. Нефрология 2020;24(4):110-121. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-110-121
For citation: Pyatchenkov M.O., Vorobyeva O.A., Belskykh A.N., Zakharov M.V., Dendrikova M.Y. Clinical case of membranous nephropathy in a patient with IgG4-related disease. Nephrology 2020;24(4):110-121 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-110-121

ВВЕДЕНИЕ

Иммуноглобулин G4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) объединяет в себе широкий спектр сложных иммуноопосредованных, фибровоспалительных расстройств различных органов и систем, которые характеризуются однотипными клиническими, серологическими и гистоморфологическими изменениями. В патологический процесс может быть вовлечен практически любой орган, однако наиболее часто поражаются поджелудочная железа, желчные протоки, параорбитальные структуры, слюнные железы, почки, лимфатические узлы. Независимо от локализации уникальным патологическим признаком данного заболевания является наличие диффузной или очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрации с IgG4-положительными плазматическими клетками, сториформным фиброзом, облитерирующим флебитом и переменным количеством эозинофилов. У большинства больных также выявляют повышение сывороточного уровня IgG4 [1, 2].

Ранее известное как «гипер-IgG-синдром», «IgG-ассоциированное системное заболевание», «IgG4-ассоциированная склерозирующая болезнь», в настоящее время общепринятый термин IgG4-АБ был предложен на Японской согласительной конференции в 2010 году. Отмеченный на протяжении последних лет существенный рост публикаций с различной терминологией и диагностическими подходами определил необходимость принятия унифицированной номенклатуры IgG4-АБ, которая была утверждена в 2011 году на Международном конгрессе в Бостоне [3, 4].

Гистологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики IgG4-АБ. В настоящее время в клинической практике используются несколько групп диагностических критериев и все они, как правило, ориентированы на диагностику аутоиммунного панкреатита I типа и

IgG4-склерозирующего холангита. В то же время, Японские диагностические критерии системной IgG4-АБ, основанные на клинических, лабораторных и гистопатологических данных, применимы к патологии любой локализации [3]. Они включают:

1. локальные или диффузные воспалительные инфильтративные изменения в одном или нескольких органах;
2. концентрацию IgG4 в сыворотке ≥ 135 мг/дл;
3. характерную гистологическую картину: выраженная плазмочитарная инфильтрация (>10 IgG4-положительных плазмочитов в поле зрения при большом увеличении; соотношение IgG4/IgG $>40\%$), сториформный фиброз, облитерирующий флебит.

Диагноз IgG4-АБ считается достоверно доказанным при наличии всех трех критериев; сочетание 1 и 3 критериев позволяет говорить о вероятной IgG4-АБ, 1 и 2 – о возможном диагнозе IgG4-АБ.

IgG4-ассоциированное поражение почек – термин, описывающий различные варианты нефропатии у больных с IgG4-АБ. Они могут протекать как остро, так и хронически. Наиболее часто заболевание манифестирует в виде тубулоинтерстициального нефрита. Среди гломерулярных поражений преобладает мембранозная нефропатия. Склерозирующий пиелит, воспалительные псевдоопухолевые инфильтраты почек и мочеточников, обструктивная уропатия вследствие ретроперитонеального фиброза также могут быть причиной почечной дисфункции при IgG4-АБ [5, 6].

Несмотря на постоянно возрастающее количество описанных случаев IgG4-АБ, осведомленность врачей различных специальностей об особенностях течения данной патологии остается низкой. Учитывая достаточно высокую эффективность глюкокортикостероидов, ранняя диагностика IgG4-АБ является чрезвычайно важной

задачей, так как своевременное начало терапии может позволить избежать прогрессирования дисфункции пораженного органа. Представленный в данной статье клинический случай отражает типичные трудности диагностики IgG4-АБ у пациента с мультиорганным поражением.

Клинический случай

Пациент Л., мужчина 1979 года рождения. Больным себя считает с сентября 2017 года, когда впервые стал отмечать беспричинную общую слабость, снижение работоспособности. В январе 2018 года в экстренном порядке был госпитализирован в хирургический стационар с диагнозом острый холецистит, механическая желтуха. По данным УЗИ – желчный пузырь с утолщенной стенкой до 7 мм, двойным контуром, общий желчный проток 8 мм, структура поджелудочной железы диффузно неоднородная с участками разрежения, увеличением головки поджелудочной железы. Принимая во внимание повышение уровня липазы до 70 ЕД/л, общего билирубина до 76 мкмоль/л, диастазы мочи до 564 ЕД/л, был установлен диагноз билиарного панкреатита. Несмотря на то, что на фоне консервативной медикаментозной терапии отмечалась относительная положительная клинико-лабораторная динамика, отсутствовали данные за наличие холедохолитиаза, спустя несколько дней пациенту была выполнена операция лапароскопической холецистэктомии по поводу обострения хронического некалькулезного холецистита. С купированным болевым синдромом выписан под наблюдение специалистов поликлиники. В течение последующих двух недель чувствовал себя удовлетворительно. В начале февраля 2018 года при контрольном осмотре в поликлинике отмечена иктеричность кожных покровов, в связи с чем был госпитализирован в инфекционный стационар с подозрением на острый вирусный гепатит. За время лечения в инфекционном отделении данных за наличие вирусного гепатита не получено. МР-холангиопанкреатография: внутрипеченочные протоки всех сегментов равномерно расширены. Диаметр общего желчного протока в проксимальном отделе 11 мм. Интенсивность сигнала однородна, включений в просветах не отмечается. Спустя несколько дней боли в животе резко усилились. По данным компьютерной томографии – картина отечного панкреатита, псевдокист поджелудочной железы, признаки билиарной, портальной гипертензии, гепатоспленомегалии. Впервые выявлена лимфоаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства. С диагнозом «острый отечный панкреатит» был переведен в хирургический стационар. Проводилась инфузионная, дезинтоксикационная, антисекреторная, спазмолитическая терапия. Болевой синдром купирован, сохранялся субфебрилитет. На 10-е сутки пребывания в стационаре состояние больного резко ухудшилось, появились выраженные боли в левом подреберье, рвота желчью. При экстренном УЗИ на наружной поверхности селе-

зенки определялось жидкостное образование размером 11,5х6 см. В связи с невозможностью исключить разрыв кисты с прорывом в брюшную полость пациенту выполнено экстренное оперативное вмешательство. В ходе операции выявлены осумкованная гематома левого поддиафрагмального пространства с вовлечением селезенки и нагноением, картина острого панкреатита, парапанкреатита. Выполнены спленэктомия, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. После стабилизации состояния пациент был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения амбулаторного лечения. В начале мая 2018 года вновь был экстренно госпитализирован в хирургический стационар с диагнозом: хронический индуративный панкреатит, обострение, билиарная гипертензия, механическая желтуха. При КТ – внутрипеченочные протоки значительно расширены, просвет холедоха 1,9 см. Поджелудочная железа увеличена, паренхима однородная, перфузия снижена, парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. В области хвоста – жидкостные, отграниченные капсулой образования. От проведения чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков отказался, выписан по собственному желанию.

На всех ранее описанных этапах лечения каких-либо лабораторно-инструментальных отклонений со стороны мочевыделительной системы не определялось.

В конце мая 2018 года в связи с сохраняющимися болями в животе, а также наличием жалоб на прогрессирующую общую слабость, одышку при умеренной физической нагрузке, наличием отеков нижних конечностей, лица пациент вновь госпитализируется в общехирургический стационар. Объективно состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести, обращало на себя внимание наличие субфебрильной температуры тела, выраженного отека конечностей, лица, а также признаков скопления жидкости в плевральной и брюшной полостях. Артериальной гипертензии не отмечалось. В ходе проведенного обследования выявлены следующие отклонения в лабораторных показателях.

Клинический анализ крови: анемия легкой степени тяжести (Hb 107 г/л), тромбоцитоз до $538 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 63 мм/ч. В гемограмме особо обращала на себя внимание выраженная эозинофилия до 23 %. Изменения общего анализа мочи характеризовались протеинурией $>3,0$ г/л, гематурией до 30 эритроцитов в поле зрения. Суточная потеря белка составила 15 г/сут.

Биохимический анализ крови: глюкоза венозной крови натощак – 8,48 ммоль/л, общий белок – 61 г/л, альбумин – 14 г/л, общий холестерин – 12,49 ммоль/л. Показатели коагулограммы, общего билирубина, АСТ, АЛТ, амилазы, прокальцитонина, СРБ значимо не отклонялись от нормы. На фоне сохраненного темпа диуреза в диапазоне 1900–3100 мл/сут уровни креатинина, мочевины, электролитов сыворотки крови сохранялись в пределах референсных значений.

При электрофорезе белков плазмы выявлено значимое повышение фракции гамма-протеина до 46,48 %

(норма 11,50–18,60%). Уровень IgG был существенно повышен до 31,08 г/л (норма 7–16 г/л). Принимая во внимание полученные результаты, дополнительно был исследован уровень IgG4, значение которого составило 3,99 г/л (норма 0,1–1,35 г/л).

Скрининг аутоиммунных заболеваний не выявил отклонений АНФ, АНЦА-антиМРО (pANCA), АНЦА антиPR3 (cANCA). Титр антител к рецепторам фосфолипазы А2 в сыворотке крови был в норме.

Цитологическое исследование асцитической и плевральной жидкости каких-либо существенных отклонений, в том числе наличие атипичных клеток, не выявило.

По рекомендации гематолога пациенту была выполнена стерильная пункция. Данные миелограммы: эритропоэз нормобластический, мегакарициты в небольшом количестве с достаточным тромбообразованием, эозинофильный росток расширен до 17,2% за счет зрелых форм. При цитогенетическом анализе костного мозга исследовано 10 метафаз, выявлен низкий митотический индекс, кариотип 46 XY, видимых структурных нарушений не выявлено.

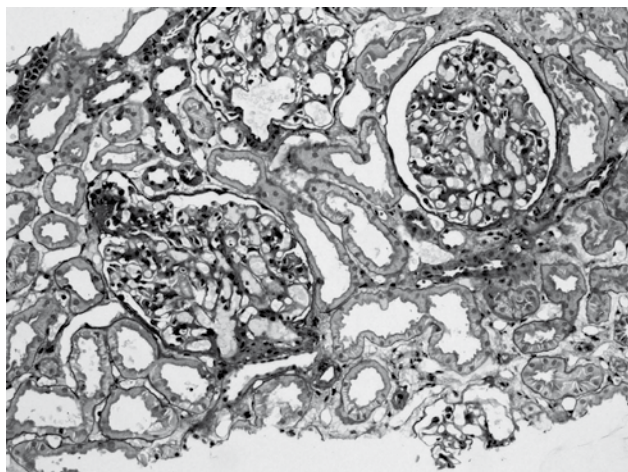
При КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: поджелудочная железа выражено отечная, долячато-сглажена, контуры нечеткие, контрастирование железы неравномерное за счет наличия в хвосте железы гиподенсных участков максимальными размерами 17х24 мм. Парапанкреатическая клетчатка уплотнена, имbibирована жидкостью с наличием в области хвоста железы жидкостного скопления с тенденцией к отграничению размером 35х62 мм. Отмечаются лимфатические узлы панкреатической группы размером 10х15 мм, расширение внутрипеченочных желчных протоков, левого долевого до 9 мм, правого долевого до 6 мм, сегментарных до 5 мм. Холедох в экстрапанкреатическом отделе расширен до 19 мм, в интрапанкреатическом отделе отмечается его коническое сужение, стенка холедоха утолщена до 4 мм, активно накапливает контрастное вещество. Изменений со стороны почек и надпочечников не выявлено. Визуализируются лимфатические узлы чревной группы размером 9х10 мм, парагастральной группы – 12х14 мм, парааортальной группы – 10х16 мм, множественные узлы мезентериальной группы – 11х15 мм. Заключение: КТ-картина острого деструктивного панкреатита с явлениями парапанкреатита, изменений стенки холедоха, вероятнее воспалительного характера; коническое сужение интрапанкреатического отдела холедоха, вероятнее за счет сдавления отечной головкой поджелудочной железы; билиарная гипертензия.

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства: внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки не расширены, дефектов накопления в них не определяется. Диаметр правого и левого долевого протоков – до 3,5 мм, общего печеночного – до 5,5 мм, общего желчного – до 3 мм в проксимальном отделе, 1,5 мм в дистальном. Стенки правого и левого доле-

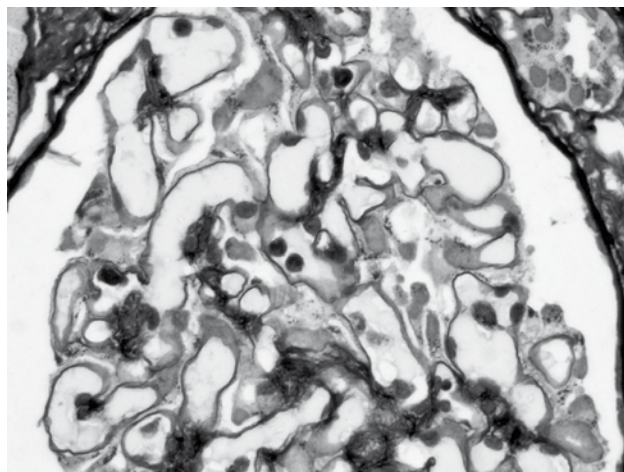
вых, общего печеночного протока и холедоха несколько утолщены (до 1,3 мм на уровне общего печеночного). МР-сигнал от них гипоинтенсивный на T2 ВИ фиброз и/или инфильтрация без отека. Поджелудочная железа имеет нормальное положение, фестончатые контуры. Структура паренхимы однородная. МР-сигнал от паренхимы диффузно минимально повышен на T2 ВИ и ДВИ (b=1000) – отчетно инфильтративные изменения. В области хвоста органа выявляется образование неправильной округлой формы с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, характеризующееся изогипоинтенсивным МР-сигналом на T2 и T1 по периферии, гипер на T2 ВИ и гипо на T1-ВИ в центральной части. Диффузия в образовании не ограничена (отсутствие интерстициального и цитотоксического отека), более вероятно псевдоопухоль. Патологии со стороны почек не выявлено. В зоне сканирования признаки ателектаза в области задних нижних сегментов левого легкого, двусторонний гидроторакс, признаки объемного образования (псевдоопухоли) по ходу париетальной плевры в зоне ателектаза (неправильной формы с четкими неровными контурами размером 3,5х3,1х5,2 см, характеризующегося изогипоинтенсивным МР-сигналом на T1 и T2-ВИ). С учетом данных анамнеза изменения соответствует мультиорганному поражению с признаками холангита, панкреатита, псевдоопухоли хвоста поджелудочной железы, псевдоопухоли левой плевральной полости.

За время пребывания пациента в стационаре при относительно благоприятном течении хронического панкреатита отмечалась классическая картина развернутого нефротического синдрома с прогрессирующим отечным синдромом, вплоть до анасарки, что послужило поводом для перевода больного в нефрологическое отделение. С целью уточнения выявленных изменений пациенту произведена нефробиопсия. Гистологическое исследование выполнено в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, методами световой и иммунофлюоресцентной микроскопии.

Светооптическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилином–эозином, PAS-реакции, трихромом по Массону, импрегнации солями серебра по Джонсу. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 37 клубочков (СМ-29, ИФ-8), из них полностью склерозированы 5 (14%) клубочков (СМ). Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на свежемороженых срезах прямым методом с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену, легким цепям kappa и lambda.



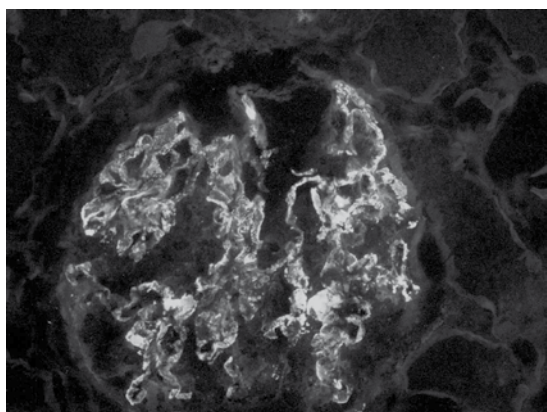
А



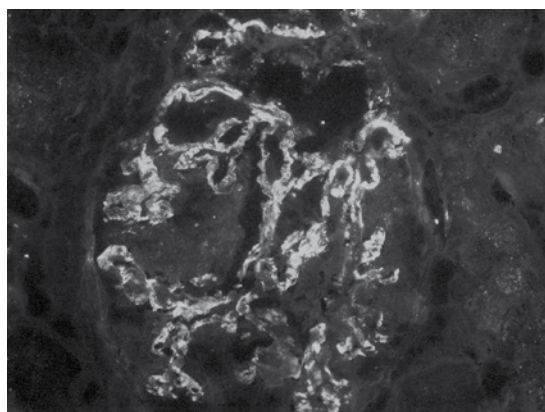
Б

Рисунок 1. А – резкое увеличение размеров клубочков; подчеркнутая капиллярная стенка; сегментарный гломерулосклероз в тубулярном полюсе одного из клубочков. Острое повреждение эпителия канальцев в виде частичной утраты щеточной каймы и уплощения цитоплазмы. PAS-реакция; Б – подчеркнутость гломерулярной базальной мембраны и едва заметная неравномерность импрегнирования солями серебра. Гипертрофия подоцитов с обильной вакуолизированной цитоплазмой. Импрегнация солями серебра по Джонсу. Ув.: А – 100; Б – 400

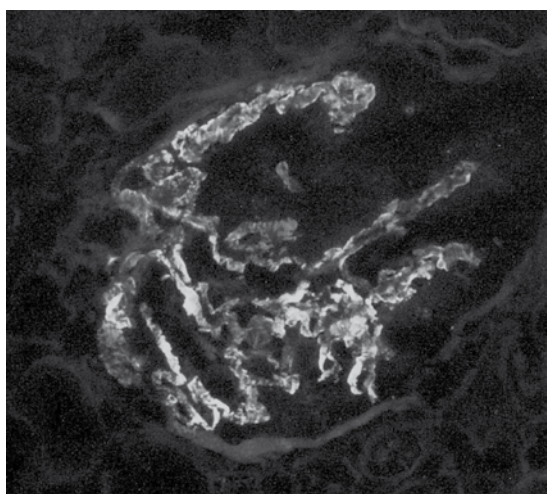
Figure 1. A – a sharp increase in the size of the glomeruli; underlined capillary wall; segmental glomerulosclerosis in the tubular pole of one of the glomeruli. Acute damage to the tubular epithelium in the form of a partial loss of brush border and flattening of the cytoplasm. PAS reaction x100. B – the underlined glomerular basement membrane and the barely noticeable unevenness of impregnation with silver salts. Hypertrophy of podocytes with abundant vacuolated cytoplasm. Jones impregnation of silver salts; x400



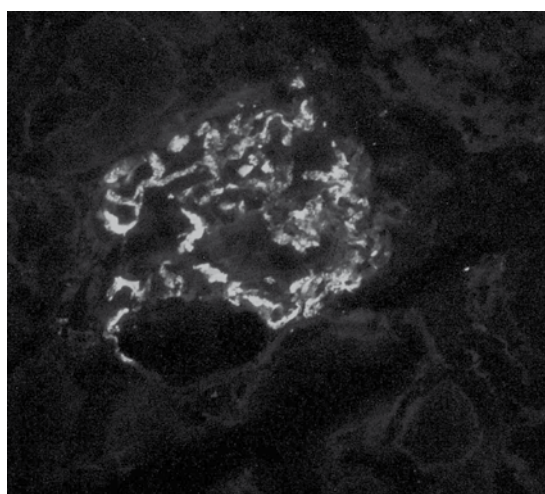
А



Б



В



Г

Рисунок 2. Иммунофлуоресцентное исследование на свежемороженых срезах. Гломерулярная субэпителиальная гранулярная экспрессия: А – иммуноглобулин G; Б – C3-компонента комплемента; В – легкой цепи kappa; Г – легкой цепи lambda

Figure 2. Immunofluorescence study on freshly frozen sections. Glomerular subepithelial granular expression: A – immunoglobulin G; B – C3-component of complement; C – Kappa light chain; D – Lambda light chain

Гистологическое заключение: диффузная мембранозная нефропатия, I стадия, с вторичным гломерулосклерозом «tip-lesion» (11%) и острым повреждением эпителия канальцев; полный гломерулосклероз (14%); без полулуний, тубулоинтерстициального воспаления, тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза.

К гистологическому заключению патологом дан комментарий, что, на основании поражения наиболее частых «органов-мишеней» (поджелудочная железа, почки), а также повышения уровней IgG (>2N), IgG4 (>2N) и эозинофилии (>3N) костного мозга, приоритетным в дифференциальном диагнозе является поражение почки в рамках IgG4-ассоциированного заболевания. Кроме того, рекомендован постоянный мониторинг уровней креатинина, IgG и IgG4, а также обследование других наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс локализаций и органов-мишеней (ретроперитонеальная, периуретральная и ретроорбитальная клетчатка, щитовидная железа, легкие, аорта, лимфатические узлы, слюнные железы, гипофиз). В представленном материале отсутствовали признаки воспалительного тубулоинтерстициального поражения, в связи с чем иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD138 и IgG4 было не показано.

При дополнительном магнитно-резонансном и ультразвуковом исследовании данных за патологические образования хиазмально-селлярной области, орбит, слюнных желез получено не было.

Несмотря на то, что отсутствовал наиболее специфический диагностический критерий в виде значимого увеличения количества IgG4-позитивных плазматических клеток хотя бы в одном из пораженных органов, на основании наличия у пациента неспецифических воспалительных инфильтративных изменений желчных протоков, поджелудочной железы, плевральной полости, лимфаденопатии, а также поражения почек по типу мембранозной нефропатии в сочетании с выраженным повышением уровня IgG4, был установлен диагноз IgG4-АБ с мультиорганным поражением.

За время нахождения в стационаре пациент получал инфузионную терапию, фуросемид в/в 40 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, верошпирон 100 мг/сут, гепарин 20000 ЕД/сут подкожно, рамиприл 5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, омепразол 40 мг/сут, креон 25 000 ЕД 3 раза в сутки. Учитывая полученные данные нефробиопсии, а также принимая во внимание наличие у пациента нефротического синдрома с прогрессирующей гипоальбуминемией и клинической картины анасарки, патогенетическая

терапия была начата с внутривенных инъекций метилпреднизолона в дозе 1000 мг/сут на протяжении трех дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 32 мг/сут в течение 4 нед с дальнейшим постепенным снижением дозы под динамическим контролем лабораторных показателей.

Проспективное наблюдение: при контрольном обследовании в апреле 2019 года удалось выяснить, что на фоне ранее назначенной терапии отмечалась отчетливая положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, нормализации температуры тела, постепенной регрессии отеков с полным отсутствием периферических отеков к октябрю 2018 года. В то же время, сохранялись диспептические явления, периодические боли в животе на фоне погрешностей в диете, не потребовавшие госпитализации.

В клиническом анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови существенных отклонений не выявлено. Суточная потеря белка составила 300 мг/сут. Несмотря на положительную клиническую динамику, отмечалось значимое повышение уровня IgG4 до 4,08 г/л. На основании повышения уровня гликозилированного гемоглобина до 7,8%, был диагностирован сахарный диабет.

Особо стоит отметить, что пациент не в полной мере следовал предписанному режиму приема глюкокортикостероидов и на момент контрольного обследования продолжал принимать метипред в дозе 20 мг/сут.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости: в S6 правого и S8, S9, S10 левого легкого прослеживаются участки консолидации легочной ткани с наличием фиброзных тяжей в окружающую легочную ткань, вероятнее, воспалительного характера. В S5 левого легкого визуализируется локальный участок уплотнения легочной ткани диаметром 4 мм. КТ-картина образования в хвосте поджелудочной железы, учитывая данные анамнеза, вероятнее всего псевдоопухоли хвоста поджелудочной железы. КТ-картина уплотнения парапанкреатической клетчатки, учитывая данные анамнеза, вероятнее парапанкреатический фиброз.

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства: дефектов наполнения во вне- и внутрипеченочных желчных протоках не определяется, стенки их с признаками фиброза; поджелудочная железа в размерах не увеличена, в области хвоста визуализируется участок структурных изменений неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, изогипоинтенсивный на T2-ВИ, DWI, изогипо- на T1-ВИ размером до 59x37x42 мм, которое прилежит к диафрагме. После внутривен-

ного введения парамагнитного контрастного вещества отмечается его неоднородное накопление вышеописанным участком (менее интенсивное по сравнению с интактной паренхимой железы) в сосудистые фазы сканирования с последующим удержанием контрастного препарата.

Таким образом, на фоне продолжительного приема преднизолона, несмотря на регрессию протеинурии, у пациента сохранялись инфильтративные изменения в поджелудочной железе, легких и высокие титры IgG4, что не позволяет сделать вывод о достижении полной ремиссии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным эпидемиологическим данным, предположительная распространенность и частота новых случаев IgG4-АБ широко варьирует и в среднем оценивается как 6 и 0,28–1,08 случаев на 100,000 населения соответственно. Среди больных в разной степени от 1,6:1 до 4:1 преобладают лица мужского пола. Пик заболеваемости приходится на 5–7-ю декаду жизни [3].

IgG4-АБ, как правило, имеет тенденцию к мультиорганному поражению. В большинстве описанных к настоящему времени выборок больных сообщается о двух пораженных органах и более. По данным Y. Chen et al. (2016), среднее число вовлеченных органов на момент постановки диагноза IgG4-АБ составляет $3,0 \pm 1,6$ с диапазоном от 1 до 10 [8]. Наиболее часто поражаемыми органами являются поджелудочная железа (до 60%), лимфатические узлы различной локализации (до 56,5%), поднижнечелюстные слюнные железы (до 51%), слезные железы (до 42%) [1, 7, 8].

Классически заболевание имеет подострое, малосимптомное течение. Пациенты могут предъявлять как общие неспецифические (снижение массы тела, лихорадка, кожный зуд, астения), так и органоспецифические жалобы (боль в животе, отек поднижнечелюстных слюнных, слезных желез и др.). Нередко диагноз можно заподозрить в процессе рентгенорадиологических процедур и морфологических исследований биоптатов [9].

Считается, что повышение сывороточного уровня IgG4 является наиболее типичным лабораторным показателем IgG4-АБ. Однако недавние исследования показали, что до половины пациентов с гистологически подтвержденной и клинически активной IgG4-АБ могут иметь нормальные концентрации IgG4. Кроме того, только у 10% больных с повышением содержанием IgG4 была диагностирована IgG4-АБ, что может свидетельствовать о низкой специфичности данного пока-

зателя. Периферическая эозинофилия, поликлональная гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgE и С-реактивного белка в сыворотке крови, а также гипокомплементемия считаются относительно распространенными, но не специфичными находками у больных с IgG4-АБ [10].

Частота поражения почек у больных с IgG4-АБ достигает 25%, что делает их одними из наиболее часто поражаемых органов [7, 11]. В большинстве случаев IgG4-ассоциированная нефропатия манифестирует в виде IgG4-ассоциированного тубулоинтерстициального нефрита (IgG4-ТИН). Большинство таких пациентов имеют признаки острой или прогрессирующей почечной недостаточности. Однако может встречаться малосимптомное течение с умеренной протеинурией и/или гематурией, которое выявляется в ходе углубленного обследования других органов при уже диагностированной IgG4-АБ [5].

Характерной лабораторной находкой для больных с IgG4-ТИН в большей степени по сравнению с другими органами локализация является повышение уровня общего IgG или IgG4, которое регистрируется в 88–100% случаев. Другие подклассы IgG, такие как IgG1 и IgG3, также могут быть повышены, в то время как IgM и IgA находятся в пределах нормальных значений. Более чем половина больных с активным IgG4-ТИН имеют гипокомплементемия со снижением уровня C3 (42%) и/или C4 (46%). В качестве возможной причины гипокомплементемии предполагается её активация либо по классическому, либо по лектиновому пути. Считается, что IgG4 не обладает способностью к образованию иммунных комплексов, приводящему к гипокомплементемии, поэтому ведущая роль в этом процессе отводится IgG1 и IgG3 [11, 12]. В качестве подтверждения данной теории K. Yamada et al. (2017) выявили у больных с IgG4-АБ значимую обратную корреляцию уровня C3-комплемента с концентрацией не-IgG4 (определяемую как IgG–IgG4) [2].

Гистологическое исследование является золотым стандартом в диагностике IgG4-АБ, поэтому доступность биопсийного материала ткани почки предоставляет значимые преимущества по сравнению с другими органами поражениями. Морфологическое исследование рекомендуется проводить до начала лечения, с целью исключения злокачественных новообразований и других находок, имитирующих течение IgG4-АБ.

Типичными находками при световой микроскопии у больных с IgG4-ТИН являются выраженная диффузная или фокальная интерстициальная ин-

филтрация плазматическими клетками и лимфоцитами и интерстициальный фиброз, в том числе со сториоформным паттерном, который редко можно встретить при других формах ТИН. Иногда можно обнаружить клетки Мотта (плазматические клетки с множественными крупными вакуолями в цитоплазме, содержащими иммуноглобулины). Эозинофильная инфильтрация – еще один часто встречаемый паттерн IgG4-ТИН, однако данный признак не является специфичным и также может встречаться при интерстициальных нефритах другой этиологии (лекарственном, аллергическом). Выявляется разной степени выраженности тубулит, который сам по себе не несет никаких специфических черт и является неотъемлемой частью ТИН любой этиологии. Учитывая малый размер биопсийного материала ткани почки, облитерирующий флебит является крайне редкой морфологической находкой [6, 12].

При иммуногистохимическом исследовании в большинстве случаев выявляется повышение IgG4-позитивных плазматических клеток, определяемое как более 10 клеток в одном поле зрения при большом увеличении (400). Определение соотношения IgG4/IgG может быть полезно в случае выраженного фиброза при отсутствии активного воспаления. Следует помнить, что подобные изменения не являются патогномоничными, и увеличение количества IgG4-позитивных плазматических клеток в воспалительном инфильтрате можно наблюдать при ANCA-васкулитах, воспалительных заболеваниях кишечника, волчаночном нефрите, болезни Кастельмана [6].

Депозиты иммуноглобулинов и фракций компонента в тубулярной базальной мембране являются важным отличительным признаком IgG4-ТИН и определяются более чем в 80% случаев. В то время как IgG4 является доминирующим подклассом депонированного IgG, другие подклассы IgG и IgA также встречаются в базальной мембране. Более редкими находками являются C3 и C1q. Y. Raissian et al. (2011) установили интересную закономерность, а именно, что частота выявляемости депозитов в тубулярных базальных мембранах прямо пропорциональна давности поражения. При остром ТИН с минимально выраженным фиброзом депозиты не определялись. При хроническом ТИН с распространенным фиброзом депозит выявлены в 95% случаев. При развитии склероза с незначительным воспалением депозиты встречаются в 100% случаев [13]. Наличие и степень отложения электроно-плотных депозитов в тубулярных базальных мембранах, выявляемых при электронной микроскопии, обычно коррелируют с данны-

ми иммунофлюоресцентного исследования [14].

Компьютерная томография с контрастным усилением является наиболее информативным методом инструментальной диагностики для выявления структурных аномалий почек у больных с IgG4-ассоциированной нефропатией. Классическими находками являются двусторонние одиночные или множественные гиподенсные кортикальные узелки округлой или клиновидной формы. В случаях, когда использование рентгеноконтрастных веществ противопоказано ввиду нарушения выделительной функции, двустороннее увеличение почек с диффузными неоднородными включениями, выявленными с помощью УЗИ или нативной КТ, может помочь в установке правильного диагноза. Кроме того, в подобной ситуации альтернативной методикой может служить диффузионно-взвешенная МРТ, которая в исследовании В. Kim et al. показала 100% чувствительность в детекции структурных изменений почек на ранней стадии IgG4-ТИН [15]. Наибольшие диагностические сложности представляют случаи выявления односторонних экстраренальных, в том числе расположенных на почечной капсуле, образований, которые зачастую бывает трудной дифференцировать со злокачественным новообразованием, что может привести к необоснованной нефрэктомии [16].

IgG4-ассоциированная мембранозная нефропатия (IgG4-MN) является редким проявлением IgG4-АБ и диагностируется приблизительно у 7–10% больных с IgG4-ТИН. Другие формы гломерулопатий, такие как болезнь минимальных изменений, IgA-нефропатия, пролиферативные варианты гломерулонефритов встречаются редко, и патогенетическая связь их с IgG4-АБ пока малодоказана. Изолированные формы поражения почек в виде IgG4-MN описаны в единичных случаях. IgG4-MN чаще диагностируется у мужчин и обычно манифестирует выраженной протеинурией с клиническими проявлениями нефротического синдрома, сопровождается повышением IgG4 в сыворотке крови и отсутствием специфической патологии при инструментальных исследованиях. К этому времени, как правило, имеются другие экстраренальные проявления заболевания [17,18].

IgG4-MN можно отнести к одному из вариантов вторичной мембранозной нефропатии. В то же время, в литературе описаны случаи первичной мембранозной нефропатии у пациентов с IgG4-АБ, что предполагает возможность синхронного существования этих двух патологий [19]. IgG4-ассоциированная нефропатия в большинстве случаев манифестирует тубулоинтерстициальным нефритом, следователь-

но, дебют заболевания в виде IgG4-МН может быть неверно интерпретирован, особенно при отсутствии признаков поражения других органов.

Классические гистологические находки, включающие интерстициальный фиброз и IgG4-позитивную лимфоплазмочитарную инфильтрацию, в случае изолированного гломерулярного поражения чаще всего отсутствуют. Иммунофлюоресцентное исследование ткани почки у больных с IgG4-МН обычно демонстрирует наличие гранулярных депозитов C3 и IgG вдоль гломерулярной базальной мембраны, из которых IgG4 является доминирующим. Однако, учитывая, что идиопатическая МН также имеет IgG4-опосредованный патогенез, выявление депозитов IgG4 не может иметь решающего значения в ее дифференциальной диагностике с IgG4-МН. Кроме того, наличие субэндотелиальных и мезангиальных депозитов в дополнение к субэпителиальным может свидетельствовать о вторичной этиологии заболевания.

Антитела к рецепторам фосфолипазы A2 (anti-PLA2R), являющиеся классическим тканевым маркером одного из вариантов первичной мембранозной нефропатии, у больных с IgG4-МН в подавляющем большинстве случаев не определяются. Так, в работе M. Alexander et al. (2013) ни у одного из 8 больных с гистологически подтвержденным диагнозом IgG4-МН при иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов не выявлено экспрессии anti-PLA2R [18]. Кроме того, A. Khosroshahi et al. (2012), исследовав 28 больных с IgG4-АБ с вовлечением различных органов, не выявили у них циркулирующих anti-PLA2R [20]. В то же время, следует помнить, что серологический метод определения титра anti-PLA2R в отличие от тканевого не показал своей высокой чувствительности и специфичности.

Несмотря на то, что у ряда пациентов с IgG4-АБ могут отмечаться спонтанные ремиссии, большинству пациентов требуется незамедлительное начало лечения с целью предотвращения прогрессирования заболевания и развития осложнений. Глюкокортикоиды являются препаратом первой линии для лечения больных с IgG4-АБ. В качестве стартовой дозы наиболее часто рекомендуют преднизолон в дозе 30–40 мг/сут или 0,6 мг/кг/день в течение 2–4 нед с последующим постепенным снижением дозы и полной отменой по истечении 3–6 мес. Данная стратегия рекомендована решением Международного консенсуса по лечению IgG4-АБ всем симптомным пациентам в активной стадии заболевания, а также для терапии субклинических форм с вовлечением жизненно

важных органов, таких как почки, поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт с целью предотвращения необратимого повреждения органов [21]. Альтернативный подход предполагает прием поддерживающей дозы кортикостероидов в дозе 2,5–5 мг/сут длительностью до 3 лет [22]. Эффективность глюкокортикоидной терапии варьирует в разных когортах больных в зависимости от особенностей течения заболевания, но, в целом, позволяет добиться ответа более чем в 80 % случаев. Исходя из данного факта, хороший ответ на терапию стероидами может служить косвенным подтверждением диагноза IgG4-АБ. В случаях рецидива повторные курсы глюкокортикоидов могут быть использованы в режиме, на котором ранее была достигнута ремиссия заболевания [16]. Изучая механизмы высокой эффективности глюкокортикоидов у больных с IgG4-АБ, T. Iguchi et al. (2018) выявили более выраженную экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в фибро- и миофибробластах, CD4-позитивных Т-клетках и IgG4-позитивных плазматических клетках ткани почки в сравнении с редкой и слабовыраженной экспрессией аналогичных рецепторов у больных с синдромом Шегрена [23].

Кортикостероидная терапия считается высокоэффективной у большинства больных с IgG4-ТИН, однако не всегда приводит к полному восстановлению функции почек. Так, T. Saeki et al. (2013) в длительном наблюдательном исследовании, оценивавшем эффективность глюкокортикоидов у 34 больных с IgG4-ассоциированной нефропатией, показали, что при исходной СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² в течение всего периода наблюдения среднее значение СКФ существенно не изменялось. При этом в подгруппе больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², несмотря на исходно выраженную положительную динамику, было достигнуто лишь частичное восстановление выделительной функции почек [24].

Несмотря на высокую эффективность инициальной терапии, на фоне снижения дозы или отмены глюкокортикоидов у больных с IgG4-АБ отмечается высокая частота рецидивирования заболевания, которая может достигать 26–46 %. С целью поддержания ремиссии заболевания, а также снижения кумулятивного риска длительной стероидной терапии у больных с IgG4-АБ могут быть использованы азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, циклофосфамид. Данные об эффективности этих иммуносупрессивных средств в основном получены по результатам неконтролируемых наблюдательных исследований, поэтому

оптимальная фармакологическая стратегия их применения к настоящему времени остается неясной [25].

Исследования последних лет показали высокую эффективность ритуксимаба в лечении больных с IgG4-АБ, в том числе с поражением почек. Подтверждением этому служат результаты недавнего систематического обзора L. Betancur-Vásquez et al. (2019) 27 статей с включением 264 пациентов, рефрактерных к глюкокортикоидам и другим иммуносупрессантам, в лечении которых применяли ритуксимаб. В случаях, когда ритуксимаб использовался в качестве средства второй линии терапии, его эффективность составила 90,7%. В 10% случаев, когда ритуксимаб был препаратом первой линии, все пациенты ответили на лечение со 100% эффективностью [26].

Отмечено, что реакция на глюкокортикоидную терапию отличается в случаях IgG4-ТИН и IgG4-МН. В то время как изолированное тубулоинтерстициальное поражение имеет лучший ответ на терапию, гломерулярные формы обычно хуже поддаются лечению и часто требуют комбинированной терапии. Так, в серии случаев IgG4-МН, описанных M. Alexander et al. (2013), 2 пациента получали монотерапию преднизолоном, 2 – преднизолон в сочетании с микофенолата мофетилем, 1 – комбинированную терапию преднизолоном и таблетированным циклофосфамидом, 1 – микофенолата мофетил после неэффективной терапии ритуксимабом. При этом в 3 случаях достигнуто снижение суточной протеинурии менее 1 г/сут, в остальных 3 – отмечено снижение протеинурии >50%, но не ниже 1 г/сут. Еще один пациент не получал лечения и в течение 3 лет достиг конечной стадии хронической болезни почек [18]. K. Miyata et al. (2014) сообщили о двух случаях с IgG4-ТИН, ассоциированных с IgG4-МН, в которых протеинурия сохранялась на фоне проводимой монотерапии глюкокортикоидами и полностью разрешилась только после дополнительной иммуносупрессии мизорибином [17]. В клиническом случае, описанном W. Zhang et al. (2018), у пациента с IgG4-ТИН и IgG4-МН только длительная терапия кортикостероидами в течение 24 мес привела к полной ремиссии нефротического синдрома и частичному восстановлению выделительной функции почек [27]. Таким образом, можно констатировать, что лечение IgG4-МН является трудной задачей, требует индивидуального подхода, крайне редко обходится применением одного препарата и, в целом, сопряжено с высоким риском неблагоприятного прогноза.

В описанном клиническом случае у пациента имелись только два диагностических критерия IgG4-АБ, а именно, инфильтративные изменения в поджелудочной железе, легких и повышение уровня IgG4, поэтому можно говорить только о возможном диагнозе IgG4-АБ. При гистологическом исследовании материала нефробиопсии отсутствовали признаки активного интерстициального воспаления и фиброза. Как следствие, это не позволило нам располагать наиболее специфичным диагностическим критерием, которым является IgG4-позитивная плазмочитарная инфильтрация. Системный характер заболевания с вовлечением наиболее часто поражаемых органов, отсутствие альтернативных причин выявленных изменений, эозинофилия крови и костного мозга, положительная динамика на фоне терапии глюкокортикостероидами являются дополнительными аргументами в пользу диагноза IgG4-АБ. Стоит отметить нетипичный характер поражения почек, дебютировавшее нефротическим синдромом при отсутствии более характерного для данной патологии тубулоинтерстициального нефрита. При этом отрицательный анализ на наличие антител к PLA2R в сыворотке крови позволяет с определенной степенью вероятности утверждать, что диагностированная мембранозная нефропатия является вторичной по отношению к IgG4-АБ. На фоне длительного приема преднизолона удалось добиться регрессии нефротического синдрома, значительно уменьшились клинические проявления хронического панкреатита. Наряду с этим, сохранялись инфильтративные изменения в поджелудочной железе, легких, повышение уровня IgG4. Диагностированный при контрольном обследовании сахарный диабет, вероятнее всего, связан как с вторичной инкреторной недостаточностью поджелудочной железы, так и с длительным приемом глюкокортикоидов, что ставит вопрос о необходимости коррекции дальнейшей терапии. В качестве оптимального варианта лечения у данного пациента целесообразно рассмотреть использование ритуксимаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в изучении IgG4-АБ, по-прежнему остаются ряд нерешенных проблем. Этиология заболевания и точные механизмы патогенеза до конца не изучены, в разных популяциях широко варьирует спектр демографических особенностей и клинико-лабораторных проявлений, не определены единые подходы к терапии заболевания, отсутствуют критерии ответа

на проводимое лечение, нет четкого определения понятий ремиссия и рецидив IgG4-АБ, особенно при мультиорганном поражении.

Учитывая низкую встречаемость IgG4-АБ, а также вариабельность ее клинических проявлений, дифференциальный диагноз должен включать инфекционные, системные заболевания, злокачественные новообразования. Только интеграция клинических проявлений, результатов лабораторных и гистологических исследований должна лежать в основе диагноза IgG4-АБ. Исходя из того, что патоморфологические находки являются основой верификации диагноза IgG4-АБ, клиницисты и патологи в равной степени должны быть всесторонне осведомлены о клинико-патологических особенностях данного заболевания, его диагностических критериях и дифференциальном диагнозе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Wolfson A, Hamilos D. Recent advances in understanding and managing IgG4-related disease. *F1000Res* 2017;23(6). pii: F1000 Faculty Rev-185. doi: 10.12688/f1000research.9399.1
2. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Research & Therapy* 2017;19(1). doi: 10.1186/s13075-017-1467-x
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern Rheumatology* 2012;22(1):21–30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z
4. Stone J, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(10):3061–3067. doi: 10.1002/art.34593
5. Cornell L. IgG4-related kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:279–288. doi: 10.1097/mnh.0b013e32835265ac
6. Zheng K, Teng F, Li X. Immunoglobulin G4-related kidney disease: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chronic Diseases and Translational Medicine* 2017;3(3):138–147. doi: 10.1016/j.cdtm.2017.05.003
7. Chen Y, Zhao J, Feng R et al. Types of Organ Involvement in Patients with Immunoglobulin G4-related Disease. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(13):1525–1532. doi: 10.4103/0366-6999.184459
8. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I et al. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16(2):168–172. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.008
9. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e680. doi: 10.1097/md.0000000000000680
10. Bledsoe J, Della-Torre E, Rovati L et al. IgG4-related disease: review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach. *APMIS* 2018;126(6):459–476. doi: 10.1111/apm.12845
11. Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Modern Rheumatology* 2019;29(2):231–239. doi: 10.1080/14397595.2018.1554321
12. Zhang P, Cornell L. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2017;24(2):94–100. doi: 10.1053/j.ackd.2016.12.001
13. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(7):1343–1352. doi: 10.1681/ASN.2011010062
14. Nishi S, Imai N, Yoshida K et al. Clinicopathological findings of immunoglobulin G4-related kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology* 2011;15(6):810–819. doi: 10.1007/s10157-011-0526-x
15. Kim B, Kim J, Byun J et al. IgG4-related kidney disease: MRI findings with emphasis on the usefulness of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2014;83(7):1057–1062. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.03.033
16. Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop* 2014;54(2):95–101. doi:10.3960/jslrt.54.95
17. Miyata K, Kihira H, Haneda M et al. IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis Associated with Membranous Nephropathy in Two Patients: Remission after Administering a Combination of Steroid and Mizoribine. *Case Reports in Nephrology* 2014;1–6. doi:10.1155/2014/678538
18. Alexander M, Larsen C, Gibson I et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney International* 2013;83(3):455–462. doi: 10.1038/ki.2012.382
19. Ribó M, Hormigos F, Diaz F et al. IgG4-related disease and idiopathic membranous nephropathy: "The clothes do not make the man." *Clinical Nephrology* 2016;86(12):345–348. doi: 10.5414/cn108888
20. Khosroshahi A, Ayalon R, Beck L et al. IgG4-Related Disease Is Not Associated with Antibody to the Phospholipase A2 Receptor. *International Journal of Rheumatology* 2012;1–6. doi: 10.1155/2012/139409
21. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1688–1699. doi: 10.1002/art.39132
22. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology* 2014;49(4):567–588. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2
23. Iguchi T, Takaori K, Mii A et al. Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2018;31:890–899. doi: 10.1038/s41379-018-0036-4
24. Saeki T, Kawano M, Mizushima I et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2013;84(4):826–833. doi: 10.1038/ki.2013.191
25. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Research & Therapy* 2017;19(1). doi: 10.1186/s13075-017-1467-x
26. Betancur-Vásquez L, Gonzalez-Hurtado D, Arango-Isaza D et al. IgG4-Related Disease: Is Rituximab the Best Therapeutic Strategy for Cases Refractory to Conventional Therapy? Results of a Systematic Review. *Rheumatol Clin* 2019;19. pii: S1699-258-X(18)30265-1. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.011
27. Zhang W, Glaze J, Wynne D. Combined membranous nephropathy and tubulointerstitial nephritis as a rare renal manifestation of IgG4-related disease: a case-based literature review. *CEN Case Reports* 2018;7(1):137–142. doi: 10.1007/s13730-018-0311-8

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

Сведения об авторах:

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, помощник начальника клиники нефрологии и эфферентной терапии по лечебной работе. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Воробьева Ольга Алексеевна, канд. мед. наук
192283, Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8,
корп. 2. ООО «Национальный центр клинической морфо-
логической диагностики». Тел.: +7 (812) 244-02-50; E-mail:
olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

Бельских Андрей Николаевич, член-корреспондент РАН,
профессор
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО
РФ, заведующий кафедрой нефрологии и эфферентной те-
рапии. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru.
ORCID: 0000-0002-0421-3797

Захаров Михаил Владимирович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО
РФ, заместитель начальника клиники нефрологии и эффе-
рентной терапии. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@
mil.ru. ORCID: 0000-0001-6549-3991

Дендрикова Марина Юрьевна
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО
РФ, заведующая терапевтическим отделением клиники не-
фрологии и эфферентной терапии. Тел.: +7 (812) 5424314;
E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-7068-7093

About the authors:

Mikhail O. Pyatchenkov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.

Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0002-5893-3191

Olga A. Vorobyeva, PhD
National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 8 Oleko
Dundich Str, Build 2, Saint Petersburg 192283, Russian Federa-
tion. Phone: +7 (812) 244-02-50; E-mail: olvorob70@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-6946-6816

Andrei N. Belskykh, professor, Corresponding Member, Russian
Academy of Sciences
Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.
Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0002-0421-3797

Mikhail V. Zakharov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.
Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0001-6549-3991

Marina Y. Dendrikova
Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical
Academy, Department of nephrology and blood purification.
Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:
0000-0002-7068-7093

Поступила в редакцию: 28.11.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 28.11.2019

Accepted for publication: 20.05.2020

© Редакция, 2020
УДК 616.6 (092) Ткачук

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-122-123

ПРОФЕССОР ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ТКАЧУК (к 90-летию со дня рождения)

PROFESSOR VLADIMIR NIKOLAEVICH TKACHUK (to the 90th anniversary)

Для цитирования: Профессор Владимир Николаевич Ткачук (к 90-летию со дня рождения). Нефрология 2020;24(4): 122-123. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-122-123

For citation: Professor Vladimir Nikolaevich Tkachuk (to the 90th anniversary). Nephrology 2020;24(4):122-123 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-4-122-123

22 июня 2020 года исполнилось 90 лет со дня рождения и 65 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности председателю Санкт-Петербургского научного общества урологов им. С.П. Федорова, профессору кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору, доктору медицинских наук Владимиру Николаевичу Ткачуку.

В.Н. Ткачук родился в Ленинграде. В 1955 году окончил Первый Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова. С этого времени вся его деятельность неразрывно связана с этим институтом, на кафедре урологии которого под руководством видного ученого и клинициста профессора А.М. Гаспаряна он прошел путь от клинического ординатора до профессора. В течение 25 лет (с 1970 по 1995 г.) В.Н. Ткачук возглавлял кафедру урологии, а в настоящее время является ее профессором.

Профессор В.Н. Ткачук – выдающийся ученый, клиницист и педагог, воспитавший большую плеяду учеников и создавший свою школу урологии. Под его руководством защищены 10 докторских и 45 кандидатских диссертаций, а многочисленные ученики работают как в России, так и во многих зарубежных странах.

Научные работы профессора В.Н. Ткачука и его учеников относятся ко многим разделам урологии и смежных специальностей. Основными темами научных исследований В.Н. Ткачука являются разработка новых методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, рака мочевого пузыря, специфических и неспецифических воспалительных заболеваний мочевых и мужских половых органов, изучение истории



урологии. Им опубликованы более 500 научных работ, в том числе 22 монографии. В.Н. Ткачук является автором множества изобретений и рационализаторских предложений.

Вклад профессора В.Н. Ткачука в развитие отечественной медицины неоспорим. Им были разработаны и внедрены в клиническую практику методики рентгенодиагностики и лечения туберкулеза почек. Много лет проф. В.Н. Ткачук посвятил изучению этиологии, патогенеза, клинического течения, диагностики и хирургическому лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а в течение последних 25 лет – и медикаментозной терапии этой болезни. Им был разработан и в 1976 г. внедрен в практику оригинальный метод аденомэктомии. Большое внимание он уделял диагностике и оперативно-

му лечению рака мочевого пузыря, а также профилактике рецидивов опухолей мочевого пузыря после трансуретральной резекции. Значительный вклад внес В.Н. Ткачук в разработку различных аспектов патогенеза, диагностики и лечения хронического простатита. По инициативе В.Н. Ткачука при кафедре урологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова в 1989 г. был открыт первый на Северо-Западе центр дистанционной ударно-волновой литотрипсии. В двух монографиях и многочисленных статьях, посвященных уролитиазу, отражены особенности этого метода лечения в зависимости от клинических форм мочекаменной болезни. Много внимания профессор В.Н. Ткачук уделял и продолжает уделять организации урологической службы, в том числе на посту главного уролога Ленинграда, который он занимал с 1978 по 1987 год.

С 1972 года на протяжении уже почти 50 лет проф. В.Н. Ткачук возглавляет Санкт-Петербургское (ранее Ленинградское) научное общество урологов им. С.П. Федорова, ежемесячно председательствуя на его заседаниях. В.Н. Ткачук

активно участвует в работе Российского общества урологов, является членом президиума Правления РОУ, главным редактором журнала «Урологические ведомости», членом редакционной коллегии журнала «Урология», членом редакционного совета журнала «Нефрология». Профессор В.Н. Ткачук награжден многими правительственными наградами, а в 1997 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 2016 году на торжественной церемонии открытия XXXI Конгресса Европейской ассоциации урологов в г. Мюнхен Президент ЕАУ проф. Кристофер Чаппл вручил Владимиру Николаевичу Ткачуку сертификат о присвоении статуса Почетного члена Европейской ассоциации урологов.

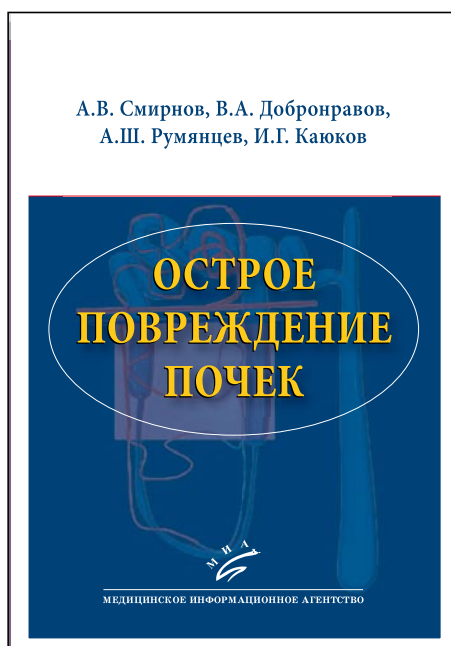
Редакция журнала «Нефрология» поздравляет Владимира Николаевича с юбилеем, желает здоровья и долгой плодотворной работы.

Поступила в редакцию: 15.05.2020

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 15.05.2020

Accepted for publication: 20.05.2020



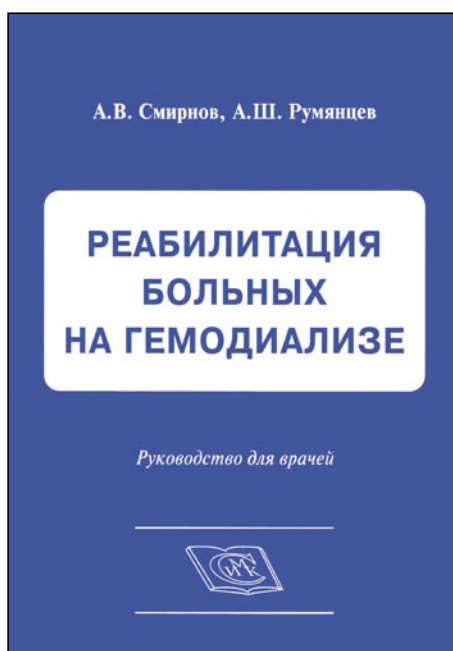
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, 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, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-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. На-

звания 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 описа-

нии 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, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15

E-mail: journal@nephrolog.ru

интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

