

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАКТОРЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ
ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
Immune protection factors for urinary tract infections

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ ХБП
Calcification of the cardiovascular system in CKD

НЕФРОГЕННАЯ РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ
ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Nephrogenic role of obesity in heart failure

САКУТ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ
SAKUT syndrome in children

КАНАЛЬЦЕВЫЕ ДИСФУНКЦИИ
ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА
Tubular dysfunctions after acute coronary syndrome

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Experimental investigations

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Practical notes

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

5

2020 ТОМ 24
VOL. 24

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science. Журнал индексируется в международной базе данных EBSCO.

Подробная информация о журнале, включая цели и задачи, состав редколлегии и редсовета, политику редакции, представлена на сайте журнала: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

«Nephrology (Saint-Petersburg)» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD, DMedSci) dissertations should be published (01.12.2018 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia. The Journal is indexed by EBSCO database.

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

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

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

VICE EDITORS

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg), Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. Yu.V. 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»

Volume 24 • № 5 • 2020

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)

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор М.М. Батюшин

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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 10.07.2020. Подписан в печать 07.08.2020.
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://1spbgtmu.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

КРУТИКОВ Е.С., ЖИТОВА В.А.
Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций
мочевыводящих путей (обзор литературы)

ДЗГОЕВА Ф.У., РЕМИЗОВ О.В., ГОЛОЕВА В.Г.,
ИКОЕВА З.Р.

Обновленные механизмы кальцификации
сердечно-сосудистой системы и ее коррекции
при хронической болезни почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

СТАЦЕНКО М. Е., ФАБРИЦКАЯ С.В., РЫНДИНА Ю.А.
Роль ожирения в поражении почек у больных
с хронической сердечной недостаточностью

УМАЛАТОВА М.И., ЛЕТИФОВ Г.М., МАХАЧЕВ Б.М.
Морфофункциональные нарушения
сердечно-сосудистой системы при
САКУТ-синдроме у детей

ЛЕВИЦКАЯ Е.С., БАТЮШИН М.М., ГУЛЬЧЕНКО В.В.,
ХРИПУН А.В.

Анализ влияния канальцевой дисфункции
на вероятность развития сердечно-сосудистых
осложнений у пациентов с артериальной
гипертензией в позднем периоде после
острого коронарного синдрома

МАМБЕТОВА А.М., ГАТУРАЕВА Ш.Н., СЕМЕНОВА И.Л.,
КЕГАДУЕВ А.Ш.

Прогнозирование риска развития острого инфаркта
миокарда у больных хронической болезнью почек
5Д стадии и минерально-костными нарушениями

МАМБЕТОВА А.М., ХУТУЕВА М.Х.,
ТХАБИСИМОВА И.К., КЕГАДУЕВ А.Ш.

Взаимосвязь факторов системного воспаления
и сердечно-сосудистой кальцификации у больных
с хронической болезнью почек 5Д стадии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Экспериментальные исследования**

ЛЕВИЦКАЯ Е.С., БАТЮШИН М.М., КАСИЧ И.Н.,
АКИМЕНКО М.А., ВОРОНОВА О.В., МОКРУШИН А.А.,
ЧЕРКАШИНА М.Д., ЧУМАКОВА И.Е.

Прогнозирование ремоделирования артерий почек
малого диаметра в модели экспериментального
гломерулонефрита

REVIEWS AND LECTURES

9 KRUTIKOV E.S., ZHITOVA V.A.
Factors of immune protection in the pathogenesis
of urinary infections (literature review)

18 DZGOEVA F.U., REMIZOV O.V., GOLOEVA V.G.,
IKOEVA Z.R.
Updated mechanisms of calcification of cardiovascular
system and its correction in chronic kidney disease

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

29 STATSENKO M.E., FABRITSKAYA S.V., RYNDINA Y.A.
The role of obesity in renal damage in patients
with chronic heart failure

37 UMALATOVA M.I., LETIFOV G.M., MAKHACHEV B.P.
Morphofunctional disorders of the cardiovascular
system in cakut syndrome in children

43 LEVITSKAYA E.S., BATIUSHIN M.M., GUL'CHENKO V.V.,
KHRIPUN A.V.
Analysis of the effect of tubular dysfunction on the
likelihood of developing cardiovascular complications
in patients with hypertension in the late period after
acute coronary syndrome

51 MAMBETOVA A.M., GUTAREVA Sh.N., SEMYONOVA I.L.,
KEGADUEV A.Sh.
Predicting the risk of severe myocardial infarction
in patients with chronic 5D-stage kidney disease
and mineral-bone disorders

58 MAMBETOVA A.M., HUTUEVA M.H., THABISIMOVA I.K.,
KEGADUYEV A.S.
Interrelation between of systemic inflammation factors
and cardiovascular calcification factors in patients
of chronic kidney disease 5D stage

ORIGINAL ARTICLES**Experimental investigations**

64 LEVITSKAYA E.S., BATIUSHIN M.M., KASICH I.N.,
AKIMENKO M.A., VORONOVA O.V., MOKRUSHIN A.A.,
CHERKASHINA M.D., CHUMAKOVA I.E.
Prediction of remodeling of small diameter arteries in
the model of experimental glomerulonephritis

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные проблемы урологии	72	JOURNAL IN THE JOURNAL Actual problems of urology KOSTOEVA Z.A., CHEBOTAREVA Yu.Yu., BOGATYREVA L.N., IMIEVA T.B. Medical and social risk factors for recurrent vulvovaginitis in girls with urinary system infections
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ	80	PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY NEVOROTIN A.I., AWSIEWITSCH I.V., SUKHANOV I.M. Publication of a scientific article in for an english-language journal. Part 4
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ ЛИТВИНОВ А.С., САВИН А.В., КУХТИНА А.А., СИТОВСКАЯ Д.А. Клинико-морфологические параллели повреждения легких и почек при COVID-19	97	PRACTICAL NOTES LITVINOV A.S., SAVIN A.V., KUKHTINA A.A., SITOVSKEYA D.A. Clinical and morphological parallels of lung and kidney damage in COVID-19
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	113	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Е.С. Крутиков, В.А. Житова, 2020
УДК 616.63 : 616.9]-092 : 615.37

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17

Е.С. Крутиков, В.А. Житова*

ФАКТОРЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (обзор литературы)

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

РЕФЕРАТ

За последние годы представления о патогенезе инфекций мочевыводящих путей значительно изменились. Открыты различные факторы патогенности микроорганизмов и новые механизмы защиты от них. Значительную часть патогенов инактивирует первая линия защиты – врожденный иммунитет, куда относятся эпителиальные барьеры (слизистые), клеточные (фагоциты, дендритные клетки, NK-клетки) и гуморальные (хемокины, цитокины, комплемент) компоненты, а также антимикробные протеины. Второй и более специфической линией защиты является приобретенный (адаптивный) иммунитет – гуморальный (В-клетки, антитела) и клеточный (Т-клетки). Но важную роль в иммунном ответе играют эпителиоциты, которые взаимодействуют с компонентами как врожденного иммунитета, так и приобретенного. Антимикробные протеины являются одними из самых древних и примитивных компонентов иммунной системы и очень широко встречаются в природе. Описано более 800 антимикробных протеинов, из которых не менее 100 найдены в организме человека. Механизм работы данных белков заключается, главным образом, в нарушении целостности бактериальной мембраны. Но некоторые белки могут ингибировать синтез белка и/или ДНК. Самый распространенный белок в моче – уромулин (белок Тамма–Хорсфалла), синтезируемый в толстом восходящем отделе петли Генле. Уромулин не обладает прямой антимикробной активностью, но он задействован в патогенезе многих воспалительных заболеваний почек. Кроме того, уромулин, действуя через TLR-4-сигнальный путь, способствует созреванию дендритных клеток, тем самым дополнительно активирует врожденный и приобретенный иммунитет. В настоящее время активно изучается роль антимикробных протеинов и дендритных клеток в патогенезе инфекционного процесса, что может иметь высокую практическую значимость. Таким образом, развитие инфекций мочевыводящих путей является процессом конкурирующего взаимодействия уропатогена и макроорганизма. Лечение данных заболеваний (особенно хронических) не должно ограничиваться применением антибактериальных препаратов. Важным компонентом эрадикации возбудителя является повышение активности собственных защитных механизмов.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, иммунитет, антимикробные протеины, TLR-сигнальный путь, дендритные клетки

E.S. Krutikov, V.A. Zhitova*

FACTORS OF IMMUNE PROTECTION IN THE PATHOGENESIS OF URINARY INFECTIONS (literature review)

Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

ABSTRACT

In recent years, ideas about the pathogenesis of urinary tract infections have been changed significantly. Various pathogenetic factors of microorganisms and new defense mechanisms against them have been discovered. A significant part of pathogens is inactivated by the first line of defense – innate immunity which includes epithelial barriers (mucous membranes), cellular (phagocytes, dendritic cells, NK-cells) and humoral (chemokines, cytokines, complement) components, as well as antimicrobial proteins. The second and more specific line of defense is the acquired (adaptive) immune system – humoral (B-cells, antibodies) immunity and cellular (T-cells) immunity. However, epithelial cells play an important role in the immune response. These cells interact with the components of both innate immunity and acquired one. Antimicrobial proteins are one of the most ancient and primitive components of the immune system and they are very widely spread in nature. More than 800 antimicrobial proteins have been described and more than 100 of them have been found in the human body. The mechanism of these proteins is mainly connected with the violation of the bacterial membrane integrity. Nevertheless, some proteins can inhibit protein and/or DNA synthesis. The most common protein in the urine is uromodulin (Tamm–Horsfall protein), synthesized in the thick ascending section of the Henle loop. Uromodulin does not have direct antimicrobial activity, but it is involved in the pathogenesis of many inflammatory kidney diseases. In addition, uromodulin acting through the TLR4 signaling pathway pro-

*Крутиков Е.С. 295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Тел.: (3652)554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

*Krutikov E.S. 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Blvd. Lenin, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky. Phone: (3652) 554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

notes the maturation of dendritic cells, thereby further activating innate and acquired immunity. Currently, the role of antimicrobial proteins and dendritic cells in the pathogenesis of the infectious process is being actively studied. It will probably have a significant practical value. Thus, the development of urinary tract infections is the process of competing for the interaction of the uropathogenic and the macroorganism. The treatment of these diseases (especially chronic) should not be limited to the use of antibacterial drugs. An important component of the pathogen eradication is to increase the activity of its own protective mechanisms.

Keywords: urinary tract infections, pyelonephritis, immunity, antimicrobial proteins, TLR-signaling pathway, dendritic cells.

Для цитирования: Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). *Нефрология* 2020;24(5):9-17. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17

For citation: Krutikov E.S., Zhitova V.A. Factors of immune protection in the pathogenesis of urinary infections (literature review). *Nephrology* 2020; 24(5):9-17 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-9-17

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний во всех возрастных группах. Ежегодно в России диагностируется до 1,3 млн случаев острого пиелонефрита, а треть взрослого населения отмечают минимум один эпизод острого цистита в течение жизни [1, 2].

Согласно данным, полученным в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП «ДАРМИС» (2011), чаще возбудителями ИМП являются представители семейства Enterobacteriaceae (83,5%), из которых основным возбудителем является *Escherichia coli* (65,0%). Реже пиелонефрит вызывают *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus* spp., а также *Enterococci*. Структура возбудителей нозокомиального пиелонефрита существенно сложнее: доля грамотрицательных микробов, в том числе *E.coli*, снижается, чаще выделяются грамположительные кокки – *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др. [3, 4].

Факторами риска развития и рецидивирования ИМП являются: женский пол (особенно женщины, ведущие активную половую жизнь, беременные); пожилой возраст; очаговые инфекции; эпизоды инфекции мочевых путей в анамнезе; нарушения пассажа мочи (рН, вследствие МКБ, везикоуретрального рефлюкса); катетеризация мочевого пузыря; наличие диабетической нейропатии и нефроангиопатии; трансплантация почки [5].

Факторы патогенности возбудителей ИМП

За последнее десятилетие наши представления о патогенезе ИМП значительно расширились [6, 7]. В подавляющем большинстве случаев инфицирование происходит путем ретроградного восхождения бактерий. Так, например, уропатогенная *E. coli* (UPEC), обитающая в кишечнике или на наружных половых органах, распространяется

по промежности, поднимается по уретре и попадает в мочевой пузырь [8].

Важнейшим фактором вирулентности UPEC и других представителей рода Enterobacteriaceae следует считать их способность к адгезии на уротелии с помощью ворсинок 1-го типа (pili); Р-ворсинок (pap); S-ворсинок (sfa); афимбриального адгезина 1 (afa1); антигенов полисахаридной капсулы микробов (таблица).

Адгезия бактерий позволяет противостоять им току мочи, скапливаться на поверхности слизистой оболочки мочевых путей и проникать в их ткани. Прикрепление бактерий к слизистой оболочке способствует ее колонизации и инвазии, формированию биопленок и повреждению клеток организма [9].

Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем меньшая вирулентность бактерий способна привести к развитию ИМП.

Для появления воспаления UPEC с помощью pili прикрепляется к зонтичным клеткам, располагающимся на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря. После интернализации вокруг UPEC формируется цитозольная ниша, где из одной бактерии разовьются 10^4 – 10^5 микроорганизмов, объединенных во внутриклеточное бактериальное сообщество (*intracellular bacterial communities – IBC*) [10]. Его особенностью является наличие высокоорганизованной полисахаридной матрицы, напоминающей биопленку. По мере созревания интрацеллюлярного бактериального сообщества оно поглощает ядро хозяина, а также выталкивает на поверхность эпителиальной клетки специальные нити, которые способствуют заражению новых клеток с формированием дополнительных внутриклеточных сообществ (рис. 1).

Чтобы ограничить распространение бактерий, макроорганизм слущивает инфицированные клетки эпителия. Однако после эксфолиации UPEC может внедриться уже в подлежащий базальный

Таблица / Table

Факторы патогенности бактерий, вызывающих ИМП
UTI Pathogenicity Factors

Уропатоген	Факторы адгезии	Токсины	Иммунная инвазия	Захват железа	Другие
UPEC	F1C-pili P-pili S-pili Type 1 pili Dr Adhesins	HlyA CNF1	HlyA Capsular antigens CNF1 Yersiniabactin	Aerobactin Enterobactin Salmochelin Yersiniabactin	Antigen 43 Flagella
Klebsiella pneumoniae	Type 1 pili Type 3 pili	---	Capsule	Aerobactin Enterobactin	---
Proteus Mirabilis	MR/P pili NAFs PMFs AipA, TaaP adhesion	Haemolysins (HpmA, HlyA) Pta	Capsule ZapA	Proteobactin Yersiniabactin-related	Flagella Urease
Pseudomonas aeruginosa	Extracellular DNA Exopolysaccharides (alginate, PEL, PSL)	---	Capsule Elastase ExoS Phospholipase Rhamnolipids	Pyochelin Pyoverdine	Quorum sensing
Enterococcus faecalis	Ebp pili Ace adhesion Esp adhesion	---	Epa	---	---

Примечание. HlyA – гемолизин A; CNF1 – цитотоксический некротизирующий фактор 1; MR/P pili – маннозоустойчивые протей-подобные пили; NAFs – неагглютинирующие фимбрии; PMFs – фимбрии протей мирабилис; AipA – адгезия и инвазия, опосредованная автотранспортером Proteus; TaaP – тримерный аутоагглютинационный автотранспортер Proteus; HpmA – N-(2-гидроксипропил) метакриламид; Pta – токсичный агглютинин протей; ZapA – IgA-протеаза; PEL – пектат-лиаза; PSL – locus синтеза полисахаридов; ExoS – экзоэнзим S; Ebp pili – эндокардит- и биопленка-связанные пили; Epa – энтерококковый полисахаридный антиген.

HlyA – hemolysin A; CNF1 – cytotoxic necrotising factor 1; MR/P pili – mannose-resistant/Proteus-like pili; NAFs – non-agglutinating fimbriae; PMFs – Proteus mirabilis fimbriae; AipA – adhesion and invasion mediated by Proteus autotransporter; TaaP – trimeric autoagglutination autotransporter of Proteus; HpmA – N-(2-hydroxy-propyl) methacrylamide; Pta – proteus toxic agglutinin; ZapA – IgA protease; PEL – pectate lyase; PSL – polysaccharide synthesis locus; ExoS – exoenzyme S; Ebp pili – endocarditis- and biofilm-associated pili; Epa – enterococcal polysaccharide antigen.

уротелий и сформировать там спящий внутриклеточный резервуар (*quiescent intracellular reservoir – QIR*). Даже при отсутствии бактериальной репликации этот резервуар может существовать в течение нескольких недель или месяцев и быть недосягаемым для иммунной системы человека или антибиотиков [11].

Восходящим путем бактерии могут попасть в почку. Здесь наибольшая концентрация UPEC отмечается в просвете собирательных трубочек, стенки которых выстланы главными, α - и β -вставочными клетками.

Вставочные клетки принимают участие в кислотно-щелочном равновесии, тогда как главные транспортируют воду и ионы натрия. В процессе миграции UPEC преимущественно связываются с богатыми митохондриями α -вставочными клетками.

Используя энергетический потенциал α -клеток, бактерии быстро перемещаются в почечный интерстиций. Однако для этого UPEC должны быть подвижными: разновидности UPEC без флагеллина и белков, способствующих передвижению бактерий, не могут вызывать пиелонефрит.

Для адгезии на клетках почечного эпите-

лия UPEC экспрессируют на своей поверхности P-ворсинки (или P-фимбрии) и pili 1-го типа, которые связываются с гликофинголипидами и маннозильрованными гликопротеинами на мембране клеток. Перемещение бактерий в глубину тканей осуществляется двумя механизмами: парами и трансцеллюлярно.

Разновидности UPEC, обладающие фактором патогенности HlyA и sat (кодирующими гемолизин и секреторный вакуолизирующий цитотоксин соответственно), активируют каспазу-3. Это приводит к апоптозу клеток почечного эпителия, нарушению плотных межклеточных контактов и дальнейшей парацеллюлярной миграции бактерий.

Разновидности UPEC, не имеющие HlyA и sat, ремоделируют актиновый цитоскелет и транслоцируются через клетку через липидные каналы в Toll-подобных рецепторах-4 (TLR-4).

Иммунная защита организма при ИМП

При попадании возбудителя в мочевыводящие пути (МВП) активируются врожденный и приобретенный иммунитет. Врожденный иммунитет немедленно реагирует на наличие возбудителя, но обеспечивает менее специфичную защиту. В его

состав входят эпителиальные барьеры (слизистые), клеточные (фагоциты, дендритные клетки, NK-клетки) и гуморальные (хемокины, цитокины, комплемент) компоненты, а также антимикробные пептиды.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет – медленнее действующая система, однако ответом на развивающуюся инфекцию служит более специфическая и эффективная защита с формированием иммунологической памяти. Как и врожденный иммунитет, приобретенный иммунный ответ включает в себя гуморальный (В-клетки, антитела) и клеточный (Т-клетки) иммунитет.

Но не только иммунные клетки вовлечены в борьбу с уропатогенами. Эпителиоциты оказывают существенное влияние на работу врожденного иммунитета как механический и физиологический барьер: влияют на pH мочи, производят секреторный IgA и уромулин (белок Тамма–Хорсфалла), секретируют защитные антимикробные протеины, цитокины и хемокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО, интерферон- γ , G-CSF, GM-CSF и др.), обеспечивающие взаимодействие с иммунными клетками.

При инициации неспецифических защитных реакций в ответ на развитие ИМП активизируется синтез ряда провоспалительных молекул: цитокины ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17; уромулин и липокалин-2 и др., имеющие множественные иммунологические эффекты. Кроме того, образуются хемотаксические молекулы гранулоцитов, такие как цитокин IL-8 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), которые активируют клеточный иммунный ответ [12, 13].

Система комплемента

Активное участие в модуляции иммунного ответа играет и система комплемента. Являясь, как и интерфероны, неспецифической защитой от ИМП, комплемент срабатывает сразу же после появления уропатогена. Его активаторами могут быть бактериальные полисахариды и ЛПС, вирусные частицы и пр. При инициации инфекционного процесса система комплемента может запускаться всеми способами: классическим, альтернативным или лектиновым (маннозным) путями.

Дополнительно активировать систему комплемента могут уромулин (посредством связывания с Iq-фрагментом) и ИЛ-6, который также стимулирует массивную продукцию других белков острой фазы.

Однако высокая степень активности иммунных реакций не только способствует эрадикации возбудителя и снижает риск хронизации инфекции,

но и активирует профибротические процессы в почках. Массивная лейкоцитарная инфильтрация почек стимулирует миграцию в очаг воспаления моноцитов субпопуляции Ly6Chi, усиливающих воспаление, и макрофагов. Ly6Chi моноциты также способны повышать экспрессию внутрипочечных генов, кодирующих провоспалительные и профиброгенные факторы [14, 15].

Приобретенный иммунитет при ИМП

Значительную часть патогенов инактивируют именно врожденные механизмы иммунитета, не доводя процесс до развития иммунного ответа с участием лимфоцитов. Но если уропатогены прорывают этот комплекс барьеров, то включается вторая линия защиты, также имеющая гуморальные и клеточные механизмы. Развитие иммунного ответа в почках с участием и Т-, и В-клеток не имеет существенных отличий в сравнении с процессами в других органах.

Что касается антителообразования при пиелонефрите, то в первые дни заболевания регистрируются снижение уровня IgG, повышение титров IgM и IgA. В среднем через 14 дней отмечается конверсия титров иммуноглобулинов: концентрация IgG повышается, а IgA и IgM (несколько позже) падает [16, 17].

Иммунная защита при хроническом пиелонефрите

У пациентов с первичным хроническим пиелонефритом (ХП) выявляется нарушение иммунологической реактивности организма, которое является ведущим фактором развития болезни и связано с предшествующей иммунологической недостаточностью. Развитие вторичного ХП обусловлено органическими нарушениями уродинамики, но состояние иммунитета при этом может оказывать влияние как на результаты лечения, так и на характер течения и прогноз болезни [18].

У больных с хроническим пиелонефритом отмечается:

- снижение общего числа лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного коэффициента (указывающее на угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов);
- увеличение количества Т-киллеров, В-лимфоцитов – изменение соотношения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения количества Т-хелперов;
- возрастание уровня иммуноглобулинов классов А (более выражено при первичном ХП), М, G;
- снижение фагоцитарной активности нейтрофилов;

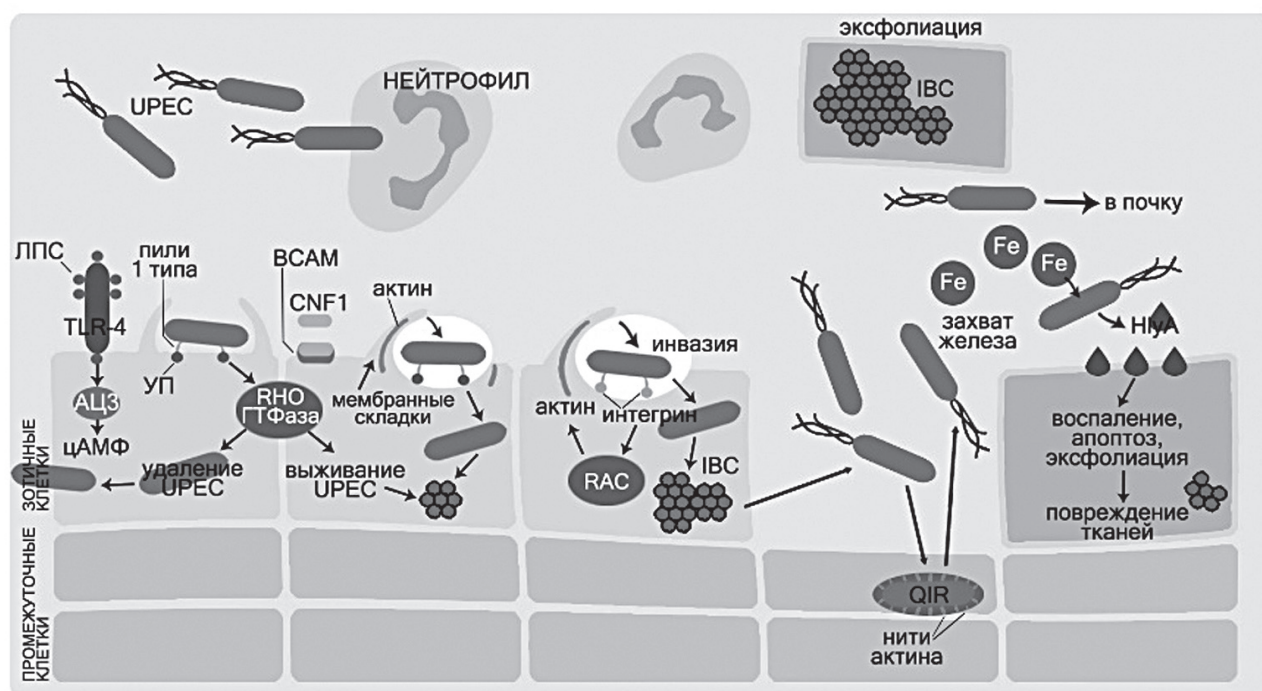


Рисунок 1. Процесс инвазии UPEC в эпителий мочевыводящих путей (МВП).

ЛПС – липополисахарид; АЦ3 – аденилатциклаза типа 3; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; УП – уроплакин; RHOГТФаза – Ras-homologous гуанозинтрифосфатаза; RAC – Ras-related C3 botulinumtoxin substrate; BCAM – молекула адгезии базальных клеток; CNF1 – некротизирующий фактор 1; IBC – внутриклеточное бактериальное сообщество; QIR – спящий внутриклеточный резервуар; HlyA – гемолизин А.

Figure 1. The UPEC invasion process in the urinary tract epithelium.

ЛПС – LPS, lipopolysaccharide; АЦ3 – AC3, adenylate cyclase 3; цАМФ – cAMP, cyclic adenosine monophosphate; УП – uroplakin; RHOГТФаза – RHO GTPase, Ras-homologous guanosine triphosphatase; RAC – Ras-related C3 botulinumtoxin substrate; BCAM – basal cell adhesion molecule; CNF1 – cytotoxic necrotising factor 1; IBC – intracellular bacterial communities; QIR – quiescent intracellular reservoir; HlyA – hemolysin A.

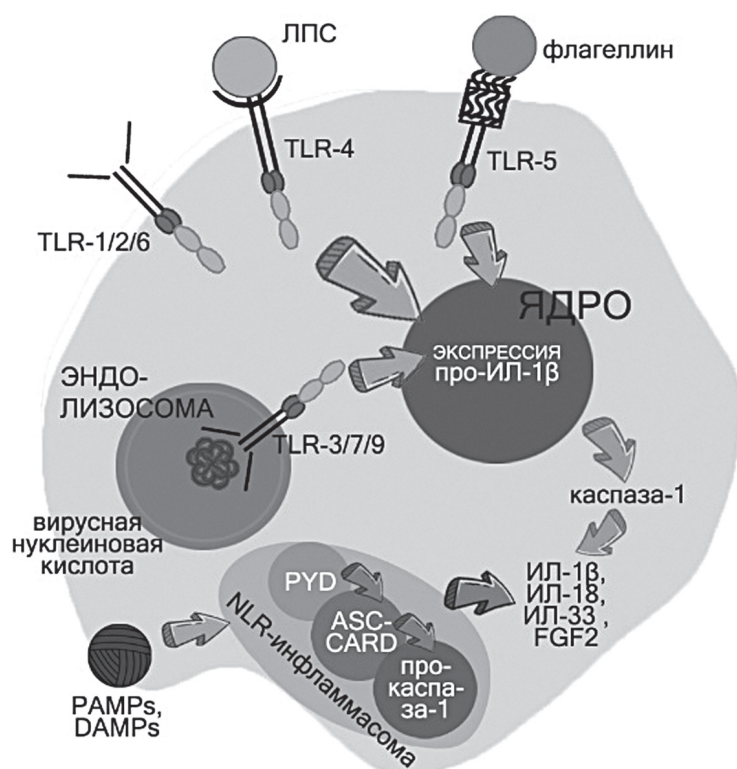


Рисунок 2. Взаимодействие уропатогена и хозяина через TLR-сигнальный путь.

ЛПС – липополисахарид; PAMPs – патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул; DAMPs – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями; NLR – NOD-подобный рецептор; PYD – пириновый домен адапторного белка; ASC-CARD – активирующий и усиливающий (CARD) домен адапторного белка.

Figure 2. The interaction of uropathogen and the host via the TLR-signaling pathway.

ЛПС – LPS, lipopolysaccharide; PAMPs – pathogen-associated molecular pattern molecules; DAMPs – damage-associated molecular pattern molecules; NLR – NOD-like receptor; PYD – PYRIN domain; ASC-CARD – apoptosis-associated speck-like protein containing caspase activation and recruitment domains.

- увеличение ФНО- α , ИЛ-4, IFN- γ , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-8 в сыворотке крови;
- увеличение числа ЦИК (одновременно свидетельствующее о тяжести заболевания).

При ХП имеет место ослабление клеточного адаптивного иммунитета, с одной стороны, и напряженность гуморального иммунитета – с другой. Выраженность и стойкость данных иммунологических изменений коррелирует с длительностью болезни.

Иммунодефицит не только создает благоприятный фон для развития болезни, но и потенцирует действие других патогенных факторов. Персистенция микроорганизмов и связанное с этим пролонгированное антигенное воздействие приводят к истощению резервных возможностей иммунной системы.

TLR-сигнальный путь

В случае, если бактерии преодолевают первую линию обороны и начинают инвазию в эпителий, активируются TLR-рецепторы (Toll-LikeReceptor) – важнейшие рецепторы врожденного иммунного ответа. При этом расположенные на клеточной стенке UPEC pili 1, фимбрии, флагеллин, липополисахариды связываются с TLR-4 и TLR-5, находящимися на поверхности эпителиоцитов МВП [19].

В результате происходит ингибирование эндцитоза и активация апоптоза. Посредством активации TLR-пути также изменяется продукция ИЛ-6, ИЛ-8. Повышение их концентрации стимулирует миграцию нейтрофилов и дендритных клеток, активирует Т-звено и запускает выработку антител (рис. 2).

Исследования последнего десятилетия указывают, что у пациентов с ИПМ чаще выявляется полиморфизм TLR-4 Thr399Ile, а также снижение экспрессии TLR-4 на поверхности лейкоцитов в сравнении со здоровыми. Наличие данных маркеров у пациента может свидетельствовать о более высоком риске развития ИПМ и бессимптомной бактериурии. Данная предрасположенность связана с низким уровнем продукции ИЛ, а следовательно, и с недостаточной активацией нейтрофилов.

Бактериальный флагеллин, необходимый для восхождения инфекции по МВП, активирует TLR-5. В исследованиях установлено, что снижение активности TLR-5 приводит к увеличению колонизации UPEC и снижению выраженности иммунного ответа [20].

Как TLR-4-зависимый, так и -независимый путь

индуцируют продукцию антимикробных протеинов, миграцию лейкоцитов и синтез антител.

Антимикробные протеины

Антимикробные протеины (АМП) являются одними из самых древних и примитивных компонентов иммунной системы и, возможно, наиболее широко встречаются в природе. Эти молекулы первоначально были выделены у растений, насекомых и амфибий. Но они продолжают играть важную роль и в иммунном ответе человека.

В настоящее время описано более 800 АМП, из которых 100 найдено в организме человека. Обычно эти пептиды содержат не более 100 аминокислот [21].

В почках основными клетками, синтезирующими АМП, являются вставочные клетки собирательных канальцев. Механизм работы данных белков заключается, главным образом, в нарушении целостности бактериальной мембраны. Но некоторые белки могут ингибировать синтез белка и/или ДНК [22, 23].

Дефензины – наиболее изученное семейство АМП. Они обладают широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и простейших.

Дефензины участвуют в клеточном иммунитете, действуя как хемоаттрактанты для дендритных клеток. Первоначально они синтезируются как пре-про-протеины и проходят ряд превращений, чтобы стать зрелыми, биологически активными пептидами.

В организме человека дефензины бывают двух семейств: α -дефензины (человеческие нейтрофильные пептиды) и β -дефензины (экспрессируемые эпителиальными клетками). Уровень α -дефензинов в моче повышается при развитии пиелонефрита, при этом у пациентов с гломерулонефритом данных изменений не отмечается [24]. Существует прямая корреляционная связь между уровнем дефензинов и концентрацией ИЛ-8 и лейкоцитов в моче.

Рекомбинатный дефензин HD-5 обладает бактерицидной активностью против уropатогенных бактерий, в том числе синегнойной палочки, клеbsиелл, эпидермального стафилококка, энтерококка и UPEC [25]. β -дефензины имеют сходный механизм действия, однако их защитная роль больше выражена на уровне эпителия мочевого пузыря.

Человеческий LL-37 (также известный как кателицидин антимикробный пептид, CAMP) – ам-

фипатический (молекула которого имеет гидрофильную и гидрофобную части одновременно) АМП, экспрессируемый эпителиальными клетками, миелоидными клетками костного мозга и циркулирующими нейтрофилами.

Кателицидин обладает антимикробной активностью в отношении вирусов, грамположительных и грамотрицательных бактерий; предотвращает образование биопленки UPEC путем подавления полимеризации CsgA – основной субъединицы фимбрий. Наличие завитков фимбрий повышает сопротивляемость UPEC к LL-37 [26].

Кроме антимикробной активности, LL-37 действует как хемоаттрактант для нейтрофилов и тканевых моноцитов, способствуя фагоцитозу.

Суперсемейство рибонуклеазы 7 – еще одна группа активно изучающихся АМП. Среди четырех линий надсемейства рибонуклеазы наибольшей противомикробной активностью обладают рибонуклеаза 6 и 7. Они проявляют мощную антимикробную активность как против грамположительных, так и грамотрицательных уропатогенов [27].

Рибонуклеаза 7 способна разрушать бактериальные мембраны. Ее высоко катионный заряд облегчает связывание с отрицательно заряженной микробной клеточной стенкой. При ИМП мочевого уровня рибонуклеазы 7 увеличивался примерно в два раза. А введение нейтрализующих рибонуклеазу 7 антител приводило к значительному увеличению роста бактерий в моче [28, 29].

Самый распространенный белок в моче – уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла, ТНР), синтезируемый в толстом восходящем отделе петли Генле, не обладает прямой антимикробной активностью, но защищает уротелий посредством связывания с фимбриями-1 UPEC и ограничения адгезии бактерий к уроплакину 1А, локализованному на почечном эпителии.

Уромодулин задействован в патогенезе многих воспалительных заболеваний почек, включая интерстициальный нефрит, нефролитиаз и пиелонефрит, а его функция зависит от условий, в которых он синтезируется. В почечной паренхиме уромодулин может ограничивать повреждение канальцев, подавляя нейтрофильную инфильтрацию. Он также подавляет гранулопозз посредством ингибирования почечной продукции ИЛ-17 и ИЛ-23. При наличии повреждения интерстиция уромодулин может активировать почечные дендритные клетки и стимулировать выработку ИЛ-1 β и ИЛ-18, таким образом повышая активность воспалительного процесса в почках [30].

Кроме того, уромодулин способствует созреванию дендритных клеток, действуя через TLR-4-сигнальный путь, тем самым дополнительно активирует врожденный и приобретенный иммунитет [31].

Металл-связывающие АМП

Некоторые АМП оказывают бактериостатическое действие путем секвестрирования металла, что свидетельствует об эволюционной борьбе между хозяином и патогеном для приобретения важного микронутриента.

Гены, которые кодируют факторы патогенности UPEC, включают также и гены, шифрующие захватчиков и транспортеров, необходимых для микробного роста металлов – цинк, никель и железо.

В мочу секретируются такие АПМ, как гепсидин, лактоферрин, липокалин и кальпротектин, которые ограничивают доступность микроэлементов для бактерий.

Гепсидин (гепцидин) – АМП, который не только обладает бактериостатическим свойством в отношении многих возбудителей, но и способен снижать рН мочи, тем самым дополнительно защищая МВП.

В последние годы проведено много исследований по изучению антимикробного потенциала гепсидина. Его синтез в почках активируется под действием ИЛ-6, а также в печени – в ответ на липополисахариды бактерий через активин В и Smad1/5/8-сигнальные пути; в макрофагах – через TLR-4-сигнальный путь [32].

Экспрессия гепсидина выявляется в различных эпителиальных барьерах, которые часто сталкиваются с патогенной инфекцией, в том числе и в дистальных отделах нефрона. Также интересно: UPEC способна подавлять местный синтез гепсидина и снижать эффективность защиты от развития ИМП.

Аналогично гепсидину лактоферрин и липокалин также противодействуют размножению UPEC посредством хелатирования железа. Так, лактоферрин ингибирует бактериальный рост как путем связывания свободного железа, так и опосредованно через эффекты лактоферрицина – бактерицидного белка, производного протеолиза лактоферрина. Лактоферрин секретируется в дистальных собирательных канальцах, и его содержание в моче в норме составляет 14–145 нг/мл.

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL, липокалин 2 – LCN2) является компонентом острой фазы воспалительного отве-

та и обладает широким спектром биологических функций. Его основные функции в патогенезе ИМП: стимулирование пролиферации поврежденных клеток (в особенности эпителиальных) и ограничение бактериального роста за счет связывания бактериальных сидерофоров, нагруженных катионами железа.

Дендритные клетки

Одними из первых среди клеток иммунной системы на инвазию уропатогена отвечают дендритные клетки (ДК). Они являются самыми многочисленными иммунными клетками в здоровой почке и отвечают за презентацию антигенов Т-клеткам, регулируют активность иммунного ответа и дифференцировку лимфоцитов.

ДК формируют сложную сеть в тубулоинтерстиции. После обнаружения антигена с помощью TLR и других рецепторов ДК поглощают его путем пино- и фагоцитоза, процессируют и представляют на своей поверхности в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости – МНС I или МНС II классов. В зависимости от субпопуляции ДК могут мигрировать в регионарные лимфатические узлы и стимулировать пролиферацию и дифференцировку антиген-специфических Т-лимфоцитов (миелоидные ДК) или секретировать в больших количествах интерфероны α и β , TGF- β , ИЛ-4 и ИЛ-10 (плазмацитоидные ДК) [33, 34].

Посредством синтеза хемокинов ДК быстро запускают иммунный ответ, в том числе и CXCL2 (*CXC motif ligand 2*) или MIP2- α (*macrophage inflammatory protein 2- α*), которые стимулируют миграцию нейтрофилов. И уже через 6 ч после инвазии в почке регистрируются увеличение количества нейтрофилов и активный фагоцитоз ими бактерий.

Кроме приобретенного иммунитета, ДК участвуют в обеспечении врожденных реакций защиты. В ответ на появление антигена ДК опосредованно стимулируют выработку ИЛ-17 и ИЛ-23, которые активируют синтез АМП эпителиальными клетками [35, 36].

Заключение

Таким образом, развитие ИМП является процессом конкурирующего взаимодействия уропатогена, обладающего факторами патогенности, с одной стороны, и макроорганизма, имеющего специфические и неспецифические факторы защиты – с другой. Эрадикация возбудителя и нормализация клинико-лабораторных показателей на

длительный период времени невозможна без нормализации иммунного статуса организма и восстановления защитной функции эпителиального барьера.

За последние годы изучено много новых механизмов защиты организма от возбудителей ИМП. Но они остаются областью перспективных исследований и клинических возможностей. Поскольку уропатогены не обладают постоянной устойчивостью к АМП, разработка методов терапевтического использования АМП является весьма перспективной. Поэтому необходимо продолжать разработку и внедрение способов стимулирования местных защитных механизмов, в том числе с целью повышения эффективности антимикробной терапии. Полученные знания об иммунной защите мочевыводящих путей могут быть применены как к лечению инфекционных заболеваний других локализаций, так и к различным группам пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Вялкова АА, Гриценко ВА. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. *Нефрология* 2018;22(3):72–87. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87>
2. Vyalkova AA, Gritsenko VA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of renal disease in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2018;22(3):72–87 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87>
3. Waller TA, Pantin SAL, Yenior AL et al. Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. *Prim Care* 2018;45(3):455–466. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.005
4. Tofte N, Nielsen ACY, Trøstrup H et al. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions – biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment. *APMIS* 2017;125(4):385–391. doi: 10.1111/apm.12685
5. Перепанова ТС, Козлов РС, Руднов ВА, Синякова ЛА. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации*. М., 2015; 72
6. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines*. М., 2015; 72 (In Russ.)
7. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:81–90. doi: 10.1586/14787210.2015.986097
8. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):99. doi: 10.1186/s12884-018-1732-2
9. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta* 2017;471:286–291. doi: 10.1016/j.ccca.2017.06.003
10. Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ et al. The emerging threat of multidrug-resistant gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol* 2015;12:570–584. doi: 10.1038/nrurol.2015.199
11. Justice SS, Harrison A, Becknell B, Mason KM. Bacterial differentiation, development, and disease: mechanisms for survival. *FEMS Microbiol Lett* 2014;360:1–8. doi: 10.1111/1574-6968.12602
12. Forsyth VS, Armbruster CE, Smith SN et al. Rapid growth

of uropathogenic *Escherichia coli* during human urinary tract infection. *mBio* 2018;9(2):e00186–18. doi: 10.1128/mBio.00186-18

11. Robino L, Scavone P, Araujo L et al. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis* 2014;59:e158–e164. doi: 10.1093/cid/ciu634

12. Hayes BW, Abraham SN. Innate immune responses to bladder infection. *Microbiol Spectr* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016

13. Sim JH, Yim HE, Choi BM et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatric Research* 2015;78:48–55. doi: 10.1038/pr.2015.59

14. Choudhry N, Li K, Zhang T, Wu K et al. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis. *Kidney International* 2016;90:540–554. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.023

15. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432

16. Godaly G, Ambite I, Puthia M et al. Urinary tract infection molecular mechanisms and clinical translation. *Pathogens* 2016;5(1):24. doi: 10.3390/pathogens5010024

17. Patras KA, Ha AD, Roohofada E et al. Augmentation of urinary lactoferrin enhances host innate immune clearance of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2000;68:5816–5823

18. Luthje P, Brauner H, Ramos NL et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med* 2013;5:190ra80. doi: 10.1126/scitranslmed.3005574

19. Bens M, Vimont S, Ben Mkaddem S et al. Flagellin/TLR5 signalling activates renal collecting duct cells and facilitates invasion and cellular translocation of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2014;16:1503–1517. doi: 10.1111/cmi.12306

20. Behzadi E, Behzadi P. The role of Toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs). *Cent European J Urol* 2016;69(4):404–410. doi: 10.5173/ceju.2016.871

21. Schwab S, Jobin K, Kurts C. Urinary tract infection: recent insight into the evolutionary arms race between uropathogenic *Escherichia coli* and our immune system. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(12):1977–1983. doi: 10.1093/ndt/gfx022

22. Walch M, Dotiwala F, Mulik S et al. Cytotoxic cells kill intracellular bacteria through granulysin-mediated delivery of granzymes. *Cell* 2014;157:1309–1323. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.062

23. Kudryashova E, Quintyn R, Seveau S et al. Human defensins facilitate local unfolding of thermodynamically unstable regions of bacterial protein toxins. *Immunity* 2014;41:709–721. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.018

24. Becknell B, Schwaderer A, Hains DS, Spencer JD. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(11):642–655. doi: 10.1038/nrneph.2015.105

25. Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P et al. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human β -defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. *Infect Immun* 2014;82(4):1572–1578. doi: 10.1128/IAI.01393-13

26. Neumann A, Berends ET, Nerlich A et al. The antimicrobial peptide LL-37 facilitates the formation of neutrophil extracellular traps. *Biochem J* 2014;464:3–11. doi: 10.1042/BJ20140778

27. Wang H, Schwaderer AL, Kline J et al. Contribution of structural domains to the activity of ribonuclease 7 against uropathogenic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:766–774. doi: 10.1128/AAC.01378-12

28. Spencer JD, Schwaderer AL, Wang H et al. Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract. *Kidney Int* 2013;83:615–625. doi: 10.1038/ki.2012.410

29. Becknell B, Ching C, Spencer JD. The Responses of the Ribonuclease A Superfamily to Urinary Tract Infection. *Front Immunol* 2019;10:2786. doi: 10.3389/fimmu.2019.02786

30. Паскалев ДН, Галунска БТ, Петкова-Валькова Д. Белок Тамма–Хорсфалла: личности, представленные эпонимом. *Нефрология* 2019;23(2):117–119. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119>

Paskalev DN, Galunska BT, Petkova-Valkova D. Tamm Horsfall protein: the men behind the eponym. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):117–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119>

31. Coady A, Ramos AR, Olson J. Tamm-Horsfall protein protects the urinary tract against *Candida albicans*. *Infect Immun* 2018;86(12):e00451–18. doi: 10.1128/IAI.00451-18

32. Houamel D, Ducrot N, Lefebvre T et al. Hcpidin as a Major Component of Renal Antibacterial Defenses against Uropathogenic *Escherichia coli* JASN 2016;27(3):835–846. doi: 10.1681/asn.2014101035

33. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2016;16:135–148. doi: 10.1038/nri.2015.17

34. Joffre OP, Segura E, Savina A, Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2012;12(8):557–569. doi: 10.1038/nri3254

35. Bol KF, Schreiber G, Gerritsen WR et al. Dendritic Cell-Based Immunotherapy: State of the Art and Beyond. *Clin Cancer Res* 2016;22:1897–1906. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1399

36. Kathirvel S, Mani M, Gopi Krishnan GKG et al. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* isolates from urinary tract infection and interaction between *Enterococcus faecalis* encountered dendritic and natural killer cells. *Microb Pathog* 2020;140:103944. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103944

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

Сведения об авторах:

Проф. Крутиков Евгений Сергеевич, д-р мед. наук
295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Тел.: (3652)554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-5754-4418

Житова Виктория Андреевна

297501, Россия, Республика Крым, Симферопольский р-н, пгт Молодежное, ул. Вишневая, д. 3. Тел.: (978)835-00-18; e-mail: viki.jitowa@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1772-6399

About the authors:

Prof. Evgeniy S. Krutikov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 295006, Russia, Crimea, Simferopol, blvd. Lenin, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky. Phone: (3652)554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

Viktoriya A. Zhitova

Affiliations: 297501, Russia, Crimea, Simferopol district, Molodezhnoye, st. Vishnevaya 3. Phone: (978)835-00-18; e-mail: viki.jitowa@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1772-6399

Поступила в редакцию: 04.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 04.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева, 2020
УДК 616.61-036.12-06 : 616.1 : 616.71-003.84]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28

Ф.У. Дзгоева^{1}, О.В. Ремизов², В.Г. Голоева^{1,2}, З.Р. Икоева^{1,2}*

ОБНОВЛЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

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

РЕФЕРАТ

При хронической болезни почек (ХБП) прогрессирующее снижение функции приводит к нарушениям минерального обмена, которые обычно называют вторичным гиперпаратиреозом. Увеличение сывороточной концентрации паратиреоидного гормона связано со снижением уровня кальция и кальцитриола и/или повышением уровня фактора роста фибробластов-23 и неорганического фосфата в сыворотке. ХБП-обусловленное нарушение минерального и костного метаболизма связано с другими метаболическими нарушениями, такими как ацидоз, белково-энергетическая недостаточность, воспаление и накопление уремических токсинов. Это способствует кальцификации сосудов, которая является следствием дисбаланса между многочисленными ингибиторами и промоутерами минерализации мягких тканей. Сосудистая кальцификация является дегенеративным процессом, характеризующимся накоплением солей кальция и фосфата в стенке артерии. Это наблюдается почти во всех сосудистых областях и может развиваться в меди, интима или обоих сосудистых слоях артерий. Кальцификация интимы обычно происходит вследствие атеросклероза и может быть ответственна за коронарные ишемические события. И наоборот, кальцификация меди неэксклюзивна и преимущественно развивается вдоль эластических волокон. Как следствие, кальцификация меди увеличивает жесткость сосудов, скорость пульсовой волны аорты, систолическое и пульсовое артериальное давление, способствуя развитию гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о механизмах, которые приводят к развитию кальцификации сосудов в условиях ХБП. Обсуждается участие в процессах кальцификации таких факторов, как воспаление, конечные продукты гликирования, индоксилсульфат и другие. Определяются перспективные терапевтические цели, связанные с новым пониманием механизмов кардиоваскулярной кальцификации при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кальцификация сосудов, промоутеры и ингибиторы кальцификации, лечение

F.U. Dzgoeva¹, O.V. Remizov², V.G. Goloeva^{1,2}, Z.R. Ikoeva^{1,2}

UPDATED MECHANISMS OF CALCIFICATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AND ITS CORRECTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

ABSTRACT

In chronic kidney disease (CKD), progressive decline in kidney function leads to disorders of mineral metabolism, which are usually called secondary hyperparathyroidism. An increase in the serum concentration of the parathyroid hormone is associated with a decrease in the level of calcium and calcitriol and/or an increase in the level of fibroblast growth factor-23 and inorganic phosphate in serum. CKD-related disorders of mineral and bone metabolism are associated with other metabolic disorders, such as acidosis, protein-energy wasting, inflammation, and accumulation of uremic toxins. This contributes to vascular calcification, which is a consequence of an imbalance between numerous inhibitors and promoters of soft tissue mineralization. Vascular calcification is a degenerative process characterized by the accumulation of calcium and phosphate salts in the artery wall. This is observed in almost all vascular areas and can develop in the media, intima, or both vascular layers of the arteries. Calcification of the intima usually occurs due to atherosclerosis and may be responsible for coronary ischemic events. Conversely, media calcification is non-exclusive and predominantly develops along elastic fibers. As a result, media

*Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

*Dzgoeva F.U. 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

calcification increases vascular stiffness, aortic pulse wave velocity, systolic and pulse blood pressure, contributing to the development of left ventricular hypertrophy and heart failure. This review examines the current understanding of the mechanisms that lead to the development of vascular calcification in CKD. The participation of factors such as inflammation, age glycation end products, indoxyl sulfate, and others in calcification processes is discussed. Promising therapeutic goals associated with a new understanding of the mechanisms of cardiovascular calcification in CKD are identified.

Keywords: chronic kidney disease, vascular calcification, calcification promoters, and inhibitors, treatment

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек. *Нефрология* 2020;24(5):18-28. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28

For citation: Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Goloeva V.G., Ikoeva Z.R. Updated mechanisms of calcification of cardiovascular system and its correction in chronic kidney disease. *Nephrology* 2020;24(5):18-28 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-18-28

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистая кальцификация – дегенеративный процесс, связанный с накоплением солей кальция и фосфата в стенке артерии почти во всех сосудистых областях. Он может развиваться в меди, интима или затрагивать обе оболочки одновременно. Кальцификацию интимы считают следствием атеросклероза и важной причиной последующих коронарных ишемических повреждений. Кальцификация меди, наоборот, неокклюзивна и преимущественно развивается вдоль эластических волокон. В связи с этим увеличиваются жесткость сосудов, скорость пульсовой волны в аорте, систолическое и пульсовое артериальное давление, что способствует развитию гипертрофии и формированию сердечной недостаточности [1]. Сосудистая кальцификация – сложный процесс, включающий в себя не только осаждение минералов (т. е. минеральную стадию), но также является жестко регулируемым клеточно-опосредованным процессом, сходным с образованием кости (т. е. клеточной стадией). Несмотря на значительный в последнее время рост знаний о кальцификации сосудов, порядок появления и ход этих двух этапов и инициирующих их патогенетических явлений все еще подлежат обсуждению. Считают, что очень трудно, если не невозможно, определить их у пациентов с ХБП [2].

Наличие кальцификации сосудов в общей популяции можно предположить при традиционных Фремингемских факторах риска (семейный анамнез, мужской пол, артериальная гипертензия, курение табака, сахарный диабет, дислипидемия) у лиц старших возрастных групп. У пациентов с ХБП кальцификация сосудов является более распространенной и более тяжелой, чем в общей популяции. Это обусловлено сочетанием традиционных с несколькими нетрадиционными факторами риска. Последние включают ХБП-ассоциированное расстройство метаболизма костной ткани и минералов (ХБП-МКН), системное

воспаление, окислительный стресс и накопление уремических токсинов, что предрасполагает к повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2, 3]. Настоящий обзор преследует две цели. Во-первых, в нем будет представлен обзор знаний о различных механизмах развития кальцификации сосудов в условиях ХБП с акцентом на недавно выявленные процессы. Во-вторых, будут представлены результаты углубленного изучения появившихся в связи с этим потенциально новых терапевтических целей. Последствия изменений паратиреоидного гормона (ПТГ) и статуса витамина D неоднократно обсуждались на страницах журнала «Нефрология» [4–6], поэтому эти важные факторы здесь подробно рассмотрены не будут.

Уремический синдром и сосудистая кальцификация

В физиологических условиях кровеносные сосуды защищены от высоких концентраций сывороточного кальция (Ca) и фосфата (P) рядом активных ингибиторов кальцификации. Было показано, что пирофосфат, матричный белок Gla (MGP) и фетуин-А предотвращают превращение растворимых аморфных комплексов фосфата кальция (Ca/P) в стабильные кристаллы *гидроксиапатита*. В популяции пациентов с ХБП снижение уровней активных ингибиторов и одновременное увеличение уровней активных индукторов кальцификации обуславливает чрезвычайно высокую распространенность кальцификации интимы и меди сосудов [2, 7]. Нарушения минерального обмена являются основными причинами кальцификации сосудов у данных пациентов. В частности, повышенные уровни Ca и P у пациентов с ХБП могут непосредственно способствовать кальцификации сосудов [8]. Кроме того, хроническое воспаление даже слабой степени, недоедание и постепенное накопление растворимых в моче и невыведенных веществ, таких как конечные продукты с высоким уровнем гликирования

(advanced-glycation end products, AGE) или индоксилсульфат, способствуют развитию различных типов сосудистых повреждений, которые влияют на кальцификацию сосудов [9, 10].

Нарушения метаболизма кальция и фосфата

Хотя гиперфосфатемия считается основным фактором риска развития сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП, установлена не менее важная, ключевая роль повышения уровня кальция в сыворотке и произведения $\text{Ca} \times \text{P}$ [11]. Следует отметить, что кальцификация сосудов при ХБП обычно развивается до измеряемого увеличения сывороточного фосфата. Повышенные концентрации внеклеточного Са или Р индуцируют кальцификацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) независимо и синергетически. Внутри сосудистой стенки повышенные уровни Са и Р приводят к превращению КГМС в остеохондрогенные клетки, что характеризуется потерей сократительных маркеров КГМС и повышенной экспрессией стимулирующих кость генов, таких как *bmp2*, *runx2* и *tnfr*. Это явление связано с секрецией прокальцинирующего матрикса, богатого коллагеном I типа, и продуцированием металлопротеиназ матрикса 2 и 9, которые, как установлено, способствуют деградации эластина и последующему высвобождению пептидов эластина, крайне склонных к кальцификации. Данные условия прокальцификации также способствуют высвобождению полученных из КГМС везикул матрикса, а также апоптотических тел, активирующих образование **гидроксиапатита** – твердого нерастворимого кристаллического соединения Са и Р. Согласно последним исследованиям, свободная ДНК, присутствующая в «мертвой» артериальной ткани, также может представлять собой молекулярную платформу, способную инициировать осаждение Са/Р и образование кристаллов [12, 13]. Также было показано, что сверхэкспрессия тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ), которая способствует гидролизу пирогосфата (ингибитора кальцификации), предшествует отложению Са в аорте уремических животных. В этом же исследовании установили отклонения в экспрессии генов *bmp2* и *runx2*, заставившие предположить, что остеогенная трансформация КГМС не является первичным, а только вторичным событием, которое проявляется как следствие начального осаждения Са [1, 14]. В соответствии с данной гипотезой сообщалось, что повышенное количество нанокристаллов Са/Р, образующихся в ответ на высокие концентрации внеклеточного Са и неорганического фосфата

(Pi), напрямую способствует остеохондрогенному превращению КГМС и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов резидентными макрофагами и, тем самым, усиливает кальцификацию сосудов [15]. Данные нанокристаллы также могут подвергаться лизосомальной деградации с помощью КГМС, что приводит к высоким внутриклеточным уровням Са и, в конечном итоге, к гибели клеток [16]. Возникающий апоптоз также способствует кальцификации. Одно из последних исследований показало, что Pi может побуждать неполяризованные макрофаги к принятию фенотипа, очень похожего на фенотип альтернативно активированных макрофагов M2. Эти макрофаги проявляют противокальцифицирующее действие, опосредованное повышением доступности внеклеточного аденозинтрифосфата и пирогосфата (эндогенного ингибитора кальцификации), что предполагает существование компенсаторного механизма защиты тканей от вызванной гиперфосфатемией патологической кальцификации [17].

Аномальные уровни FGF-23 и α -Klotho

Дефицит α -Klotho и избыток FGF-23 связаны с различными осложнениями и неблагоприятными прогнозами у пациентов как с ХБП, так и среди населения в целом. α -Klotho – это мембраносвязанный белок, высокоэкспрессируемый в почках и околощитовидных железах, который может перерабатываться и высвобождаться в кровоток в виде растворимой формы. Хотя экспрессия α -Klotho в сосудистой стенке остается предметом дискуссий, в нескольких исследованиях изучалась возможность прямой защитной роли растворимого и связанного с мембраной α -Klotho против развития кальцификации сосудов [18]. Исследование *in vitro* показало, что воздействие растворимого α -Klotho на КГМС подавляло остеогенный переход КГМС, индуцированный высоким уровнем Pi, и последующую минерализацию. В другом исследовании было обнаружено, что «нокдаун» α -Klotho усиливает развитие кальцификации КГМС [19]. *In vivo* воздействие у млекопитающих на передачу сигналов рапамицином (последний регулирует рост клеток, пролиферацию клеток, выживание клеток, синтез белка) подавляло кальцификацию сосудов при ХБП через повышающую регуляцию синтеза мембраносвязанного α -Klotho [20]. В соответствии с этими наблюдениями было также обнаружено, что повышенная стимуляция мембраносвязанного α -Klotho в стенке сосуда в ответ на интермедины 1-53 ослабляет кальцификацию сосудов у крыс с ХБП. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что как растворимый, так

и мембранный α -Klotho являются потенциальными терапевтическими мишенями для лечения и профилактики кальцификации.

Было обнаружено, что при ХБП высокие уровни циркулирующего FGF-23 ассоциируются с атеросклерозом, кальцификацией сосудов и сердечно-сосудистой летальностью [21]. Однако вопрос о том, участвует ли FGF-23 непосредственно в кальцификации сосудов, остается открытым.

Воспаление

Экспериментальные данные, полученные на культуре клеток и в эксперименте на животных, указывают на причинно-следственную связь между воспалением и кальцификацией сосудов. In vitro фактор некроза опухоли- α (TNF- α) стимулирует P-индуцированную минерализацию КГМС и остеогенный переход, апоптоз, стрессовые нагрузки эндоплазматического ретикулума и поступление P в КГМС. TNF- α также снижает доступность пирофосфата (ингибитора кальцификации) и экспрессию α -Klotho в КГМС [22]. Аналогично было показано, что интерлейкин P (IL1P) играет ключевую роль в кальцификации КГМС, индуцированной P-глицерофосфатом, и способствует самой остеогенной трансформации и последующей кальцификации КГМС [23]. В условиях кальцификации нейтрализация IL-6 в культуре КГМС in vitro изменяла их RANKL-зависимую остеогенную трансформацию. Кроме того, системное воспаление оказывает влияние на выработку ряда биологически активных веществ, что способствует кальцификации сосудов. Так, провоспалительные цитокины, такие как IL-6, уменьшают печеночную выработку фетуина-A, агента, который, как установлено, предотвращает осаждение Ca-Pi путем временного образования растворимых частиц, содержащих фетуин-A, Ca и Pi, а цитокины суперсемейства TNF уменьшают почечную тканевую экспрессию противовоспалительного и фосфатурического α -Klotho. У пациентов с ХБП нередко хроническое системное воспаление даже слабой степени связано с повышенной распространенностью, тяжестью и прогрессированием кальцификации сосудов. Недавно K. Benz и соавт. [24] сообщили, что ранние стадии ХБП на самом деле уже связаны с локальной активацией провоспалительных и проостеогенных молекул в стенке сосудов и кальцификацией меди аорты. Следует отметить, что у пациентов с кальцификацией интимы и меди аорты, находящихся на гемодиализе, уровень сывороточного IL-6 повышается и является предиктором смерти [25]. Однако среди многочисленных недавних клинических испыта-

ний, направленных на подавление вредных эффектов провоспалительных цитокинов, не проводилось каких-либо исследований, связанных с воздействием на воспаление для снижения кальцификации сосудов при ХБП.

Последующий анализ пациентов с ХБП, получающих биопрепараты, направленные на подавление воспаления, может дать представление о его роли в клиническом развитии сердечно-сосудистой кальцификации. В этом контексте изоформа рецептора FGFR4 (FGFR4) может быть многообещающей мишенью. S. Singh и соавт. [26] недавно показали, что FGF-23 стимулирует печеночную секрецию IL-6 и C-реактивного белка путем активации этого рецептора, и что введение изоформ-специфического блокирующего FGFR4 антитела снижает уровни печеночного и циркулирующего C-реактивного белка в экспериментальной модели ХБП. Следовательно, блокада FGFR4 может оказывать терапевтическое противовоспалительное действие при ХБП и, в частности, уменьшать воспаление стенки сосуда, предшествующее кальцификации артерий.

Конечные продукты завершеного гликирования

AGEs (Advanced Glycation End Products – конечные продукты завершеного гликирования) – это белки, которые становятся гликированными в результате реакции Майяра. Уровни локального и циркулирующего AGE заметно увеличиваются у пациентов с диабетом независимо от наличия ХБП [27]. Это увеличение, по-видимому, связано с их эндогенной генерацией, вторичной по отношению к окислительному стрессу, потреблению пищи и/или нарушению почечного клиренса. In vitro связывание AGE с их рецептором RAGE ускоряет остеогенный переход КГМС и последующую кальцификацию с помощью p38/митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и передачи сигналов Wnt/p-катенина [28]. В среде с высоким содержанием глюкозы воспаление, вызванное RAGE, вызывает выработку RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* – мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли, продукт гена человека *TNFSF11*, играет важную роль в метаболизме костной ткани, активируя остеокласты) остеобластами, способствуя деградации кости и последующему увеличению содержания Ca и Pi в крови, что, в свою очередь, стимулирует остеогенную дифференцировку сосудистых клеток [29]. Кроме того, AGE способствуют нескольким связанным с уремией нарушениям, включая усиление синтеза

медиаторов воспаления (IL-1, TNF- α и IL-6), усиление окислительного стресса, нарушение функции эндотелиальных клеток и утолщение стенок сосудов, что может косвенно повлиять на развитие их кальцификации [27, 30]. Как следствие, оптимизация клиренса AGE и диетическое ограничение потребления AGE могут быть важными факторами при лечении кальцификации сосудов. В настоящее время трансплантация почки остается лучшим терапевтическим средством для нормализации уровней AGE.

Индоксилсульфат

Индоксилсульфат является метаболитом триптофана, полученным из пищевого белка. Он синтезируется в печени из индола, который вырабатывается кишечной флорой, в том числе кишечной палочкой. При ХБП индоксилсульфат накапливается после снижения почечного клиренса. Было обнаружено, что его накопление связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности, хотя в других исследованиях это не подтвердилось [31]. Данные исследований на животных и *in vitro* позволяют предположить, что индоксилсульфат может действовать как сосудистый токсин. Действительно, у чувствительных к соли Dahl-гипертонических крыс введение индоксилсульфата вызывало утолщение стенки аорты и кальцификацию с экспрессией остеобласт-специфического белка [32]. *In vitro* индоксилсульфат усиливал P_i -индуцированную кальцификацию КГМС и их остеогенный переход через увеличение окислительного стресса и старение. Индоксилсульфат также усиливал метилирование и последующее подавление транскрипции гена α -Klotho в сосудах, что способствовало кальцификации сосудов как в КГМС, культивированных *in vitro*, так и у 5/6-нефрэктомизированных крыс линии Доули [33].

Кроме того, сообщалось, что индоксилсульфат подавляет сигнал РНК и экспрессию белка фетуина-А (естественный ингибитор кальцификации) в культивируемых клетках гепатомы человека HepG2. Предполагалось, что индоксилсульфат может влиять на опосредованные дефицитом фетуина-А сердечно-сосудистые повреждения в дополнение к прямому токсическому воздействию на сосудистую стенку [34]. Было обнаружено, что у пациентов с ХБП уровни индоксилсульфата в сыворотке крови положительно коррелируют с кальцификацией аорты [35]. В этом контексте следует отметить, что препарат AST-120 («Кремезин», Токио, Япония), перорально вводимый кишечный сорбент, в настоящее время использу-

ется в Японии, Корее, Тайване и на Филиппинах для адсорбции индола в просвете кишечника, тем самым снижая уровни индоксилсульфата в сыворотке и моче. В ретроспективном исследовании у пациентов с преддиализной ХБП было обнаружено, что использование AST-120 независимо связано с меньшей кальцификацией аорты, чем при отсутствии такого лечения, что указывает на возможную роль фармацевтической нейтрализации уремических токсинов в лечении сосудистой кальцификации [36]. Тем не менее, необходимы значительные исследования, чтобы доказать наличие причинно-следственной связи между накоплением индоксилсульфата и кальцификацией сосудов у пациентов с ХБП.

Терапевтические подходы к сосудистой кальцификации при ХБП

В свете основных регуляторов кальцификации сосудов при ХБП, рассмотренных ранее, было проведено и продолжает оцениваться большое разнообразие методов лечения для предотвращения или реверсии кальцификации сосудов. Эти подходы в основном состоят из существующих методов лечения сопутствующих состояний, такие как те, что направлены на замедление прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний [37].

Кальцимиметики

Кальцимиметик цинакальцет, аллостерический модулятор чувствительного к кальцию рецептора (CaSR), экспрессируемого во многих тканях, включая околощитовидные железы, является одним из наиболее эффективных лекарств при лечении вторичного гиперпаратиреоза. Повышая чувствительность рецептора к внеклеточному Ca, цинакальцет снижает концентрации ПТГ, Са и Р в сыворотке, что позволяет лучше контролировать вторичный гиперпаратиреоз и, в более общем смысле, МХН-ХБП. CaSR экспрессируется в КГМС с более низким, чем у здоровых людей, темпом в ткани аорты пациентов с ХБП [38]. Интересно, что стимуляция рецептора в КГМС кальцимиметиками задерживает индуцированную P_i и Са минерализацию в клеточных моделях *in vitro*, а также в моделях на животных *in vivo*. Активация CaSR может защитить КГМС от остеогенной трансформации и секреции коллагена и способствовать синтезу MGP (матричный белок-ингибитор кальцификации). На экспериментальных моделях на животных кальцимиметики предотвращали кальцификацию сосудов даже при отсутствии изменений в сывороточной концентрации ПТГ [39].

Учитывая их системное влияние на Са $\times$ Р и ло-

кальное влияние на минерализацию КГМС, была высказана гипотеза о том, что использование кальцимиметиков в клинике замедлит прогрессирование кальцификации сосудов. В соответствии с этим предположением было проведено исследование ADVANCE [A Randomized Study to Evaluate the Effects of Cinacalcet Plus Low Dose Vitamin D on Vascular Calcification in Subjects With Chronic Kidney Disease (CKD) Receiving Hemodialysis] для оценки прогрессирования кальцификации сосудов и клапанов сердца у «диализных» пациентов со вторичным гиперпаратиреозом в ответ на лечение цинакальцетом. Было показано снижение скорости прогрессирования кальцификации аорты, также как прогрессирование кальцификации в других местах, таких как клапаны сердца, что указывает на возможную роль модуляции CaSR в профилактике кальцификации сосудов у пациентов с ХБП [40]. Что касается тяжелых клинических исходов, считают, что нет никаких убедительных доказательств того, что лечение цинакальцетом превосходит плацебо, основываясь на результатах исследования EVOLVE [EValuation Of Cinacalcet Hydrochloride (HCL) Therapy to Lower CardioVascular Events]. В нем цинакальцет незначительно снижал риск смерти или серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом от средней до тяжелой степени течения в соответствии со стандартным анализом «намерение лечить», хотя номинально значимое улучшение отмечали у тяжелых пациентов при использовании заранее выбранного «лаг-цензурного» (связанного с различными временными отрезками) анализа [41]. Разработка новых подходов, таких как получение более активных или лучше переносимых кальцимиметиков, может улучшить лечение сосудистой кальцификации и, возможно, ее профилактику в будущем. В этом контексте перспективен этелкальцетид (AMG416) – новый внутривенный селективный пептидный агонист CaSR пролонгированного действия. Недавно было показано, что он не уступает цинакальцету в контроле вторичного гиперпаратиреоза. [42]. В будущих исследованиях необходимо выяснить, превосходит ли этелкальцетид цинакальцет в замедлении прогрессирования кальцификации сосудов и улучшении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Фосфат-связывающие препараты

В многочисленных исследованиях сообщалось о связи между повышением уровня фосфора в сыворотке крови и большей распространенностью кальцификации сосудов у пациентов с прогресси-

рующей ХБП. Это привело к гипотезе о том, что терапия, снижающая P_i , может замедлять прогрессирование кальцификации сосудов. Доказано, что фосфат-связывающие препараты (ФСП) на основе Ca (карбонат кальция, ацетат кальция) эффективны в снижении уровня P_i в сыворотке, но их использование связано с повышенным риском гиперкальциемии и меньшей профилактикой кальцификации сосудов, чем ФСП без Ca [43]. Ca-несодержащие ФСП, такие как гидрохлорид севеламера, карбонат севеламера и карбонат лантана, одинаково или немного менее эффективны, чем Ca-содержащие соединения, при снижении уровня P_i . Однако они не вызывают гиперкальциемии и, следовательно, должны быть более эффективными при лечении кальцификации сосудов. В соответствии с этой гипотезой сообщалось, что севеламера гидрохлорид и карбонат лантана снижают развитие и/или прогрессирование кальцификации сосудов у крыс с ХБП, получавших диету с высоким содержанием фосфата и уремического аполипопротеина E (ApoE) [44]. Однако у пациентов, находящихся на гемодиализе, заявленное преимущество Ca-несодержащих ФСП в прогрессировании кальцификации коронарных артерий остается предметом дискуссий. Различия в дизайне исследования, особенно отсутствие плацебо, характеристики популяции, концентрации Ca в диализате и степень контроля ПТГ могут обуславливать сообщенные расхождения. У пациентов, находящихся на диализе, существует отрицательная связь между введением железа и уровнем интактного FGF-23 в сыворотке, что свидетельствует о том, что терапия железом может оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистые события в этой ситуации. В этом контексте несколько основанных на железе ФСП прошли клинические испытания. Среди них сообщалось, что сахарозный комплекс гидроксида железа PA21 (sucroferic oxyhydroxide PA21) эффективен в снижении уровня фосфора в сыворотке крови у пациентов, находящихся на гемодиализе [45]. У крыс с ХБП, вызванной адениновой диетой, лечение PA21 значительно снижало уровни интактного гормона паращитовидной железы и FGF-23 в сыворотке и улучшало показатели кальцификации сосудов по сравнению с крысами, получавшими карбонат кальция. Однако в той же модели PA21 был не более эффективен, чем карбонат лантана и карбонат севеламера в контроле кальцификации сосудов, несмотря на лучший контроль уровней FGF-23 [46]. Совсем недавно цитрат трехвалентного железа прошел клиническое испытание у пациентов

с ХБП. Это соединение не только связывает фосфат в кишечнике, но также способствует усвоению железа. Были изучены две слегка отличающиеся марки: цитрат железа в США и гидрат цитрата железа (JTT-751) в Японии. Подобно другим ФСП, оба типа цитрата трехвалентного железа позволяют контролировать фосфат с использованием относительно низких, хорошо переносимых доз, и оба улучшают течение железодефицитной анемии [47]. Следует отметить, что JTT-751 предотвращал прогрессирование кальцификации аорты у крыс с аденин-индуцированной ХБП [48]. Поэтому его использование в клинических условиях представляется многообещающим. Однако пока не было в достаточной мере исследовано, оказывают ли они благоприятное влияние на кальцификацию сосудов у пациентов с ХБП.

Добавление витамина K₂

Витамин K необходим для превращения некарбоксилированного MGP (матричный белок-ингибитор кальцификации) в карбоксилированный MGP, который позволяет белку приобретать свою ингибирующую функцию в отношении гена *bmp2* (гена-активатора кальцификации) и предотвращать кальцификацию сосудов [49]. У большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, наблюдается субклинический дефицит витамина K. У этих пациентов витамин K-зависимые белки, в том числе MGP, в основном недостаточно карбоксилированы или даже полностью не карбоксилированы, что указывает на то, что функциональный дефицит витамина K может способствовать кальцификации уремических сосудов. Было установлено, что у уремических крыс добавление фармакологического витамина K восстанавливает концентрацию MGP в плазме и замедляет развитие кальцификации аорты [50]. Аналогичным образом у пациентов на хроническом гемодиализе ежедневное добавление витамина K в течение 6 нед значительно улучшает биологическую активность MGP [51], однако на сегодняшний день нет клинических данных, свидетельствующих о том, что добавка витамина K может ослаблять прогрессирование кальцификации сосудов у пациентов с ХБП.

Добавление магния

Клинические исследования показали, что низкие уровни магния (Mg) в сыворотке были связаны с высокой распространенностью сосудистой кальцификации у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН). Эти результаты стимулировали интерес к пониманию влияния Mg на развитие кальцификации сосудов при ХБП. В

экспериментах *in vitro* MgCl₂ предотвращал P_i-индуцированную остеогенную дифференцировку и кальцификацию КГМС [52]. Кроме того, добавление MgCl₂ в среду инкубации усиливало экспрессию белков, ингибирующих кальцификацию (включая остеокальцин, BMP-7 и MGP), и уменьшало апоптоз. В другом исследовании было показано, что MgCl₂ предотвращает кальцификацию КГМС *in vitro* посредством активации CaSR [53]. Следует отметить, что более ранние сообщения показали, что Mg может вмешиваться непосредственно в процесс, посредством которого Ca и P кристаллизуются в гидроксипатит [54]. В соответствии с этими данными недавние исследования показали, что увеличение потребления магния с пищей у 5/6 нефрэктомизированных крыс приводило к заметному снижению кальцификации сосудов, а также к улучшению минерального обмена и функции почек.

Статины

У пациентов с ХБП повышен риск развития гиперхолестеринемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. В этом контексте ожидалось, что использование ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (статинов), которые эффективно снижают уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, должно замедлять атеросклероз, кальцификацию интимы и сердечно-сосудистые события. В соответствии с этой гипотезой было показано, что симвастатин уменьшает кальцификацию сосудов у уремических мышей ApoE (KO), а правастатин и олмесартан синергетически уменьшают кальцификацию сосудов у уремических крыс. Сообщалось также, что правастатин и олмесартан снижают вызванный P_i апоптоз КГМС и кальцификацию *in vitro*, что позволяет предположить, что статины могут оказывать прямое плеiotропное действие на сосудистую стенку [55].

Несмотря на эти обнадеживающие данные, клинические преимущества статинов в отношении сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых событий были недавно оспорены. Действительно, у пациентов с нормальной функцией почек было обнаружено, что применение статинов увеличивает прогрессирование кальцификации коронарных артерий [56]. Однако увеличение прогрессирования не было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, что может означать, что более интенсивно кальцифицированные бляшки более стабильны и менее подвержены разрыву. Z. Chen и соавт. обнаружили, что лечение пациентов с ТПН липофильными статинами

(симвастатином и аторвастатином) было связано с более высокими исходными показателями кальцификации коронарных артерий, а также с более быстрым прогрессированием показателей кальцификации коронарных артерий независимо от возраста, пола и наличия диабета. Поскольку статины нарушали синтез витамина K_2 в КГМС *in vitro*, исследователи выдвинули гипотезу о том, что индуцированное статинами накопление некарбоксилированного MGP может быть одним из факторов, благодаря которому статины могут снижать любое благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с тПН [57].

Клиническое воздействие на воспаление

Как упоминалось ранее, воспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , являются сильными индукторами кальцификации сосудов. Учитывая наличие биологических препаратов, нацеленных на TNF- α (инфликсимаб, адалинумаб, голинумаб, цертолизумаб и этанерцепт) и IL-6 (силтуксимаб и отцилизумаб), следует изучить терапевтический потенциал анти-IL-6 или анти-TNF- α антител для предотвращения начала или уменьшения прогрессирования сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП [58]. В том же плане обследование пациентов с ХБП, получающих биопрепараты, направленные на воспаление, может дать представление о возможной пользе исследований роли TNF- α и IL-6 для выявления факторов лечения кальцификации сосудов. В этом контексте следует отметить, что медиаторы воспаления в диапазоне от 15 до 45 кДа, такие как IL-6 и TNF- α , не могут быть эффективно удалены обычным диализом [59]. Воздействие на кровь биосовместимых диализных мембран или недостаточно стерильного диализата вызывает активацию циркулирующих моноклеарных клеток и рассматривается как потенциально дополнительная причина воспаления у пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию [60, 61]. В этой связи сверхчистые диализаты и другие более биосовместимые материалы для диализа были введены для коррекции воспалительного состояния. В этом контексте M. Girndt и соавт. [62] сообщили о демпфирующем эффекте диализной терапии с высоким отсечением (*high-cut-off dialysis*) при системном воспалении по сравнению с высокопоточной терапией. В частности, лечение диализом с высоким отсечением позволило удалить β_2 -микроглобулин, sTNF-RI, фактор D и высокомолекулярный AGE значительно лучше, чем обычные высокопоточные мембраны. Последующие исследования той же группы показали, что диализная

сыворотка при диализе с высоким отсечением привела к значительному снижению экспрессии TNF- α и IL-6 в моноцитах, культивированных *in vitro*, по сравнению с диализом с высокопоточными мембранами.

Иные воздействия на AGE

Если обычный гемодиализ снижает концентрацию циркулирующих AGE только на 20%, то использование новых высокопоточных полисульфоновых мембран позволяет оптимизировать эффективность их экстракции до 80% [63]. Это может стать альтернативным подходом в профилактике кальцификации сосудов. Следует отметить, что клиренс AGE при перитонеальном диализе выше, чем при гемодиализе [64]. Однако высокие концентрации глюкозы в основных жидкостях перитонеального диализа способствуют образованию AGE в брюшной полости. Кроме того, продукты глико-окисления, индуцированные тепловой стерилизацией жидкости для перитонеального диализа, также являются идеальными предшественниками образования AGE. В будущем использование более стабильных молекул, таких как икодекстрин (полимер глюкозы), который уменьшает образование продуктов, полученных из глюкозы во время стерилизации, может позволить более эффективно уменьшить циркулирующие AGE [65] и их вредное влияние на развитие кальцификации сосудов. Поскольку основанные на диете AGE являются основными участниками общего пула AGE в организме, постулируется, что снижение потребления AGE с пищей может снизить высокие уровни AGE в крови у пациентов с ХБП. Сывороточный AGE коррелирует с азотом мочевины крови, креатинином сыворотки, общим белком, альбумином и фосфором. Эти наблюдения показывают, что ограничение AGE в рационе может быть эффективным методом снижения избыточного токсического AGE и, возможно, сердечно-сосудистой смертности, связанной с повышенной кальцификацией сосудов.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с сахарным диабетом и диабетической болезнью почек 2–4 стадии введение севеламера карбоната снижало уровни системного и клеточного AGE, восстанавливало врожденную защиту (включая ядерный фактор-2), AGE-рецептор 1, уровни рецепторов эстрогена и снижало активность воспаления по сравнению с лечением карбонатом кальция [66]. Таким образом, в сочетании с ограничением AGE в диете уменьшение количества AGE, абсорбируемого в кишечнике севеламер карбонатом, может быть эффективной стратегией

для уменьшения накопления AGE и воспаления, и следовательно, для более медленного прогрессирования кальцификации сосудов у пациентов с диабетической нефропатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что понимание механизмов, лежащих в основе развития сосудистой кальцификации при ХБП, значительно улучшилось, вероятно, именно сложность связанных с этим нарушений объясняет, почему полностью удовлетворяющее лечение еще недоступно. Это особенно верно для все еще неудачных попыток регрессии кальцифицированных сосудистых поражений. Возможно, постоянное совершенствование относительно новых методов протеомики, метаболомики и транскриптомики, а также открытие новых действующих факторов, таких как циркулирующие кальцифицирующие клетки, мезенхимальные стволовые клетки Gli1+, остеокластоподобные клетки и микроРНК, смогут способствовать появлению эффективных, легко доступных и недорогих диагностических инструментов. Более того, ожидается появление новых терапевтических подходов, позволяющих остановить и, возможно, регрессировать кальцификацию сосудов у пациентов с ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2020;508:221–227. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.023
- O'Neill WC. Understanding the pathogenesis of vascular calcification: timing is everything. *Kidney Int* 2017;92(6):1316–1318. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.020
- Hortells L, Sosa C, Guillén N et al. Identifying early pathogenic events during vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2017;92(6):1384–1394. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.020
- Смирнов АВ, Волков ММ. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(4):20–27. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-4-20-27>
- Smirnov AV, Volkov MM. The role of vitamin D in progression of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2008;12(4):20–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-4-20-27>
- Новокшенов КЮ, Карелина Ю, Земченков АЮ и др. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного федерального округа. *Нефрология* 2016;20(1):36–50
- Novokshonov K, Karelina J, Zemchenkov AY et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West federal region of Russia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(1):36–50 (In Russ.)
- Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4):90–95. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
- Rumyantsev AS, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):90–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
- Bao SM, Guo W, Diao ZL et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate high phosphorus-induced vascular smooth muscle cells calcification by modifying microRNA profiles. *Funct Integr Genomics* 2019;19(4):633–643. doi: 10.1007/s10142-019-00669-0
- Herrmann M, Babler A, Moshkova I et al. Lumenal calcification and microvasculopathy in fetuin-A-deficient mice lead to multiple organ morbidity. *PLoS ONE* 2020;15(2):e0228503. doi: 10.1371/journal.pone.0228503
- Babler A, Schmitz C, Buescher A et al. Microvasculopathy and soft tissue calcification in mice are governed by fetuin-A, magnesium and pyrophosphate. *PLoS ONE* 2020;15(2):e0228938. doi: 10.1371/journal.pone.0228938
- Kaesler N, Babler A, Floege J et al. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2020;12(3):161–171. doi: 10.3390/toxins12030161
- Takeshi N, Masayoshi N, Takahiro K et al. The pathogenesis of CKD complications; Attack of dysregulated iron and phosphate metabolism. *Free Radic Biol Med* 2020;21:Epub 2020 Jan 21. doi: 10.1007/s11883-020-0821-7
- Daisuke S, Noriaki T, Motoko T et al. Associations Between Corrected Serum Calcium and Phosphorus Levels and Outcome in Dialysis Patients in the Kumamoto Prefecture. *Hemodial Int* 2020;24(2):202–211. doi: 10.1111/hdi.12824
- Mazzetti T, Hopman WM, Couture L et al. Phosphorus Consumption Within 1 Hour Prior to Blood Work and Associated Serum Levels of Phosphate, Calcium, and PTH in Adult Patients Receiving Hemodialysis Treatment. *Can J Kidney Health Dis* 2019;2054358119856891. doi: 10.1177/2054358119856891
- Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):962–971. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.036
- Coscas R, Bensussan M, Jacob MP et al. Free DNA precipitates calcium phosphate apatite crystals in the arterial wall in vivo. *Atherosclerosis* 2017;259:60–67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.005
- Ewence AE, Bootman M, Roderick HL et al. Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res* 2008;103:e28–e34. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.181305
- Villa-Bellosta R, Hamczyk MR, Andrés V et al. Novel Phosphate-Activated Macrophages Prevent Ectopic Calcification by Increasing Extracellular ATP and Pyrophosphate. *PLoS One* 2017;12(3):e0174998. doi: 10.1371/journal.pone.0174998
- Law J P, Price AM, Pickup L. Clinical Potential of Targeting Fibroblast Growth Factor-23 and α Klotho in the Treatment of Uremic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9(7):e016041. doi: 10.1161/JAHA.120.016041
- Zhang W, Xue D, Hu D et al. Secreted klotho protein attenuates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro via inactivation of the FGFR1/ERK signaling pathway. *Growth Factors* 2015;33:356–365. doi: 10.3109/08977194.2015.1108313
- Braake A, Smit A, Bos C et al. Magnesium prevents vascular calcification in Klotho deficiency. *Kidney Int* 2020;97:487–501. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.034
- Takashi Y, Wakino S, Minakuchi H et al. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2020;38(1):70–77. doi: 10.1007/s00774-019-010277
- Cho KI, Sakuma I, Sohn IS, Jo SH. Inflammatory and metabolic mechanisms underlying the calcific aortic valve disease. *Atherosclerosis* 2018;277:60–65. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.029
- Li Y, Sun Z, Zhang L et al. Role of Macrophages in the Progression and Regression of Vascular Calcification. *Front Pharmacol* 2020;11:661–668. doi: 10.3389/fphar.2020.00661
- Benz K, Varga I, Neureiter D et al. Vascular inflammation

and media calcification are already present in early stages of chronic kidney disease. *Cardiovasc Pathol* 2017;27:57–67. doi: 10.1016/j.carpath.2017.01.004

25. Sun M, Chang Q, Xin M et al. Endogenous bone morphogenetic protein 2 plays a role in vascular smooth muscle cell calcification induced by interleukin 6 in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2017;30(3):227–237. doi: 10.1177/0394632016689571

26. Singh S, Grabner A, Yanucil C et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90(5):985–996. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.019

27. Fishman SI, Sonmez H, Craig Basman C et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Mol Med* 2018;24(1):59. doi: 10.1186/s10020-018-0060-3

28. Liu Y, Wang WM, Zhang XL et al. AGE/RAGE promotes the calcification of human aortic smooth muscle cells via the Wnt/p-catenin axis. *Am J Transl Res* 2016;8(12):4644–4456. doi: 10.1039/c7fo01383c

29. Chen NX, Srinivasan S, O'Neill K et al. Effect of Advanced Glycation End-Products (AGE) Lowering Drug ALT-711 on Biochemical, Vascular, and Bone Parameters in a Rat Model of CKD-MBD. *JBMR* 2020;35:608–617. doi: 10.1002/jbmr.3925

30. Asadipooya K, Uy EM. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for ages, diabetes, and bone: review of the literature. *J Endocr Soc* 2019;3:1799–1818. doi: 10.1210/js.2019-00160

31. Ryu JH, Jeon EY, Kim SJ. Indoxyl Sulfate-Induced Extracellular Vesicles Released from Endothelial Cells Stimulate Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by Inducing Transforming Growth Factor-Beta Production. *J Vasc Res* 2019;56:129–138. doi: 10.1159/000496796

32. Lano G, Burtsey S, Sallée M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel)* 2020;12(4):229. doi: 10.3390/toxins12040229

33. Shafi T, Sirich TL, Meyer TW et al. Results of the HEMO Study suggest that p-cresol sulfate and indoxyl sulfate are not associated with cardiovascular outcomes. *Kidney Int* 2017;92:1484–1492. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.012

34. Lano G, Burtsey S, Sallée M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel)* 2020;12(4):229. doi: 10.3390/toxins12040229

35. Santana Machado T, Poitevin S, Paul P et al. Indoxyl Sulfate Upregulates Liver P-Glycoprotein Expression and Activity through Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(3):906–918. doi: 10.1681/ASN.2017030361

36. Liu W-C, Tomino Y, Kuo-Cheng Lu K-C. Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120. *Toxins (Basel)* 2018;10(9):367. doi: 10.3390/toxins10090367

37. Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int* 2013;93:365–373. doi: 10.1007/s00223-013-9712

38. Block GA, Chertow GM, Sullivan JT et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLoS ONE* 2019;14(3):e0213774. doi: 10.1371/journal.pone.0213774

39. Zununi VS, Mostafavi S, Hosseiniyan SM et al. Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology. *Vasc Health Risk Manag* 2020;16:167–180. doi: 10.2147/VHRM.S242685

40. Shigematsu T, Fukagawa M, Yokoyama K et al. Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical & Experimental Nephrology* 2018;2:426–436. doi: 10.1007/s10157-017-1442-5

41. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA* 2017;317(2):146–155. doi: 10.1001/jama.2016.19456

42. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(2):156–164. doi: 10.1001/jama.2016.19468

43. Rodelo-Haad C, Rodríguez-Ortiz ME, Martín-Malo A et al. Phosphate control in reducing FGF23 levels in hemodialysis patients. *PLoS One* 2018;13(8):e0201537. doi: 10.1371/journal.pone.0201537

44. Ketteler M, Sprague S, Covic A, Rastogi A. Effects of sucroferic oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(7):1163–1170. doi: 10.1093/ndt/gfy127

45. Molony DA, Parameswaran V, Ficociello LH et al. Sucroferic Oxyhydroxide as Part of Combination Phosphate Binder Therapy among Hemodialysis Patients. *Kidney* 2020;1(4):263–272. doi: 10.34067/KID.0000332019

46. Kendrick J, Parameswaran V, Ficociello L et al. One-Year Historical Cohort Study of the Phosphate Binder Sucroferic Oxyhydroxide in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2019;29(5):428–437. doi: 10.1053/j.jrn.2018.11.002

47. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2019;23:309–318. doi: 10.1111/1744-9987.12772

48. Lau WL, Vaziri ND, Nunes ACF et al. The Phosphate Binder Ferric Citrate Alters the Gut Microbiome in Rats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2018;367(3):452–460. doi: 10.1124/jpet.118.251389

49. Buenode B, Stinghen AE, Massy ZA. Vitamin K role in mineral and bone disorder of chronic kidney disease. *Clinica chimica Acta* 2020;502:66–72. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.040

50. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients* 2020;12(2):583. doi: 10.3390/nu12020583

51. Cozzolino M, Giuseppe-Cianciolo G, Podestà MA et al. Current Therapy in CKD Patients Can Affect Vitamin K Status. *Nutrients* 2020;12(6):1609. doi: 10.3390/nu12061609

52. Molnar AO, Biyani M, Hammond I et al. Lower serum magnesium is associated with vascular calcification in peritoneal dialysis patients: a cross sectional study. *BMC Nephrol* 2017;18(1):129. doi: 10.1186/s12882-017-0549-y

53. Zeper LW, de Baaij JHF. Magnesium and calciprotein particles in vascular calcification: the good cop and the bad cop. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(4):368–374. doi: 10.1097/MNH.0000000000000509

54. Nakagawa Y, Komaba H, Fukagawa M et al. Magnesium as a Janus-faced inhibitor of calcification. *Kidney Int* 2020;97(3):448–450. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.035

55. Jung J, Bae GH, Kang M. Statins and All Cause Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):e014840. doi: 10.1161/JAHA.119.014840

56. Lee KM, Chan GCW, Tang SCW. Not even a peripheral role for statins in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2020;9:1–9. doi: 10.1093/ndt/gfaa051

57. Chen Z, Qureshi AR, Parini P et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? *Eur J Clin Invest* 2017;47(2):137–148. doi: 10.1111/eci.12718

58. Lee SJ, Lee IK, Jeon GH. Vascular Calcification – New Insights into Its Mechanism. *Int J Mol Sci* 2020; 21(8):2685. doi: 10.3390/ijms21082685

59. Trojanowicz B, Ulrich C, Fiedler R et al. Impact of serum and dialysates obtained from chronic hemodialysis patients maintained on high cut-off membranes on inflammation profile in human THP-1 monocytes. *Hemodial Int* 2017;21:348–358. doi: 10.1111/hdi.12494

60. Sena B, Figueiredo J L, Aikawa E. Cathepsin S As an Inhibitor of Cardiovascular Inflammation and Calcification in Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2018;4:88. doi: 10.3389/fcvm.2017.00088

61. Hénaut L, Candellier A, Boudot C. New Insights into the

Roles of Monocytes/Macrophages in Cardiovascular Calcification Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2019;11(9):529. doi: 10.3390/toxins11090529

62. Girndt M, Fiedler R, Martus P et al. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2015;45(2):1333–1340. doi: 10.1111/eci.12559

63. Kurabayashi M. Molecular Mechanism of Vascular Calcification. *Clin Calcium* 2019;29(2):157–163. doi: 10.20837/4201902157

64. Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretsky L et al. AGE-less Study Group. Effects of Sevelamer Carbonate on Advanced Glycation End Products and Antioxidant/Pro-Oxidant Status in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):759–766. doi: 10.2215/CJN.07750814

65. Snelson M, Coughlan MT. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients* 2019;11(2):215. doi: 10.3390/nu11020215

66. Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2020;12(3):161. doi: 10.3390/toxins12030161

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

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна, д-р мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич, д-р мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. Тел.: 8(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Голоева Виктория Герсановна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней

№5, аспирант. Тел.: +7(960)4015003; e-mail: vgoioeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Икоева Зарина Руслановна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5, аспирант. Тел.: +7(918)8304719; e-mail: zariikosha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-2335

About the authors:

Prof. Fatima U. Dzgoeva, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: 8(918)8228345; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Radiology with radiotherapy and oncology. Phone: 8(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Victoria G. Goloeva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(960)4015003; e-mail: vgoioeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Zarina R. Ikoeva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya, 40. North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(918)8304719; e-mail: zariikosha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Поступила в редакцию: 11.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 11.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© М.Е. Стаценко, С.В. Фабрицкая, Ю.А. Рындина, 2020
УДК 616.12-008.46-039-06 : 616.61]-02 : 613.25

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-29-36

М. Е. Стаценко, С.В. Фабрицкая, Ю.А. Рындина*

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В ПОРАЖЕНИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить особенности функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ожирением. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 116 больных с ХСН I–III функционального класса (ФК) 45–65 лет разделены на три сопоставимые группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Проводили физикальное обследование, оценивали функциональное состояние почек, сывороточный и уровень лептина и адипонектина, индекс инсулинорезистентности, анализировали комбинированный риск прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и развития сердечно-сосудистых осложнений. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди пациентов с ХСН и ожирением отмечено статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в сравнении с больными 1-й группы [61,3 (46,2; 67,1) vs 73,2 (62,1; 86,3) мл/мин/1,73 м²], достоверно чаще выявлялось клинически значимое снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП С3а–С3б), высокая (А2) и очень высокая (А3) альбуминурия по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела. Концентрация лептина достоверно увеличивалась от 1-й к 3-й группе, в то время как концентрация адипонектина уменьшалась от 1-й к 3-й группе. Установлены статистически значимые корреляции между концентрацией лептина и СКФ ($r = -0,52$), АУ ($r = 0,36$), между концентрацией адипонектина и СКФ ($r = 0,38$), АУ ($r = -0,32$). Среди больных с избыточной массой тела и ожирением выявлены достоверные ассоциации между выраженностью АУ, СКФ и НОМА-IR, метаболическим индексом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено достоверное ухудшение функциональных параметров почек у больных с ХСН по мере нарастания массы тела, а также увеличение комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений при сопоставимом ФК. Выявленные достоверные взаимосвязи отражают значительный патогенетический вклад гормональной активности висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентности в развитие и прогрессирование почечной дисфункции у больных с ХСН и ожирением.

Ключевые слова: экскреторная функция почек, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, сердечно-сосудистый риск, лептин, адипонектин, инсулинорезистентность

М.Е. Statsenko, S.V. Fabritskaya, Y.A. Ryndina*

THE ROLE OF OBESITY IN RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

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

ABSTRACT

THE AIM: to study the functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure (CHF) and obesity. **PATIENTS AND METHODS.** 116 patients with CHF I–III functional class (FC) 45–65 years old are divided into three comparable groups depending on body mass index (BMI). A physical examination was performed, evaluated the renal function, the level of leptin and adiponectin, assessed the insulin resistance index, the combined risk of progression of chronic kidney disease (CKD), and the development of cardiovascular complications was analyzed. **RESULTS.** Among patients with CHF and obesity, a statistically significant decrease in glomerular filtration rate (GFR) was observed compared with patients of the 1st group [61.3 [46.2; 67.1] vs 73.2 [62.1; 86.3] ml/min / 1.73 m²], a clinically significant decrease in GFR < 60 ml/min / 1.73 m² (CKD C3a–C3b), high (A2) and very high (A3) albuminuria (AU) compared in patients with normal and overweight. The leptin concentration significantly increased from the 1st to the 3rd group, while the adiponectin concentration decreased from the 1st to the 3rd group. Statistically significant correlations were established between the concentration of leptin and GFR ($r = -0.52$), AC ($r = 0.36$), between the concentration of adiponectin and GFR ($r = 0.38$), AC ($r = -0.32$). Significant associations were found among patients with overweight and obesity between the severity of AU, GFR, and HOMA-IR, metabolic index. **CONCLUSION.** A significant deterioration in the functional parameters of the kidneys in patients with CHF with increasing body weight, as well as an increase in the combined risk of CKD progression and the development of cardiovascular complications with comparable FC, was established. The revealed reliable relationships reflect the significant pathogenetic contribution of the hormonal activity of visceral adipose tissue and insulin resistance to the development and progression of renal dysfunction in patients with heart failure and obesity.

Keywords: renal function, chronic kidney disease, chronic heart failure, obesity, cardiovascular risk, leptin, adiponectin, insulin resistance

*Стаценко М.Е. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет. Тел.: (8442)38-53-57; 53-23-35; e-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3306-0312

*Statsenko M.E. 400131, Russia, Volgograd, 1, Pavshikh Bortsov Sq. Volgograd State Medical University. Phone: (8442)38-53-57; 53-23-35; e-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-3306-0312

Для цитирования: Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Роль ожирения в поражении почек у больных хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2020;24(5):29-36. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-29-36

For citation: Statsenko M.E., Fabritskaya S.V., Ryndina Y.A. The role of obesity in renal damage in patients with chronic heart failure. *Nephrology* 2020; 24 (5):29-36 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-29-36

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и ожирение широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая риск развития осложнений у данной категории пациентов. У больных с сердечной недостаточностью (СН) распространенность ожирения составляет 32–49%. При этом большая часть пациентов представлены лицами с СН и сохраненной фракцией выброса ЛЖ [1]. Ожирение является независимым фактором риска сердечной недостаточности. Показано, что по мере роста индекса массы тела (ИМТ) на каждый 1 кг/м² риск развития СН повышается на 7% у женщин и на 5% у мужчин [1].

Одно из наиболее часто встречающихся состояний, коморбидных с ХСН и ожирением, – развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Сердечная недостаточность является ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП, а популяция больных с ХБП и сопутствующей СН продолжает расти [2]. Распространенность нарушения экскреторной функции почек среди больных с ХСН варьирует от 25 до 60% [3]. Известно, что показатели нарушенной выделительной функции почек у больных с ХСН являются такими же важными предикторами неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистой смертности, как фракция выброса и функциональный класс (ФК) [4].

Распространенность дисфункции почек при ожирении составляет от 6,5 до 20,5% [5]. Ожирение, особенно абдоминальное, является самостоятельным фактором риска необратимого ухудшения функции почек: увеличение индекса массы тела на 10% обуславливает рост вероятности стойкого снижения СКФ в 1,27 раза, что связано с развитием относительной олигонекрофии [4].

Высокий сочетанный риск прогрессирования ХБП среди пациентов с ХСН, страдающих избыточной массой тела и ожирением, детерминирует неблагоприятный прогноз при данной коморбидной патологии и определяет актуальность данной проблемы.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей функционального состояния почек у больных с ХСН и ожирением.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 116 пациентов с ХСН ишемического генеза I–III функциональных

классов (ФК) в возрасте 45–65 лет с перенесенным в анамнезе (давностью от 6 до 12 мес) инфарктом миокарда. В зависимости от ИМТ пациенты были разделены на 3 группы, сопоставимые по функциональному классу (ФК) ХСН, возрасту, полу, частоте курения, стажу АГ, уровню офисного АД и ЧСС: 1-я группа (n=34) представлена лицами с нормальной массой тела (ИМТ=18,5–24,9 кг/м²), 2-я группа (n=40) – пациентами с ХСН и избыточной массой тела (ИМТ=25–29,9 кг/м²), 3-я группа (n=42) – больными с ХСН и ожирением 1–2 степени (ИМТ= 30–39,9 кг/м²). Большинство пациентов имели сохранную или промежуточную фракцию выброса (ФВ) [6]. ХБП определяли при наличии любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение 3 мес и более [7].

В исследование не включались пациенты с первичной патологией почек и мочевыводящих путей, острым коронарным синдром и острым нарушением мозгового кровообращения давностью менее 6 мес, гемодинамически значимыми пороками сердца и нарушениями ритма, эндокринной, аутоиммунной, онкологической патологией, острыми воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, ожирением 3–4 степени, ХБП выше 3б стадии, любыми другими заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования. Все пациенты получали базисную терапию сердечной недостаточности, средние дозировки препаратов достоверно не различались.

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Обследование включало в себя оценку общего состояния, определение ФК ХСН по тесту с 6-минутной ходьбой, измерение АД на обеих руках по стандартной методике в положении пациента сидя, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, для диагностики и объективизации тяжести ХСН определялся уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом. Всем обследуемым производилась антропометрия с измерением роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) с последующим расчетом соотношения ОТ/ОБ и ИМТ. Изучался состав тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе «Omron BF-508» – анализировали процент содержания в организме подкожных

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-демографическая характеристика включенных
в исследование больных (Me [Q1;Q2])**

Clinical and demographic characteristics of patients included in the study (Me [Q1; Q2])

Показатель	1-я группа: ХСН + нормальная масса тела	2-я группа: ХСН + избыточная масса тела	3-я группа: ХСН + ожирение
Количество больных, n	34	40	42
Мужчины/женщины, %	65/35	60/40	62/38
Возраст, лет	58,0 [52,0; 64,0]	58,0 [53,0; 65,0]	57,0 [52,0; 63,0]
Наличие АГ, %	85,3	95	97,6
Длительность АГ, лет	14 [7; 16]	15 [9; 17]	16 [8; 21]
ИМТ, кг/м ²	24,7 [21,3; 24,9]	27,5* [25,7; 29,3]	34,6* [31,9; 38,2]
ОТ, см	86,0 [75; 86]	96,0* [84; 101]	106,0* [99; 111]
ОТ/ОБ, у.е.	0,82 [0,77; 0,86]	0,92 [0,86; 0,97]	0,96 [0,85; 0,99]
ФК I ХСН, %	29	25	9
ФК II ХСН, %	53	57	67
ФК III ХСН, %	18	18	24
ФВ, %	49,6 [44; 55]	49,7 [44; 56]	48,6 [43; 54]
ТШХ, м	362,3 [345; 378]	360,5 [336; 384]	358,3 [337; 380]
NT-proBNP, пг/мл	1337,2 [1234,5; 1432,6]	1340,7 [1245,3; 1428,7]	1351,3 [1249,5; 1434,1]
Количество больных с абдоминальным ожирением, %	0	70*	78,6*
Подкожный жир, %	25,8 [24,2; 29,5]	36,7* [27,5; 43,7]	42,4* [39,3; 51,4]
Висцеральный жир, %	8,9 [6,0; 12,0]	12,0* [8,0; 18,0]	22,0* [12,0; 26,0]
VAI индекс, у. ед.	2,8 [1,92; 3,14]	3,38 [1,89; 3,16]*, #	3,93 [2,21; 4,15]*
VAI ≤1,93 нет дисфункции жировой ткани, % больных	6	0	0
VAI 1,94–2,32 мягкая АТД, % больных	79	15**	7* #
VAI 2,32–3,25 умеренная АТД, % больных	9	50**	17* #
VAI >3,25 серьезная АТД, % больных	6	35* #	76* #

Примечание. * Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p < 0,05$; # достоверность различий между 2-й и 3-й группой при $p < 0,05$. Здесь и в табл. 2–5: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер; АТД – степень дисфункции жировой ткани.

Note: * significance of differences in comparison with group 1 at $p < 0.05$; # – significance of differences between groups 2 and 3 at $p < 0.05$. Abbreviations: АН – arterial hypertension, BMI – body mass index, ОТ – waist circumference, ОТ / ОБ – ratio of waist circumference to hip circumference, АТД – degree of adipose tissue dysfunction.

ного и висцерального жира. Под абдоминальным ожирением подразумевали $ОТ \geq 102$ см у мужчин и $ОТ \geq 88$ см у женщин, под висцеральным – превышение висцерального жира в организме $\geq 9\%$ [1, 8].

Функциональное состояние почек оценивали путем определения экскреции альбумина с мочой – альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. Стадию ХБП определяли согласно Национальным рекомендациям по уровню СКФ и альбуминурии [7]. У всех больных рассчитывали комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП [4].

Определяли уровень лептина и адипонектина в сыворотке крови методом ИФА. Рассчитывали индекс висцерального жира (VAI), оценивали степень дисфункции жировой ткани (АТД) [1, 9], возрастная норма для пациентов, вошедших в исследование, составляла $\leq 1,93$ [1].

Выраженность инсулинорезистентности оценивали с расчетом индекса НОМА и метаболического индекса [10]. Инсулинорезистентностью считали индекс НОМА, равный или более 2,27.

Метаболический индекс рассчитывали по формуле: $МИ = [ТГ \text{ натошак (ммоль/л)} \times ГЛ \text{ натошак (ммоль/л)}] / ХС \text{ ЛПВП}^2 \text{ натошак (ммоль/л)}$. На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении МИ, равного или более 7,0.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета встроенных функций программы «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США) и программы «STATISTICA 12.0» («StatSoft Inc.», США). Данные представлены в виде Me [Q1;Q2], где Me – медиана, [Q1;Q2] – 25-й и 75-й перцентили соответственно, для качественных величин – частоты (%). Независимые выборки сравнивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точно-

го метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обследуемых групп закономерно различались по ИМТ, который статистически значимо нарастал от 1-й к 3-й группе. Абдоминальное ожирение достоверно чаще встречалось среди больных, имеющих избыточную массу тела и ожирение по сравнению с лицами с нормальной массой тела (78,6% – среди лиц с ожирением, 70% – среди лиц с избыточной массой тела и 0% – среди лиц с нормальным ИМТ). Отмечено наличие висцерального ожирения не только среди лиц с сопутствующим ожирением/избыточной массой тела, но и среди пациентов с нормальной массой тела: 17,6% – среди лиц с нормальным ИМТ, 70% – среди лиц с избыточной массой тела и 100% – среди лиц с ожирением (различия между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами достоверны). При оценке дисфункции жировой ткани VAI был достоверно выше среди больных с ХСН и ожирением, избыточной массой тела в сравнении с лицами с «изолированной» ХСН (см. табл. 1).

При оценке функционального состояния почек обращает на себя внимание, что среди пациен-

тов с ХСН и ожирением достоверно чаще выявлялось клинически значимое снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП С3а–С3б) по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела (табл. 2). Кроме того, при сочетании ХСН и ожирения статистически чаще встречаются лица со снижением СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП С3б) в отличие от больных с нормальной и избыточной массой тела (16,7 vs 0 и 7,5% соответственно).

Среди обследованных лиц с сердечной недостаточностью и сопутствующим ожирением значимо чаще обнаруживали высокую (А2) и очень высокую (А3) альбуминурию (см. табл. 2). При этом доля пациентов с оптимальной или незначительно повышенной АУ (А1) в группе с ожирением была достоверно меньше (2%, $p < 0,05$), а с очень высокой альбуминурией (А3) – больше (48%, $p < 0,05$) по сравнению с больными с нормальной и избыточной массой тела.

При анализе распределения больных в зависимости от уровня СКФ и АУ (см. табл. 2) отмечено, что среди пациентов с ХСН и нормальной, а также избыточной массой тела чаще встречалась АУ-2,3 при отсутствии клинически значимого снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². При ожирении у больных с ХСН достоверно чаще выявляли снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в сочетании с АУ-2,3.

Выявлены достоверные корреляции между

Таблица 2 / Table 2

Функциональное состояние почек у включенных в исследование больных (Me [Q1;Q2])

Functional state of the kidneys of the patients included in the study (Me[Q1;Q2])

Показатель	1-я группа: ХСН + нормальная масса тела (n=34)	2-я группа: ХСН + избыточная масса тела (n=40)	3-я группа: ХСН + ожирение (n=42)
СКФ, мл/ мин/1,73 м ²	73,2 [62,1; 86,3]	68,5 [54,9; 79,2]	61,3*[46,2; 67,1]
АУ, мг/г	118,9 [29,7; 232,6]	198,2 [92,5; 326,3]	267,4 * [197,3; 382,7]
ХБП С1, %	23,5	12,5	4,7*
ХБП С2, %	41,2	55	35,7
ХБП С3а, %	23,5	25	42,9*
ХБП С3б, %	0	7,5*	16,7*
А1 – незначительно повышенная АУ (< 30 мг/г), %	29	7,5*	2*
А2 – значительно повышенная АУ (30–299 мг/г), %	71	75	50*#
А3 – высокая и очень высокая АУ (≥ 300 мг/г), %	0	17,5*	48*#

Таблица 3 / Table 3

Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности АУ у включенных в исследование больных

The combined risk of CKD progression and the development of cardiovascular complications depending on the degree of decrease in GFR and the severity of AU in the patients included in the study

Показатель	1-я группа: ХСН + нормальная масса тела (n=34)	2-я группа: ХСН + избыточная масса тела (n=40)	3-я группа: ХСН + ожирение (n=42)
Низкий риск, %	17,6	15	0*
Умеренный риск, %	67,6	62,5	40,5*
Высокий риск, %	14,8	17,5	38,1*#
Очень высокий риск, %	0	5*	21,4*#

степенью выраженности висцерального ожирения и АУ ($r=0,58$ и $r=0,42$), СКФ ($r=-0,42$ и $r=-0,38$), а также VAI с уровнем АУ ($r=0,42$ и $r=0,40$), СКФ ($r=-0,38$ и $r=-0,37$) у больных с ХСН в сочетании с ожирением и избыточной массой тела соответственно.

При оценке комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии отмечалось достоверное увеличение высокого и очень высокого риска среди пациентов 3-й группы (табл. 3).

При изучении концентрации адипокинов обращает на себя внимание достоверное снижение концентрации адипонектина и рост уровня лептина от 1-й к 3-й группе (табл. 4).

Установлены статистически значимые корреляционные взаимоотношения между величиной концентрацией лептина и СКФ ($r=-0,52$), АУ ($r=0,36$), прямая корреляция между концентрацией адипонектина и СКФ ($r=0,38$), обратная – между концентрацией адипонектина и АУ ($r=-0,32$) среди лиц с ХСН и ожирением. Аналогичные ассоциации прослеживаются и у пациентов с ХСН и избыточной массой тела.

Увеличение массы тела от 1-й к 3-й группе приводит к негативным изменениям показателей, характеризующих степень выраженности инсулинорезистентности (табл. 5).

Отмечено статистически значимое увеличение степени и частоты встречаемости инсулинорезистентности в группе больных с ХСН с избыточной массой тела и с ожирением (см. табл. 5). При этом обращают на себя внимание повышение индекса НОМА и распространенность ИР до 17,6 %

в группе пациентов с ХСН и нормальной массой тела.

Прогрессирование ИР по мере нарастания ИМТ находит отражение и в статистически значимых корреляционных связях между уровнем висцерального жира в организме и НОМА-IR ($r=0,84$), МИ ($r=0,78$) у больных с ХСН и ожирением и избыточной массой тела ($r=0,76$ и $r=0,72$ соответственно), а также между индексами VAI и МИ у пациентов с ХСН и ожирением ($r=0,62$) и избыточной массой тела ($r=0,58$). Кроме того, среди больных с избыточной массой тела и ожирением отмечены достоверные ассоциации между выраженностью АУ и НОМА-IR ($r=0,28$ и $r=0,34$ соответственно), СКФ и НОМА-IR ($r=-0,30$ и $r=-0,29$ соответственно), АУ и МИ ($r=0,32$ и $r=0,35$ соответственно), СКФ и МИ ($r=-0,31$ и $r=-0,30$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют закономерные особенности изменений функциональных параметров почек у больных с ХСН по мере нарастания массы тела. Присоединение ожирения к ХСН ведёт к достоверному снижению уровня СКФ при сравнении с группой пациентов с ХСН без сопутствующей патологии. Полученные нами данные согласуются со многими исследованиями, в которых показано, что наличие ожирения сопряжено с увеличением вероятности снижения расчетной СКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м² на 30 % [11, 12]. Достоверный рост количества больных с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/ $1,73$ м²) и нарастанием АУ свидетельствует о прогрессивном ухудшении функционального

Таблица 4 / Table 4

Концентрация адипокинов в крови у включенных в исследование больных (Me [Q1;Q2])

The concentration of blood adipokines in patients included in the study of patients (Me [Q1; Q2])

Показатель	1-я группа: ХСН + нормальная масса тела	2-я группа: ХСН + избыточная масса тела	3-я группа: ХСН + ожирение
Лептин, нг/мл	8,7 [4,0; 14,8]	24,5* [8,9; 36,7]	36,4* [28,5; 52,8]
Адипонектин, нг/мл	36,9 [27,3; 58,4]	18,6* [13,5; 23,1]	17,3* [13,2; 21,7]

Таблица 5 / Table 5

Оценка инсулинорезистентности у включенных в исследование больных (Me [Q1;Q2])

The level of insulin resistance of patients included in the study (Me [Q1; Q2])

Показатель	1-я группа: ХСН + нормальная масса тела (n=34)	2-я группа: ХСН + избыточная масса тела (n=40)	3-я группа: ХСН + ожирение (n=42)
НОМА-IR, ед.	2,8 [2,2; 3,4]	3,4 [2,9; 3,8]*	4,2 [3,6; 4,5]*, #
НОМА-IR > 2,27 ед%	17,6	95*	100*
Метаболический индекс, ед.	6,9 [5,1; 8,7]	9,0 [5,8; 10,4]*	11,8 [8,2; 13,3]*, #

состояния почек при сочетании ХСН с ожирением. В ряде исследований отмечено, что распространенность альбуминурии у пациентов с ХСН значительно превышает таковую в популяции у больных с СД и АГ, составляющую 6,6–8,3, 16–32 и 11–40 % соответственно [13]. Так, в Российском наблюдательном исследовании «ХРОНОГРАФ» высокую и очень высокую АУ (А2 и А3) чаще обнаруживали у пациентов с АГ и СД, чем у лиц с АГ без диабета ($n=285$, 36,6 % и $n=164$, 28,1 %) [14]. Высокую распространенность АУ среди пациентов с ХСН, участвующих в нашем исследовании, можно объяснить наличием у обследованных лиц значимой коморбидной патологии: ожирения, постинфарктного кардиосклероза и АГ. Альбуминурия может быть следствием дисфункции клубочкового фильтра и развития внутр клубочковой гипертензии. С другой стороны – повышенная проницаемость клубочкового фильтра для альбумина может отражать наличие генерализованной дисфункции эндотелия [13]. Полученные нами данные показывают высокую распространенность альбуминурии стадии А2 даже при отсутствии клинически значимого снижения СКФ у больных с нормальной и избыточной массой тела. Однако при присоединении ожирения отмечается значительное увеличение числа больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в сочетании с высоким и очень высоким уровнем альбуминурии. Таким образом, присоединение ожирения вносит существенный вклад в формирование почечной дисфункции у пациентов с ХСН.

Выявление высокой доли висцерального ожирения даже среди лиц с нормальной массой тела свидетельствует о целесообразности оценки не только ИМТ, но и содержания висцерального жира, а также выраженности абдоминального ожирения.

Результаты исследования показывают, что рост альбуминурии и снижение СКФ по мере нарастания ИМТ у больных с ХСН значимо ухудшают прогноз, что находит отражение в увеличении комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Негативные последствия влияния ожирения на почки могут являться как следствием развивающихся коморбидных состояний, таких как СД, артериальная гипертензия, так и результатом прямого воздействия жировой ткани на почки, связанного с эндокринной активностью продуцируемых адипоцитами веществ – адипонектина [15, 16], лептина [17, 18] и резистина [19]. Полученные в нашем исследовании результаты отражают рост

концентрации лептина и уменьшение концентрации адипонектина в сыворотке при присоединении к ХСН ожирения. Функциональные изменения в почках при ожирении связывают, в первую очередь, с высокой метаболической активностью висцеральной жировой ткани, которая синтезирует адипоцитокينات, обладающие эндокринным, паракринным, аутокринным и провоспалительным эффектом [20]. В результате запускаются ряд метаболических механизмов, таких как гиперинсулинемия и развитие инсулинорезистентности [21], системное воспаление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22], нарушение метаболизма липидов [23], которые лежат в основе развития и прогрессирования дисфункции почек. Считается, что наличие ожирения ассоциировано с гиперпродукцией лептина вследствие лептинорезистентности. Лептин является активатором фиброгенеза, что приводит к повреждению почечной ткани [18]. Кроме того, показано, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [24].

С другой стороны – у пациентов с ожирением наблюдается снижение активности и концентрации адипонектина в плазме крови [25]. Доказано, что низкие уровни адипонектина наблюдаются при сахарном диабете, воспалении и атеросклерозе [26]. Проведенные ранее исследования демонстрируют важную связь между адипонектином и альбуминурией [27]. Ряд авторов предлагают изучение уровня адипонектина как биомаркера альбуминурии при ожирении [28–30].

Результаты нашего исследования показывают наличие тесных корреляционных связей между концентрацией адипонектина и параметрами, отражающими функциональное состояние почек. Нефропротективное влияние адипонектина можно объяснить способностью его снижать уровень экспрессии TNF- α , подавлять его провоспалительное действие, способствовать адекватности эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, ингибировать гиперпролиферацию эндотелиальных клеток [31].

Еще одним из основных патогенетических звеньев прогрессирования ХБП является инсулинорезистентность. Известно, что инсулинорезистентность стимулирует развитие системных и местных (органных и тканевых вазоконстрикторных) реакций, эндотелиальной дисфункции, приводящей к дефициту основного вазодилатора – ок-

сида азота NO. Для почек это означает нарушение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [32]. Полученные нами данные подтверждают важный патогенетический вклад ИР в формирование почечной дисфункции, о чем свидетельствует наличие значимой корреляционной связи между ИР и альбуминурией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено достоверное ухудшение функционального состояния почек, а также рост комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН на фоне ожирения при сопоставимом ФК. Отмечено, что у больных с ХСН с ФК I–III при нормальной и избыточной массе тела статистически значимо чаще встречаются патологические уровни альбуминурии (A2–A3), чем снижение клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м². Это диктует необходимость в практическом здравоохранении для оценки функционального состояния почек у больных с ХСН определять не только значение СКФ, но и обязательно уровень альбуминурии.

Достоверные ассоциации между параметрами, характеризующими функцию почек и адипокинами, НОМА-IR, метаболическим индексом отражают значительный патогенетический вклад гормональной активности висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентности в развитие и прогрессирование почечной дисфункции у больных с ХСН и ожирением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО. Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний». СПб., 2017;1–164
2. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO. National clinical recommendations «Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases». St. Petersburg, 2017;1–164 (In Russ.)
3. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart* 2017;103(23):1848–1853. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310794
4. Nasybullina AA, Bulashova OV, Osloпов ВН и др. Клиническая характеристика пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек. *Вестник современной клинической медицины* 2015;8(1):85–89
5. Nasibullina AA, Bulashova OV, Osloпов VN et al. The clinical characteristics of patients with heart failure in combination with chronic kidney disease. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2015;8(Suppl. 1):85–89 (In Russ.)
6. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал* 2014;8(112):7–37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
7. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV et al. Clinical guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioneuroprotection. *Russian Journal of Cardiology* 2014;8(112):7–37 (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
8. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int* 2017;91(5):1224–1235. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.013
9. Российское кардиологическое общество. Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности. Общество специалистов по сердечной недостаточности. Клинические рекомендации 2019 https://scardio.ru/content/activities/2019/guide/KP_XCH_2019.pdf
10. Russian Cardiology Society. National Society of Specialists in Myocardial Disease and Heart Failure. Society of Heart Failure Specialists. Clinical recommendations 2019 (In Russ.)
11. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению 2019 http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf
12. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches 2019 (In Russ.)
13. Недогода СВ, Барыкина ИН, Саласюк АС. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2017;1(61):134–140
14. Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical recommendations for obesity: concept and perspectives. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2017;1(61):134–140 (In Russ.)
15. Amato MC. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011;10(183):1–8
16. Ройтберг ГЕ, Дорош ЖВ, Шархун ОО и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(3):264–274. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274
17. Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(3):264–274 (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274
18. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):39–48. doi: 10.1053/ajkd.2008.03.003
19. Попова ИР, Торчинский НВ, Драпкина ОМ, Ивашкин ВТ. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Клиницист* 2012;6(2):36–40. doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-36-40
20. Popova IR, Torchinskiy NV, Drapkina O, Ivashkin VT. Assessment of renal function in patients with overweight and obesity. *The Clinician* 2012;6(2):36–40 (In Russ.). doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-36-40
21. Резник ЕВ, Никитин ИГ. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины* 2019;9(1):5–22. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
22. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2019;9(1):5–22 (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
23. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Багманова НХ и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического

исследования ХРОНОГРАФ. *Российский кардиологический журнал* 2018;2(154):91–101. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101

Kobalava ZD, Villevalde SV, Bogmanova NK et al. The prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study KHRONOGRAPH. *Russian Journal of Cardiology* 2018;2(154):91–101 (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-91-101

15. Kuo I-C, Wu P-H, Lin Y-H et al. The association of adiponectin with metabolic syndrome and clinical outcome in patients with non-diabetic chronic kidney disease. 2019 Jul 19;14(7):e0220158. doi: 10.1371/journal.pone.0220158

16. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int* 2009;76:145–148

17. Zhong Yu J, Kalantar-Zadeh K, Rhee CM. Adiponectin and Leptin in Kidney Disease Patients: Diagnosis and Treatment Endocrine Disorders in Kidney Disease, pp.277-290 January 2019;10.1007/978-3-319-97765-2_20

18. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006;151:175–183

19. Ellington AA, Malik AR, Klee GG et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension* 2007;50:708–714

20. Шишкова ЮН, Миняйлова НН, Ровда ЮИ, Каракова ЛМ. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы). *Мать и дитя в Кузбассе* 2018;2(73):9–15

Shishkova UN, Minyailova NN, Rovda Yul, Karakova LM. Mechanisms of kidney damage in obesity and metabolic syndrome (literature review). *Mother and child in Kuzbass* 2018;2(73):9–15 (In Russ.)

21. Artunc F, Schleicher E, Weigert C et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(12):721–737. doi: 10.1038/nrneph.2016.145

22. Ruster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013;33:44–53

23. Noor S, Alam F, Fatima SS et al. Role of Leptin and dyslipidemia in chronic kidney disease. *Pak J Pharm Sci* 2018;31(3):893–897

24. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология* 2014;3(18):24–33

Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI et al. Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity (review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(3):24–33 (In Russ.)

25. Saraheimo M, Forsblom C, Thorn L et al. Serum adiponectin and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(6):1165–1169. doi: 10.2337/dc07-2306

26. Федорова ЕЮ, Кутырина ИМ. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении. *Нефрология и диализ* 2006;(2):3–12

Fedorova EYu, Kutirina IM et al. Mechanisms of the kidney damage in case of obesity (review). *Nephrology and dialysis* 2006;(2):3–12 (In Russ.)

27. Ahima RS. Linking adiponectin to proteinuria. *JCI* 2008;118(2):1619–1622

28. Risheng Y, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab* 2013; 2(3):133–141

29. Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease: a complex and context sensitive clinical situation. *Journal of Renal Nutrition* 2011;21(1):82–86

30. Jeon WS, Park JW, Lee N et al. Urinary adiponectin concentration is positively associated with micro- and macrovascular complications. *Cardiovasc Diabet* 2013;12:137

31. Бабенко АЮ, Байрашева ВК. Диабетическая нефропатия: зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? *Медицинский совет* 2015;7:32–43. doi: 10.21518/2079-701X-2015-7-32-43

Babenko AY, Bayrasheva VK. Diabetic nephropathy. Is

renoprotection determined by the choice of hypoglycemic therapy? *Meditsinskiy sovet* 2015;(7):32–43 (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2015-7-32-43

32. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Афонина СН и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология* 2017;21(3):25–38. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38

Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN et al. Kidney diseases and obesity: molecular relationship and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):25–38 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-25-38

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

Сведения об авторах:

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

Доц. Фабрицкая Светлана Валерьевна, канд. мед. наук
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: (8442)24-22-92; e-mail: lanabelenkova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5736-2235

Рындина Юлия Андреевна
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, аспирант. Тел.: (8442)24-22-92; e-mail: rindina91@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9351-3002

About the authors:

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

Svetlana V. Fabritskaya, MD, PhD
Affiliations: 400131, Russia, Volgograd, 1, Pavshikh Bortsov Sq. Volgograd State Medical University. Associate Professor at the Department of Internal Medicine: Pediatric faculty/Dental. Phone: (8442)24-22-92; e-mail: lanabelenkova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5736-2235

Yuliya A. Rindina.
Affiliations: 400131, Russia, Volgograd, 1, Pavshikh Bortsov Sq. Volgograd State Medical University. PhD student at the Department of Internal Medicine: Pediatric faculty/Dental. Phone: (8442)24-22-92, e-mail: rindina91@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9351-3002

Поступила в редакцию: 30.04.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 30.04.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© М.И. Умалатова, Г.М. Летифов, Б.М. Махачев, 2020
УДК 616.61 +616.6]- 007-053.1 : 616.1

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-37-42

М.И. Умалатова¹, Г.М. Летифов^{2*}, Б.М. Махачев³

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САКУТ-СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

¹Детская поликлиника №3, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия; ²кафедра педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ³кафедра детской хирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Врожденные аномалии почек и мочевых путей у детей входят в понятие САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)-синдром и часто сопровождаются изменениями сердечно-сосудистой системы, что требует междисциплинарного подхода при их наблюдении. **ЦЕЛЬ:** оценка характера и частоты морфофункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у детей с САКУТ-синдромом и оптимизация их диспансерного наблюдения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 120 детей – 90 с САКУТ-синдромом (1-я группа) (24 – удвоение мочевыводящих путей, 36 – с врожденным гидронефрозом, 30 – с поликистозной болезнью почек) и 30 практически здоровые дети (2-я группа). В 1-й группе было 38 (42,2%) мальчиков и 52 (57,8%) девочек в возрасте от 4 до 16 лет (средний возраст 8±5,82 года), во 2-й группе – 13 (43,3%) мальчиков и 17 (56,7%) девочек в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст 6±6,73 года). Проведено комплексное обследование мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем с использованием ультразвуковой диагностики и холтеровского мониторирования ЭКГ и артериального давления. Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica 8.0» («Stat Soft Inc., США»). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При САКУТ-синдроме часто хроническую инфекцию регистрировали у детей с удвоением МВП (91,7%), гидронефрозом (88,9%). Стойкая и повышенная кристаллурия отмечалась у каждого третьего больного (33,3%) с удвоением МВП, у 47,2% – детей с гидронефрозом, почти у 2/3 больных (73,3%) с поликистозом. У детей с САКУТ-синдромом в 15,0% случаев выявлены врожденные пороки сердца, высока частота малых аномалий развития сердца с превалированием встречаемости ложной хорды левого желудочка (38,9%) и пролапса митрального клапана (33,6%). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные нами данные обосновывают необходимость включения в стандарт диспансерного наблюдения детей с врожденными пороками развития ОМС осмотра детским кардиологом 1-2 раза в год с дополнительным обследованием ССС (проведение ЭКГ, ультразвукового исследования сердца и суточного мониторирования артериального давления).

Ключевые слова: мочевая система, САКУТ-синдром, врожденные пороки сердца, дети

М.И. Umalatova¹, G.M. Letifov^{2*}, B.P. Makhachev³

MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CAKUT SYNDROME IN CHILDREN

¹Children's Clinic No. 3, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia; ²Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ³Department of Pediatric Surgery, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Congenital abnormalities of the kidneys and urinary tract in children are included in the concept of CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) – a syndrome and are often accompanied by changes in the cardiovascular system, which requires an interdisciplinary approach when observing them. **THE AIM:** to evaluate the nature and frequency of morphofunctional disorders of the cardiovascular system in children with CAKUT syndrome and optimize their medical follow-up. **PATIENTS AND METHODS.** 120 children were examined-90 with CAKUT syndrome (group 1) (24 – the doubling of the urinary tract, 36 – with congenital hydronephrosis, 30 – with polycystic kidney disease), and 30 practically healthy children (group 2). In group 1, there were 38 (42.2%) boys and 52 (57.8%) girls aged 4 to 16 years (average age 8±5.82 years), in group 2-13 (43.3%) boys and 17 (56.7%) girls aged 4 to 15 years (average age 6±6.73 years). A comprehensive examination of the urinary and cardiovascular systems was performed using ultrasound diagnostics and Holter monitoring of ECG and blood pressure. Statistical processing was performed using the program "Statistica 8.0" ("Stat Soft Inc., USA"). **RESULTS.** In CAKUT syndrome, often chronic infection was registered in children with a doubling of MVP (91.7%), hydronephrosis (88.9%). Persistent and increased crystalluria was observed in every third patient (33.3%) with a doubling of MVP, in 47.2% of children with hydronephrosis, and in almost 2/3 of patients (73.3%) with the polycystic disease. In children with CAKUT syndrome, congenital heart disease was detected in 15.0% of cases, with a high frequency of small heart abnormalities with a predominance of the left ventricular false chord (38.9%) and mitral valve prolapse (33.6%). **CONCLUSION.** The data obtained by us justify the need to include in the standard of

*Летифов Г.М. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и неонатологии. Тел.: 8(909)4381113; e-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

*Letifov G.M. 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan Lane. Rostov State Medical University, Department of Pediatrics and Neonatology. Phone: 8(909)4381113; e-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

dispensary observation of children with urinary tract congenital malformation examination by a pediatric cardiologist 1-2 times a year with additional examination of the cardiovascular system (ECG, heart ultrasound, and daily blood pressure monitoring).

Keywords: urinary system, CAKUT syndrome, congenital heart defects, children

Для цитирования: Умалатова М.И., Летифов Г.М., Махачев Б.М. Морфофункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы при САКУТ синдроме у детей. Нефрология 2020;24(5):37-42. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-37-42

For citation: Umalatova M.I., Letifov G.M., Makhachev B.P. Morphofunctional disorders of the cardiovascular system in CAKUT syndrome in children. Nephrology 2020;24 (5):37-42 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-37-42

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные аномалия развития органов мочевыделительной системы (ОМС) входят в число распространенных врожденных патологий, обнаруживающихся при ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода [1–4]. Однако очень редко дизэмбриогенез органов мочевой системы существует изолированно. Как правило, имеет место и нарушение развития других органов, прежде всего при осмотре выявляются множество внешних признаков соединительнотканного дизэмбриогенеза. В таких случаях обычно используется термин «синдромальный САКУТ» [5]. Термин САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)-синдром, обозначающий сочетанную врожденную аномалию почек и мочевых путей, является общепринятым в педиатрической нефрологии [6].

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАМП) составляют в среднем 25 % от общего числа всех генетических пороков, диагностируемых внутриутробно, и включают в себя как отдельные пороки развития почек или мочевых путей, так и их сочетания [7]. Основными составляющими САКУТ-синдрома зачастую являются врожденный гидронефроз, удвоение мочевыводящих путей, поликистозная болезнь.

При поликистозной болезни почек наиболее актуальными в педиатрической практике являются аутосомно-рецессивный поликистоз почек (Поттер I), мультикистозная дисплазия (Поттер II) и аутосомно-доминантный поликистоз почек (Поттер III), требующие современной диагностики для определения прогноза и тактики ведения [8].

Гидронефроз составляет 5% от общего количества больных с пороками развития мочевыделительной системы. Превалирует одностороннее поражение почки – в 95 % случаев. [9]. Установлено влияние обструктивных нарушений уродинамики на постнатальное становление структурной организации лоханки при врожденном гидронефрозе [10]. Обструкция в области лоханочно-мочеточникового сегмента будет продолжать вызывать споры в плане целесообразности выделения пациентов, которых можно наблюдать в динамике пока основной процесс не разрешится самостоятельно [11].

Причиной САКУТ-синдрома могут являться генетические факторы, факторы окружающей среды, воздействующие на организм женщины до или во время беременности. Генетический фактор вносит существенный вклад в формирование врожденных аномалий почек и мочевых путей на основании доказанной роли мутаций в более чем в 200 генах, связанных с развитием данных аномалий [7, 12, 13].

К основным причинам развития САКУТ-синдрома относят одновременную мутацию генов PAX2 и EMX2. Исследования показали отсутствие подобной мутации генов у здоровых эмбрионов мышей и человека, причем у людей оба гена находятся на хромосоме 10 q, и их мутация сопровождается полной деструкцией хромосомы [14].

Наличие генетически обусловленных синдромов обосновывает необходимость комплексного подхода к обследованию детей с аномалией развития почек для ранней диагностики синдромальных вариантов патологии, что важно для определения нефрологического, витального, социального и семейного прогнозов заболевания [15].

САКУТ-синдром является одной из наиболее частых причин развития ХБП у детей (у 42,5% пациентов) [16]. В этих случаях актуальными становятся мониторинг стадий течения ХБП, использование современных инновационных методов оценки клинко-лабораторных показателей прогрессирования ХБП [17, 18].

Помимо патологии органов мочевой системы, у детей с компонентами САКУТ-синдрома часто выявляется патология других органов, в том числе сердечно-сосудистой системы (ССС) [19–23]. Наибольший удельный вес в структуре пороков развития почек у умерших детей принадлежит гипоплазии, аномалиям дифференцировки (дисплазия), гидронефрозу и уретерогидронефрозу. Из врожденных пороков сердца и сосудов ведущее место в структуре аномалий по секционным данным принадлежит коарктации аорты, далее располагаются синдром гипоплазии левых отделов сердца, дефект межжелудочковой перегородки и дефект межпредсердной перегородки [24]. Авторы отмечают, что структура сочетанных пороков мочеполовой и сердечно-сосудистой систем отли-

чается от популяционного регистра изолированных пороков, что позволяет предположить наличие общего механизма нарушения эмбриогенеза.

При сочетанных пороках развития наибольшее распространение в родословных имели признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) – более 50% у родственников пробандов и более 70% у детей, болезни почек – у родственников в 19–29%, у детей – в 40–50%. НДСТ, болезни почек, равно как и сердечно-сосудистая патология, имели признаки накопления от I до III поколения.

Наследственные структурно-функциональные нарушения соединительной ткани явились фоновой основой для возникновения ассоциированной патологии, причем морфофункциональные и метаболические дефекты, характеризующие НДСТ, видоизменяли течение вновь приобретенной патологии. Почечные болезни включают различную врожденную патологию – 24,1% в I поколении и 30,3% во II [25].

В этих случаях почти у 10% детей отмечается ухудшение гидронефроза при постнатальной визуализации, более чем у 5% отмечаются признаки патологии, связанной с нарушением функции почек. Вместе с тем, многие аспекты течения ассоциированной патологии органов мочевой системы и ССС до конца не изучены, не отработаны четкие рекомендации по эффективной диспансеризации этой категории больных.

Целью данного исследования явились оценка характера и частоты морфофункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у детей с САСУТ-синдромом и оптимизация диспансерного наблюдения этой категории больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе уронефрологического отделения ГБУЗ «Дагестанская республиканская клиническая больница г. Махачкалы» РД обследовано 120 детей, в том числе 90 с САСУТ-синдромом (1-я группа) (24 – удвоение ЧЛС и мочевыводящих путей, 36 – с врожденным гидронефрозом, 30 – с поликистозной болезнью почек) и 30 практически здоровые дети без патологии почек (2-я группа). В 1-й группе было 38 (42,2%) мальчиков и 52 (57,8%) девочки в возрасте от 4 до 16 лет (средний возраст $8 \pm 5,82$ года), во 2-й группе – 13 (43,3%) мальчиков и 17 (56,7%) девочек в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст $6 \pm 6,73$ года).

Для оценки состояния здоровья детей применялись общепринятые клинические методы исследования органов и систем, включая общий и биохими-

ческий анализы крови, общий анализ мочи, анализ суточной мочи и оценку спонтанного ритма мочеиспускания. Функциональное состояние почек оценивали при помощи пробы Зимницкого и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца. Комплекс инструментальных методов исследования включал в себя ультразвуковое сканирование почек с оценкой внутривисцерального кровотока путем цветного доплеровского картирования и мочевого пузыря, эхокардиографическое и электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ и артериального давления.

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), «MedCalc 15.11» («MedCalc Software», Бельгия), «SPSS Statistics v.15.0» («SPSS Inc IBM Company», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из обследованных детей 1-й группы с гидронефрозом у 15 (41,7%) была I, у 11 (30,6%) – II и у 10 (27,7%) – III степень; у большинства детей гидронефроз был односторонним (86,1%).

Частота осложнений пороков почек и приобретенных нефрологических заболеваний у детей с ВПР мочевой системы приведена в табл. 1.

Чаще всего хроническую инфекцию мочевыводящих путей (ИМВП) регистрировали у детей с удвоением почки (91,7%), гидронефрозом (88,9%), что подтверждает ведущую роль нарушения уродинамики в персистенции и адгезии уропатогенной флоры в мочевыделительной системе при данных вариантах аномалий развития.

Нередко при аномалиях развития и нарушении уродинамики имели место повышенная кристал-

Таблица 1 / Table 1

**Осложнения пороков почек и сопутствующие нефрологические заболевания
у детей с аномалиями мочевого системы**
**Complications of kidney defects and concomitant nephrological diseases in children
with abnormalities of the urinary system**

Диагноз	Хроническая ИМВП	ПМР	Кристаллурия	Сморщенная почка	Цистит	Энурез	СКФ < 90 мл/мин/1,73 м ²	Ренальная гипертензия
Удвоение МВП, n=24	22(91,7%*)	3(12,5%*)	8(33,3%)	5(20,8%)	8(33,3%*)	1(4,2%)	-	2(8,3%)
Поликистоз, n=30	10(33,3%)	-	22(73,3%*)	-	-	-	5(16,7%)	19(63,3%*)
Гидронефроз, n=36	32(88,9%)	1(2,8%)	17(47,2%)	4 (11,1%)	2(5,6%)	3(8,3%)	1(2,8%)	3(8,3%)
Всего, n=90	64(71,1%)	4(4,4%)	47(38,7%)	9(6,2%)	10(11,9%)	4(2,5%)	6(3,7%)	24(16,%)

Здесь и в табл. 2: * достоверность различий $p < 0,05$

Таблица 2 / Table 2

Структура малых аномалий развития сердца у детей с аномалиями мочевого системы
**The structure of small anomalies in the development of the heart in children
with abnormalities of the urinary system**

Диагноз	Пролапс митрального клапана	Добавочная хорда	Пролапс трикуспидального клапана	Прочие	Всего	%
Удвоение	7(18,4%)	9(37,5%)	6(21,4%)	-	22	19,5
Поликистоз	6(15,8%)	2(4,5%*)	4(14,3%)	3(100%)	15	13,3
Гидронефроз	14(36,8%)	17(38,6%)	13(46,4%*)	-	44	38,9
Всего	38(33,6%)	44(38,9%)	28(24,8%)	3(2,7%)	113	100

лурия и риск осложнения основной патологии мочекаменной болезнью. Так, стойкая и повышенная кристаллурия отмечалась у каждого третьего больного (33,3 %) с удвоением мочевыводящих путей, у 47,2 % детей – с гидронефрозом, почти у 2/3 больных (73,3 %) – с поликистозом.

Оценка СКФ по формуле Шварца с учетом уровня креатинина в сыворотке крови позволила установить стадию прогрессирования ХБП. В 17 (47,2%) случаях диагностирована гиперфилтрация (СКФ ≥ 130 мл/мин/1,73 м²), у 6 (16,7%) больных была диагностирована ХБП 1 стадии (СКФ – 95,35 мл/мин/1,73 м²) и у 13 (36,1%) пациентов – ХБП 2 стадии (СКФ – 80,87 мл/мин/1,73 м²). Полученные показатели значимо отличались от соответствующих данных контрольной группы (СКФ – 111,86 мл/мин/1,73 м²) ($p < 0,05$).

Оценка морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы (ССС)

При проведении ЭХО-КГ выявлено, что у детей с SACUT-синдромом в 15,0% случаев выявлены ВПС. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) выявлен в 20,8% случаев, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) диагностирован у 29,2% детей, открытый артериальный проток (ОАП) – в 12,5%, пороки аортального клапана – в 6,25%, стеноз легочной артерии – в 6,25%, тетрада Фалло – в 4,2% и сочетанные пороки – в 20,8% случаев, что обосновывает включение детей с SACUT-синдромом в группу риска по ВПС.

Синдром соединительной дисплазии значи-

тельно чаще встречался у детей с гидронефрозом, чем при поликистозе, удвоении МВП ($p < 0,05$) и у детей контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). В целом коэффициент ранговой корреляции (r) малых аномалий развития (МАР) сердца и компонентов SACUT-синдрома являлся достаточно высоким и составил 0,782. Данный коэффициент у пациентов с различными аномалиями развития ОМС составлял при удвоении МВП – 0,561, поликистозе – 1,000 и гидронефрозе – 0,814.

При этом степень регургитации митрального клапана 0 ст. была у 21 (58,3%) человека, 1 ст. – у 13 (36,1%) и 2 ст. – у 2 (5,6%).

При проведении суточного мониторинга ЭКГ у детей с SACUT-синдромом были выявлены различные нарушения. Так, феномен укороченного PQ наблюдался у 4 (11,1%) человек и удлиненного интервала QT – у 5 (13,9%). Синусовая тахикардия диагностирована у 6 (16,7%), суточная брадикардия – у 5 (13,9%) и экстрасистолы – у 9 (25,0%) человек. При поликистозной болезни почек выявлено снижение средней продолжительности, а также минимальной и максимальной продолжительности интервала R–R, укорочение интервала QT по сравнению с нормальными показателями ($p < 0,05$).

При проведении суточного мониторинга ЭКГ у детей с SACUT-синдромом были выявлены различные нарушения. Так, феномен укороченного PQ наблюдался у 4 (11,1%) человек и удлиненного QT – у 5 (13,9%). Синусовая тахикардия диагностирована у 6 (16,7%), суточная брадикардия – у

5 (13,9%) и экстрасистолии – у 9 (25,0%) человек. При поликистозной болезни почек выявлено снижение средней продолжительности, а также минимальной и максимальной продолжительности интервала R–R, укорочение интервала QT по сравнению с нормальными показателями ($p < 0,05$).

У детей с поликистозом минимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) днем и максимальная ЧСС ночью составила 146,2 и 137,4 и была статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы (110,3 и 87,5 соответственно) ($p < 0,01$), часто выявлялись желудочковые экстрасистолии (ЖЭС) (в 76,7% случаев), которые преимущественно наблюдались в дневное время (60,9%). У 50% обследованных детей и подростков с поликистозной болезнью почек имелись соединительнотканые дисплазии сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапана, добавочная хорда и другие), у 63,3% – артериальная гипертензия, преимущественно ночной и эпизодический вариант. У 12% обследованных зарегистрирована гипертрофия левого желудочка сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, наиболее частыми осложнениями при САКУТ-синдроме у детей являются нарушение уродинамики, рецидивирующая инфекция, кристаллурия и ренальная гипертензия. При этом превалирование частоты встречаемости того или иного осложнения зависит от варианта ВПР ОМС: ИМС при удвоении ВМП и гидронефрозе, кристаллурия и ренальная гипертензия чаще при поликистозе. Значительное нарушение уродинамики и морфологических изменений органов мочевыделительной системы, высокий риск сочетанной постнатальной патологии требуют проведения визуализационных исследований в постнатальном периоде всем новорожденным с САКУТ-синдромом.

У детей с пороками развития ОМС врожденные пороки сердца выявлены в 15,0% случаев, высока частота малых аномалий развития сердца с превалированием частоты встречаемости ложной хорды левого желудочка (38,9%) и пролапса митрального клапана (33,6%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные обосновывают необходимость включения в стандарт диспансерного наблюдения детей с ВПР ОМС осмотра детским кардиологом 1–2 раза в год с дополнительным обследованием ССС (проведение ЭКГ, ультразвукового исследования сердца и суточного мониторинга артериального давления).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Vemulakonda V, Yiee J, Wilcox DT. Prenatal hydronephrosis: postnatal evaluation and management. *Curr Urol Rep* 2014;15(8):430. doi: 10.1007/s11934-014-0430-5
2. Чугунова ОЛ, Черкасова СВ, Туманова ЕЛ и др. Поликистозная болезнь почек у новорожденных и детей раннего возраста: проблемы диагностики, ведения и лечения. *Педиатрия* 2015;94(3):88–94
3. Chugunova OL, Cherkasova SV, Tumanova EL et al. Polycystic kidney disease in infants and young children: problems of diagnosis, management and treatment. *Pediatrics* 2015;94(3):88–94 (In Russ.)
3. Narayanan R, Shankar B, Kulkarni CD. Localized renal cystic disease. *Indian J Urol* 2015;31:146–147. doi: 10.4103/0970-1591.152923
4. Аверьянова НИ, Долотказина ЕВ, Ширинкин АВ, Балueva ЛГ. Анализ частоты и характера врожденной патологии почек у детей по данным постнатального ультразвукового скрининга. *Современные проблемы науки и образования* 2017;6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27306>
4. Averyanova NI, Dolotkazina EV, Shirinkin AB, Balueva LG. Analysis of the frequency and nature of congenital pathology of the kidneys in children according to postnatal ultrasound screening. *Modern problems of science and education* 2017;6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27306> (In Russ.)
5. Игнатова МС, Морозов СЛ, Крыганова ТА и др. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. *Клиническая нефрология* 2013;2:58–64
5. Ignatova MS, Morozov SL, Kryganova TA et al. Modern ideas about congenital anomalies of the organs of the urinary system (CAKUT syndrome) in children. *Clinical Nephrology* 2013;2:58–64 (In Russ.)
6. Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология* 2017;21(3):18–24. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
6. Kutyrlo IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):18–24 (In Russ.)
7. Сукало АВ, Кильчевский АВ, Мазур ОЧ и др. Молекулярно-генетические основы врожденных аномалий почек и мочевых путей. *Нефрология* 2020;24(3):9–14. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14
7. Sukalo AV, Kilchevsky AV, Mazur OC et al. Genetic aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):9–14 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14
8. Макарова ТП, Булатов ВП, Самойлова НВ и др. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(5):172–176. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176
8. Makarova TP, Bulatov VP, Samoylova NV et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in the structure of cystic dysplasia in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(5):172–176 (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176
9. Гасанов ДА, Барская МА, Терехин СС и др. Анализ хирургического лечения врожденного гидронефроза у детей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016;12(5):799–802
9. Hasanov DA, Barskaya MA, Teryokhin SS et al. Analysis of the surgical treatment of congenital hydronephrosis in children. *International Journal of Applied and Basic Research* 2016;12(5):799–802 (In Russ.)
10. Ростовская ВВ, Хватынец НА, Морозова ОЛ и др. Морфология нарушений уродинамики при врожденном гидронефрозе у детей грудного и раннего возраста. *Педиатрия* 2019;98(2):80–87
10. Rostovskaya BB, Khvatynets NA, Morozova OL et al. The mor-

phology of urodynamic disorders in congenital hydronephrosis in infants and young children. *Pediatrics* 2019;(2):80–87 (In Russ.)

11. Врублевский СГ, Врублевская ЕН. Гидронефроз у детей (взгляд сквозь призму времени). *Детская хирургия* 2018;22(1):4–8

Vrublevsky SG, Vrublevsky EN. Hydronephrosis in children (look through the prism of time). *Children's surgery* 2018;22(1):4–8 (In Russ.)

12. Weber S. Noval genetic aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(2):212–218. doi: 10.1097 / MOP.0b013e32834fdbd4

13. Vivante F, Kohl S, Hvang D-Y et al. Singl-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CACUT) in humans. *Pediatr Nephrol* 2014;29:695–704. doi: 10.1007/s00467-013-2684-4

14. Boualia SK, Gartin Y, Murawski I et al. Vesicoureter Reflux and Other Urinary Tract Malformation in Mice Compound Heterozygous for PAX2 and EMX2. *PRoS One* 2011;6(6):215–224

15. Морозов СЛ, Пирузиева ОР, Длин ВВ. Клинический случай папиллоренального синдрома. *Клиническая нефрология* 2018;1:45–50

Morozov SL, Piruzieva OR, Dlin VV. A clinical case of papillorrenal syndrome. *Clinical Nephrology* 2018;1:45–50 (In Russ.)

16. Лысова ЕВ, Савенкова НД. Частота САКУТ-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016;61:212–213

Lysova EV, Savenkova ND. Chastota CAKUT-sindroma v etiologicheskoy strukture hronicheskoy bolezni pochek u detej i podrostkov. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016;61:212–213 (In Russ.)

17. Бойко СВ. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика. *Нефрология и диализ* 2020;22(1):53–70

Baiko SV. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics. *Nefrologiya i dializ* 2020;22(1):53–70 (In Russ.)

18. Морозов СЛ, Аксенова МЕ, Пирузиева ОР. Программа определения функционального состояния почек у пациентов детского возраста. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2018663354, 25.10.2018. Заявка № 2018660742 от 04.10.2018

Morozov SL, Aksenova ME, Piruzieva OR. The program for determining the functional state of the kidneys in pediatric patients. Certificate of registration of a computer program RU 2018663354, 10.25.2018. Application No. 2018660742 dated 10/04/2018 (In Russ.)

19. Умалатова МИ. Сочетанные пороки развития сердца и органов мочевой системы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011;56(6):47–45

Umalatova MI. Combined malformations of the heart and organs of the urinary system in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2011;56(6):47–45 (In Russ.)

20. Умалатова МИ, Османов ИМ, Летилов ГМ, Махачев БМ. Поликистозная болезнь почек и пороки развития сердечно-сосудистой системы у детей. *Врач-аспирант* 2016;75(2):42–48

Umalatova MI. Combined malformations of the heart and organs of the urinary system in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2011;56(6):47–45 (In Russ.)

21. Умалатова МИ, Лефитов ГМ, Махачев БМ. Частота и характер патологии сердечно-сосудистой системы при врожденном гидронефрозе у детей. *Вестник новых медицинских технологий* 2016;23(2):101–104

Umalatova MI, Lefitov GM, Makhachev BM. The frequency and nature of the pathology of the cardiovascular system in congenital hydronephrosis in children. *Bulletin of new medical technologies* 2016;23(2):101–104 (In Russ.)

22. Нечаева ГИ, Логинова ЕН, Цуканов АО и др. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход. *Лечащий врач* 2016;1:54–57

Nechaeva GI, Loginova EN, Tsukanov AU et al. Pathology of the kidneys with connective tissue dysplasia: an interdisciplinary

approach. *Attending doctor* 2016;1:54–57 (In Russ.)

23. Кильдиярова РР, Углова ДФ. Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015;2(60):54–56

Kildiyarova RR, Uglova DF. Cardiac pathology associated with connective tissue dysplasia in women and their newborns. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2015;2(60):54–56 (In Russ.)

24. Эрман МВ, Первунина ТВ. Кардиоренальный синдром у детей. *Педиатрия* 2012;95(5):27–31

Erman MV, Pervunina TV. Cardiorenal syndrome in children. *Pediatrics* 2012;95(5):27–31 (In Russ.)

25. Николаев КЮ, Гичева ИМ, Давидович ГА и др. Семейные особенности сочетанной сердечно-сосудистой и почечной патологии на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани и программа профилактики у детей-пробандов. *Педиатрия* 2012;91(5):6–11

Nikolaev KU, Gicheva IM, Davidovich GA et al. Family features of combined cardiovascular and renal pathology in the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia and a prophylaxis program in children-probands. *Pediatrics* 2012;91(5):6–11 (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Умалатова Мадина Исмаиловна
367026, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Абдулхакима Исмаилова, д. 23б. Детская поликлиника №3, врач ультразвуковой диагностики. Тел.: 8(928)2189132; e-mail: umalat2006@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6017-0771

Проф. Летилов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой. Тел.: 8(909)4381113; e-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

Проф. Махачев Башир Магомедович, д-р мед. наук
367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, площадь им. Ленина, д. 1. Дагестанский государственный медицинский университет, кафедра детской хирургии. Тел.: 8(960)4150888; e-mail: drkb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4479-1882

About the authors:

Madina I. Umalatova, MD
Affiliations: 367026, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, 23b Abdulhakima Ismailova St. State Budgetary Instit. Phone: 8(928)2189132; e-mail: umalat2006@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6017-0771

Prof. Gadzhi M. Letifov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan Lane. Rostov State Medical University, Department of Pediatrics and Neonatology, Head of Department. Phone: 8(909)4381113; e-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

Prof. Bashir M. Makhachev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 367000, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin Square, 1. Dagestan State Medical University, Department of Pediatric Surgery. Phone: 8(960)4150888; e-mail: drkb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4479-1882

Поступила в редакцию: 05.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 05.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, В.В. Гульченко, А.В. Хрипун, 2020
УДК 616.12-092-036.11-06 : 616.1-02 : 616.612

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-43-50

Е.С. Левицкая^{1}, М.М. Батюшин¹, В.В. Гульченко^{1,2}, А.В. Хрипун^{1,2}*

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КАНАЛЬЦЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

¹Кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ²кардиологическое отделение №1, Ростовская областная клиническая больница, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Изучение прогностической значимости маркеров канальцевой дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и артериальной гипертензией (АГ) имеет высокую актуальность в связи с единством патогенетических механизмов и их последствиями, развивающимися при остром коронарном событии. **ЦЕЛЬ.** Анализ влияния показателей канальцевой дисфункции на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в позднем периоде после ОКС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 103 пациента с АГ и ОКС. Всем включенным в исследование пациентам была выполнена коронароангиография (КАГ) со стентированием коронарных артерий. Перед КАГ осуществлялся сбор клинико-анамнестических данных, применяли лабораторные (в том числе креатинин и мочевины, калий и натрий, осмолярность плазмы) и инструментальные методы диагностики. Определяли концентрацию калия и натрия в суточной моче, калийурез и натрийурез, осмолярность мочи, расчетный показатель осмолярного клиренса (ОК). Была выполнена импедансометрия для определения водного баланса жидких сред организма. Спустя 17,0±0,51 мес была произведена регистрация конечных точек исследования – ОИМ, НС, стабильная стенокардия напряжения, повторная реваскуляризация миокарда (РМ), смерть. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что увеличение ОК ассоциируется с риском развития повторных РМ в позднем периоде после ОКС (χ^2 -критерий = 3,89, $p = 0,04$). Среди показателей электролитного остатка мочи статистически значимое влияние на риск повторных РМ выявлено при увеличении концентрации калия в моче (χ^2 -критерий = 4,63, $p = 0,03$) и суточного калийуреза (χ^2 -критерий = 4,85, $p = 0,03$). Показатель ОК и повышение электролитного остатка мочи были рассмотрены и обоснованы как маркеры канальцевой дисфункции. Установлено комплексное влияние повышения ОК и снижения объема внутриклеточной жидкости от должных величин (χ^2 -критерий = 6,16, $p = 0,4$) на риск повторных РМ. Выявлено, что при изменении баланса объема общей жидкости и ОК происходит потенцирование риска развития повторных РМ. Показано, что при избыточном введении объема жидкости в организм преимущественно внутривенно и увеличении ОК риск развития повторных РМ существенно возрастает. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование позволило установить, что наличие канальцевой дисфункции может быть рассмотрено как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ОКС и АГ. Для всестороннего анализа величины риска необходимыми являются контроль гомеостаза и индивидуальный подбор объема внутривенных инфузий.

Ключевые слова: канальцевая дисфункция, осмолярный клиренс, калийурез, натрийурез, почечные факторы риска, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, реваскуляризация миокарда

E.S. Levitskaya^{1}, M.M. Batiushin¹, V.V. Gul'chenko^{1,2}, A.V. Khripun^{1,2}*

ANALYSIS OF THE EFFECT OF TUBULAR DYSFUNCTION ON THE LIKELIHOOD OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN THE LATE PERIOD AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

¹Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov-on-Don, Russia; ²Rostov Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 1, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The study of the prognostic significance of markers of tubular dysfunction in patients with the acute coronary syndrome (ACS) and arterial hypertension (AH) is highly relevant, due to the unity of pathogenetic mechanisms and their consequences that develop during an acute coronary event. **PURPOSE.** Analysis of the influence of tubular dysfunction indicators on the risk of cardiovascular complications in patients with hypertension in the late period after ACS. **PATIENTS AND**

*Левицкая Е.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет. Тел.: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

*Levitskaya E.S. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29. Rostov State Medical University. Phone: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

METHODS. The study included 103 patients with hypertension and ACS. All patients included in the study underwent coronary angiography (CAG) with stenting of the coronary arteries. Before CAG, clinical and anamnestic data were collected, laboratory (including creatinine and urea, potassium and sodium, plasma osmolality), and instrumental diagnostic methods were used. The concentration of potassium and sodium in the daily urine, potassium and natriuresis, osmolality of urine, and the calculated osmolar clearance index (OC) were determined. Impedance spectrometry was performed to determine the water balance of the body's liquid media. After 17.0 ± 0.51 months, the endpoints of the study were registered: AMI, NS, stable stress angina, repeated myocardial revascularization (RM), and death. **RESULTS.** It was found that an increase in OC is associated with the risk of developing repeated RM in the late period after ACS (χ^2 -criterion = 3.89, $p = 0.04$). Among the indicators of the electrolyte balance of urine, a statistically significant effect on the risk of repeated RM was found with an increase in the concentration of potassium in the urine (χ^2 -criterion = 4.63, $p = 0.03$) and daily potassium urea (χ^2 -criterion = 4.85, $p = 0.03$). The OC index and an increase in the electrolyte balance of urine were considered and justified as markers of tubular dysfunction. The complex effect of increasing the OC and reducing the volume of intracellular fluid from the proper values (χ^2 -criterion = 6.16, $p = 0.4$) on the risk of repeated RM was established. It was found that when the balance of the volume of total fluid and CA is changed, the risk of developing repeated RM is potentiated. It is shown that with the excessive introduction of fluid volume into the body, mainly intravenously and an increase in OC, the risk of developing repeated RM increases significantly. **CONCLUSION.** The study revealed that the presence of tubular dysfunction can be considered as a predictor of adverse cardiovascular prognosis in patients with ACS and hypertension. For a comprehensive analysis of the risk value, it is necessary to control homeostasis and individual selection of the volume of intravenous infusions.

Keywords: tubular dysfunction, osmolar clearance, kaliuresis, natriuresis, kidney risk factors, acute coronary syndrome, arterial hypertension, myocardial revascularization

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батиushин М.М., Гульченко В.В., Хрипун А.В. Анализ влияния канальцевой дисфункции на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией в позднем периоде после острого коронарного синдрома. *Нефрология* 2020;24(5):43-50. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-43-50

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Gul'chenko V.V., Khripun A.V. Analysis of the effect of tubular dysfunction on the likelihood of developing cardiovascular complications in patients with hypertension in the late period after acute coronary syndrome. *Nephrology* 2020;24(5):43-50 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-43-50

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) включает острые коронарные состояния, имеющие неблагоприятный прогноз. Во всем мире распространенность ОКС занимает ведущие позиции в статистических данных смертности и инвалидности [1, 2]. Важно отметить, что неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений формируется не только в ближайшее время, но в позднем и отдаленном периодах ввиду развития сложных патогенетических механизмов и взаимодействий на уровне всего организма. Гиперактивность нейрогуморальных систем, прогрессирование эндотелиальной дисфункции, нарушение функций сердца – основные факторы, ведущие к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений при ОКС. При наличии коморбидной патологии сердечно-сосудистый риск значительно возрастает. Известно, что наиболее частой патологией, ассоциированной со многими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и других систем, является артериальная гипертензия (АГ). Исходное нарушение системной гемодинамики с ремоделированием миокарда снижает адаптационные механизмы при ОКС всей сердечно-сосудистой системы и органов-мишеней. В то же время, потенцирующими факторами является стойкое или временное нарушение функции других органов, вовлекаемых в патогенез ОКС. Наиболее значимым для форми-

рования прогноза является повреждение почек. Острое повреждение почек (ОПП) при ОКС может иметь 2 основных патогенетических фактора. Первый – резкое нарушение сократительной функции миокарда с последующим снижением оптимальной перфузии почек. Второй – развитие пост-контрастного ОПП в связи с необходимостью введения рентгеноконтрастных препаратов при выполнении интервенционных методов диагностики и лечения ОКС. Известно, что канальцы почек являются наиболее чувствительными к изменению регионарного кровотока, метаболического статуса, гипоксии [3]. Ввиду этого любой из упомянутых вариантов ОПП будет сопровождаться канальцевой дисфункцией.

Работ, посвященных маркерам канальцевой дисфункции при ОКС в ассоциации с АГ, как возможных предикторов неблагоприятного прогноза, недостаточно. В связи с этим целью исследования явился анализ влияния показателей канальцевой дисфункции на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в позднем периоде после ОКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 103 пациента с АГ и ОКС (86 мужчин, 17 женщин). Возраст обследуемых находился в диапазоне $57,9 \pm 0,86$ года ($KS = 0,07$; $p > 0,20$). После проведения всех необ-

ходимых диагностических мероприятий острый инфаркт миокарда (ОИМ) диагностирован у 70 больных, а нестабильная стенокардия (НС) – у 33 пациентов. Критериями невключения в исследование являлись мультифокальный коронарный атеросклероз, хроническая болезнь почек, патологии надпочечников и любая другая сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

Всем включенным в исследование пациентам была выполнена коронароангиография (КАГ) со стентированием коронарных артерий. Перед интервенционным вмешательством были выполнены сбор клинико-anamnestических данных, лабораторные и инструментальные методы диагностики (табл. 1). Среди лабораторных показателей крови оценивались уровни креатинина и мочевины, общего холестерина (ОХС), калия и натрия, осмолярности плазмы. Производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. Также определяли величины калийуреза и натрийуреза, осмолярности мочи.

Для каждого пациента рассчитывали величину осмолярного клиренса (ОК) по формуле (табл. 1):

$$\text{ОК} = \frac{\text{осмолярность мочи (мосм/л)}}{\text{осмолярность плазмы (мосм/л)}} \times \text{объем мочи (мл)}.$$

Средние величины ОК находились в пределах $3,1 \pm 0,12$ мл ($KS = 0,09$; $p > 0,20$).

Пациентам была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки структурных и функциональных изменений миокарда (см. табл. 1). Всем обследованным пациентам была выполнена импедансометрия для определения водного баланса жидких сред организма, таких как общий объем жидкости (ООЖ), объем внутриклеточной жидкости (ОвнуЖ), объем внеклеточной жидкости (ОвнеЖ). Регистрация импедансных показателей производилась до выполнения КАГ (1) и в первые сутки после нее (2). Учитывалась разница между величинами, полученными в разные сроки вмешательства, а также по отношению к должным величинам.

Производился учет водного баланса жидкости, принятой и выделенной пациентом, согласно стандартной методики его выполнения.

Необходимо отметить, что традиционных клинических признаков ОПП в период госпитализации у пациентов зарегистрировано не было.

Спустя $17,0 \pm 0,5$ мес была произведена регистрация конечных точек исследования на основании представленной больными медицинской документации. Установлено, что у 3 пациентов, в течение периода наблюдения развился повторный

ОИМ, НС зарегистрирована у 14 больных, стабильная стенокардия напряжения – у 35 пациентов, 13 больным выполнена повторная реваскуляризация миокарда (РМ), и 4 пациента умерли.

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 ($M \pm \sigma$) или средней ошибки средней ($M \pm m$); 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). Для оценки специфичности и чувствительности полученных данных был применен ROC-анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных установлено, что статистически достоверное влияние на риск развития повторных РМ в позднем периоде после ОКС оказывало повышение величины ОК (χ^2 -критерий = 3,89, $p = 0,04$):

$$\text{Риск повторных РМ} = \exp \times [-3,5 + (0,47 \times \text{ОК(мл)})] / [1 + \exp * (-3,5 + (0,47 \times \text{ОК(мл)})]$$

При выполнении ROC-анализа площадь под кривой соответствовала значениям AUC – 0,67 (среднее), при этом чувствительность метода составила 91,7%, специфичность – 92,8%.

Статистически значимого влияния изменения величины ОК на вероятность развития других конечных точек исследования не получено ($p > 0,05$).

Определение влияния концентрации натрия в моче, натрийуреза на риск развития конечных точек исследования статистически значимого предела не продемонстрировало ($p > 0,05$).

Установлено влияние увеличения концентрации калия в моче (χ^2 -критерий = 4,63; $p = 0,03$) и суточного калийуреза (χ^2 -критерий = 4,85; $p = 0,03$) на повышение риска повторных РМ в позд-

нем периоде после ОКС. Кривая AUC при выполнении ROC-анализа для предикторного значения увеличения калиевого остатка мочи составила 0,67 (средняя), при этом чувствительность – 91,8%, специфичность – 78,2%, повышения калийуреза – 0,75 (хорошее), 90,2% и 93,4% соответственно. На основании полученных данных была сформирована таблица стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС (табл. 2).

Как видно из представленных данных, нарушение реабсорбции калия в моче приводит к развитию коронарных осложнений в позднем периоде после ОКС.

В связи с этим можно предположить, что повышение ОК и электролитного (калиевого) остатка мочи является следствием канальцевой дисфункции и, соответственно, маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ и ОКС.

Важными являются полученные данные методом корреляционной регрессии, свидетельствующие о прямопропорциональной зависимости между показателем ОК и натрия мочи ($R_s = 0,27$; $p = 0,005$), натрийурезом ($R_s = 0,39$; $p = 0,00004$), калийурезом ($R_s = 0,38$; $p = 0,0001$) (рис. 1–3).

Полученные данные подтверждают предположение о канальцевой дисфункции, как патогенетического механизма развития полученных факторов, усугубляющих прогноз сердечно-сосудистых осложнений при АГ и ОКС.

Показатели баланса водных сред организма, введенной и выделенной жидкости, фильтрационной функции почек статистически достоверных данных, оценивающих влияние на изучаемые конечные точки исследования, не продемонстрировали ($p > 0,05$).

Важными данными, полученными в ходе исследования, явились установление статистически значимого комплексного влияния повышения ОК и снижения Δ ОвнуЖ от должных величин (χ^2 -критерий = 6,16; $p = 0,4$) на риск повторных РМ (рис. 1–3).

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Clinical characteristics of patients included in the study

Критерий	$M \pm \sigma$ [min; max]	KS; p
ИМТ, кг/м ²	28,72±0,42	0,08; >0,20
Наличие курения, абс. (%)	48 (46,6)	–
Длительность курения, лет	12,62±15,54 [0; 50]	0,33; <0,01
Наличие ПИКС, абс. (%)	25 (24,27)	–
Число ПИКС	0,27±0,55 [0; 3]	0,46; <0,01
Ранги степени АГ	2,24±0,9 [0; 3]	0,31; <0,01
САД, мм рт. ст.	128,96±16,61 [90; 180]	0,14; <0,05
ДАД, мм рт. ст.	81,8±9,18 [60; 120]	0,29; <0,01
ЧСС, уд/мин	70,02±13,32 [40; 132]	0,18; <0,01
ФВ ЛЖ, %	48,93±7,7 [27,0; 65,0]	0,10; <0,05
КДР ЛЖ, мм	53,36±5,28 [40,0; 73,0]	0,10; <0,05
КДО ЛЖ, мл	141,25±32,6 [72,0; 282,0]	0,10; <0,05
МЖП, мм	13,61±2,03 [8,0; 20,0]	0,19; <0,01
ЗС ЛЖ, мм	12,54±1,66 [9,0; 19,0]	0,22; <0,01
Наличие СД, абс. (%)	14 (13,59)	–
Мочевина, ммоль/л	5,74±1,89 [2,6; 12,6]	0,12; <0,01
Креатинин, мкмоль/л	91,86±1,79	0,06; >0,20
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,14±2,21	0,08; >0,20
Глюкоза, ммоль/л	5,82±0,2 [3,6; 21,83]	0,22; <0,01
Натрий, ммоль/л	140,66±0,29	0,09; >0,20
Калий, ммоль/л	4,09±0,04	0,08; >0,20
Осмолярность плазмы, мосм/л	296,97±0,62	0,07; >0,20
ОХС, ммоль/л	5,06±0,13	0,05; >0,20
Калий в моче, ммоль/мл	50,74±2,53	0,08; >0,20
Натрий в моче, ммоль/мл	225,56±11,31	0,09; >0,20
Калийурез, ммоль/сут	115,93±71,2	0,09; >0,20
Натрийурез, ммоль/сут	551,94±434,43	0,07; >0,20
ООЖ1, л	36,96±5,18 [12,44; 49,46]	0,10; <0,05
ООЖ2, л	36,68±6,83 [3,49; 64,02]	0,16; <0,01
ООЖ1–ООЖдолж, л	0,43±1,69 [-3,24; 6,4]	0,14; <0,01
ООЖ2–ООЖдолж, л	0,16±6,16 [-32,97; 24,14]	0,31; <0,01
ООЖ2–ООЖ1, л ($m \pm SD$)	-0,27±6,54 [-38,91; 24,35]	0,33; <0,01
ОвнуЖ1, л	24,8±0,31	0,08; >0,20
ОвнуЖ2, л	24,74±4,64 [0,26; 48,93]	0,14; <0,01
ОвнуЖ1–ОвнуЖдолж, л	0,27±1,34 [-1,79; 7,16]	0,32; <0,01
ОвнуЖ2–ОвнуЖдолж, л	0,21±3,38 [-24,57; 20,64]	0,37; <0,01
ОвнуЖ2–ОвнуЖ1, л	-0,06±3,52 [-27,05; 20,6]	0,36; <0,01
ОвнеЖ1, л	12,53±2,75 [6,65; 24,76]	0,14; <0,05
ОвнеЖ2, л	12,4±0,25	0,07; >0,20
ОвнеЖ1–ОвнеЖдолж, л	0,14±1,98 [-6,1; 7,14]	0,15; <0,05
ОвнеЖ2–ОвнеЖдолж, л	0,01±2,33 [-9,94; 5,7]	0,19; <0,01
ОвнеЖ2–ОвнеЖ1, л	-0,13±2,26 [-11,87; 4,29]	0,2; <0,01

Примечание. KS – тест Колмогорова–Смирнова; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДР/КДО – конечный диастолический размер/объем; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; СД – сахарный диабет; долж – должные величины.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что при наличии канальцевой дисфункции в период ОКС клеточная гипогидратация потенцирует вероятность сердечно-сосудистых событий в позднем периоде после коронарной катастрофы.

Таблица 2 / Table 2

Стратификация риска повторных реваскуляризаций миокарда в позднем периоде после ОКС на основании величины калия в моче и калийуреза

Risk stratification of the of repeated myocardial revascularization in the late period after acute coronary syndrome based on the kaliuresis

Показатель	Калий мочи, ммоль/л			Калийурез, ммоль/сут		
	0,04	0,1	0,16	150	300	450
Риск РМ, %	9,13	27,2	58,14	14,2	35,7	65,04

Таблица 3 / Table 3

Стратификация риска повторных РМ в позднем периоде после ОКС на основании величины ОК и динамики ООЖ

Stratification of the risk of repeated myocardial revascularization in the late period after ACS based on the value of osmolar clearance and the dynamics of total fluid volume

Показатель	Дельта ООЖ2–ООЖ1, л			Дельта ООЖ2–ООЖдолж, л		
	-40	0	40	-20	0	20
ОК, л	2	0,12	6,1	78,5	0,092	6,1
	5	0,5	23,4	94,5	3,9	22,3
	8	2,5	58,8	98,8	15,2	55,8

Таблица 4 / Table 4

Стратификация риска повторных РМ в позднем периоде после ОКС с учетом объема введенной жидкости и ОК

Stratification of the risk of repeated myocardial revascularization in the late period after ACS taking into account the volume of injected fluid and osmolar clearance

Показатель		ОК, мл		
		2	5	8
Vв/ВИ во время КАГ, л	0,4	4,5	14,6	38,3
	0,8	13,4	35,9	66,96
	1,2	33,5	64,7	86,9
Vв/ВИ после КАГ, л	0,4	1,2	2,24	4,06
	0,8	5,6	9,8	16,7
	1,2	22,0	34,1	48,9
Vв/ВИ всего, л	1,0	1,3	2,85	6,1
	2,0	15,4	28,8	47,3
	2,5	17,2	99,8	99,9
V общ, л	1,0	0,85	1,74	3,53
	2,0	3,1	6,2	11,97
	3,0	10,6	19,7	33,6

По данным логистического регрессионного анализа выявлено, что при увеличении ΔООЖ2–ООЖ1 и ОК (χ^2 -критерий = 6,24; $p = 0,04$), а также ΔООЖ2–ООЖдолж и ОК (χ^2 -критерий = 6,08; $p = 0,04$) происходит потенцирование риска развития повторных РМ (табл. 3).

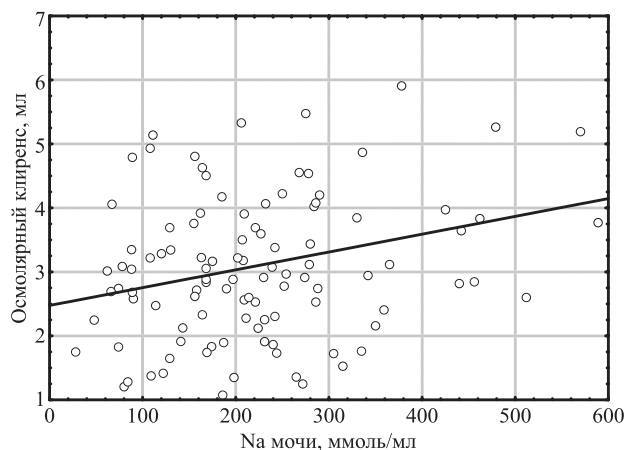


Рисунок 1. График линейной регрессии величин ОК и натрия мочи. Уравнение регрессии: $OK = 2,5 + 0,003 \times Na \text{ мочи}$ (ммоль/мл)

Figure 1. A graph of linear regression between osmolar clearance and sodium urine. Regression Equation: $OK = 2,5 + 0,003 \times Na \text{ мочи}$ (ммоль/мл)

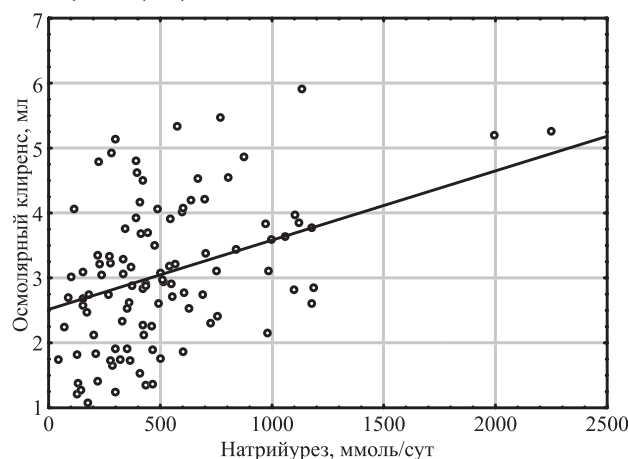


Рисунок 2. График линейной регрессии величин ОК и натрийуреза. Уравнение регрессии: $OK = 2,5 + 0,001 \times \text{натрийурез}$ (ммоль/сут)

Figure 2. A graph of linear regression between osmolar clearance and natriuresis. Regression Equation: $OK = 2,5 + 0,001 \times \text{натрийурез}$ (ммоль/сут)

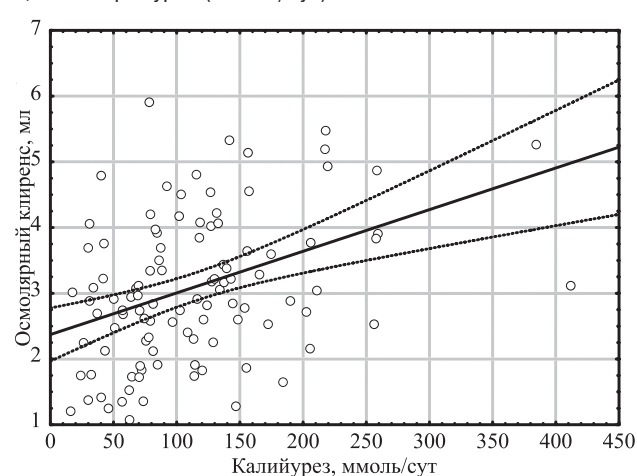


Рисунок 3. График корреляционной регрессии величин ОК и калийуреза. Уравнение регрессии: $OK = 2,37 + 0,006 \times \text{калийурез}$ (ммоль/сут)

Figure 3. A graph of linear regression between osmolar clearance and kaliuresis. Regression Equation: $OK = 2,37 + 0,006 \times \text{калийурез}$ (ммоль/сут)

Несмотря на отсутствие самостоятельного статистически значимого влияния показателей вводимой жидкости на прогноз коронарных событий после ОКС, установлено комплексное влияние данных показателей и величины ОК. Так, при увеличении ОК и объема внутривенных инфузий ($V_{в}/V_{И}$) во время КАГ (χ^2 -критерий = 8,73; $p = 0,01$), $V_{в}/V_{И}$ после КАГ (χ^2 -критерий = 23,83; $p < 0,001$), $V_{в}/V_{И}$ всего (χ^2 -критерий = 19,58; $p < 0,001$), общего объема вводимой жидкости ($V_{общ}$) (χ^2 -критерий = 10,82; $p = 0,004$) вероятность РМ в позднем периоде возрастает (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение маркеров канальцевой дисфункции у пациентов с ОКС и АГ имеет важное прикладное и научное значение. Получение новых сведений позволит расширить возможности оценки развития кардиоренального синдрома, тем самым определить риск сердечно-сосудистых осложнений в клинической практике у пациентов с острым коронарным событием. Детальное изучение признаков дисфункции проксимальных канальцев при острой ишемии миокарда определит вклад в понимание патогенеза острого сердечно-сосудистого события не только на уровне сердца, но и почек.

Маркеры канальцевой дисфункции широко применяются в диагностике ОПП при любых острых состояниях, включая ОКС, а также изучена их значимость у пациентов с ХСН. М. Branković et al. в исследовании «BioSHiFT» продемонстрировали неблагоприятные клинические исходы у пациентов с ХСН, основываясь на показателях нарушения функции канальцев и фильтрационной функции [4]. Причем авторы установили, что предикторное значение канальцевой дисфункции было выше по сравнению со снижением СКФ. Полученные данные объяснимы и основываются на патологических механизмах более раннего повреждения канальцевого аппарата по отношению к гломерулярному фильтру при наличии гипоксии и/или гипоперфузии [4, 5]. В связи с этим обоснованным является определение значимости канальцевой дисфункции у пациентов с острым нейрогуморальным дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией, а также в ряде случаев системной гипоксии.

Полученные в результате нашего исследования данные свидетельствуют о том, что маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза является не только клинически выраженная ОПП, но и субклиническое ее течение, проявляющееся в

определенных лабораторных показателях. Факторами формирования канальцевой дисфункции при ОКС могли явиться малое повреждение канальцевого эпителия при введении рентгеноконтрастного препарата до развернутой стадии постконтрастного ОПП, а также гипоксия и гипоперфузия почек вследствие вазоконстрикции. Именно поэтому дизайном исследования предполагалось включение пациентов с наличием АГ и ОКС ввиду повышения вероятности формирования повреждения проксимальных канальцев в результате ремоделирования сосудистого русла, в целом, и в почках, в частности, с последующим повышением риска развития гипоперфузии и гипоксии тубулярного аппарата. На данном этапе проведенного нами исследования важным являлась оценка значимости влияния на сердечно-сосудистый прогноз показателей канальцевой дисфункции и возможность их применения в клинической практике. Более углубленное изучение субклинических факторов нарушения функции канальцев, возможно, позволит установить пусковой механизм их повреждения.

Работ, посвященных предикторной значимости канальцевой дисфункции до стадии ОПП у пациентов с ОКС, немного. Так, М.Н. Schlossbauer et al. изучили роль канальцевых биомаркеров в когорте пациентов с ишемической болезнью сердца до контрастной экспозиции [6]. Авторы установили, что повышение показателей канальцевой дисфункции ассоциировано с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, включая увеличение риска развития ОКС. Аналогичные данные были получены и при других исследованиях в когорте пациентов с ишемической болезнью сердца [7–9]. М. Kaufmann et al. определили значения различных маркеров канальцевого повреждения у пациентов с болью в груди [10]. В результате исследования установлено, что N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG) является перспективным маркером возможного развития ОПП и заместительной почечной терапии.

В исследовании «BIOMArCS», проведенном в группе пациентов с ОКС, изучалось влияние цистатина С и СКФ на прогноз развития повторных ОКС и сердечно-сосудистых осложнений в целом [11]. Авторы установили, что повышение уровня цистатина С наступает раньше, чем ухудшение экскреторной функции, но достигают нормальных значений (без осложнений ОКС) примерно одинаково – через 2 нед после окончания госпитализации. Важным является заключение авторов о том, что наличие повышенного цистатина С является маркером смерти или повторного ОКС в течение

1 года после сердечно-сосудистого события независимо от показателей шкалы GRACE.

Полученные сведения по потенцирующему влиянию клеточной гипогидратации и маркеров канальцевой дисфункции на риск сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС не изучены в мировой научной практике, но могут быть обоснованы известными данными. Физиологичным является повышение осмоллярного давления плазмы при снижении объема внутриклеточной жидкости, а при существовании дисфункции канальцев высокое осмоллярное давление и клеточная гипогидратация приводят к усугублению функционирования канальцевого аппарата. Полученные сведения демонстрируют не только расширение возможностей прогнозирования сердечно-сосудистого риска, но и многогранность регуляции систем организма, и необходимость комплексной оценки всех систем и функций при наличии патологии.

Важным результатом исследования явилось то, что при увеличении ООЖ организма и существовании патологической функции канальцев при ОКС прогноз пациентов в позднем периоде является неблагоприятным. Полученные сведения ожидаемы и понятны, поскольку перегрузка организма объемом жидкости при нарушенной канальцевой функции является безусловным триггером для прогрессирования тубулярного повреждения. Более того, подтверждением полученных данных является ухудшение прогноза при наличии канальцевой дисфункции и избытке введения жидкости, преимущественно внутривенно. Важным является понимание, что подбор инфузионного введения жидкости должен осуществляться индивидуально у каждого пациента с ОКС с учетом показателей адекватной работы канальцевого аппарата. Необходимо отметить, что при оптимальном введении количества жидкости в организм на фоне канальцевой дисфункции возможно нивелирование сердечно-сосудистого риска в позднем периоде после ОКС, тогда как избыточное введение значительно усугубляет прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена и обоснована роль маркеров канальцевой дисфункции в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в позднем периоде после ОКС. Составлены таблицы, уравнения риска, выделены факторы риска и антириска для определения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ и ОКС в

клинической практике. Полученные результаты исследования могут явиться основой для дальнейшего изучения патогенетических механизмов формирования канальцевой дисфункции при остром коронарном событии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Gouda M, Ammar AS, Naguib TA et al. Incidence and Criteria of Acute Coronary Syndrome among the Population of North Sinai Governorate. *J Heart Res* November 2018;1(1):14–17
2. Iragavarapu T, Radhakrishna T, Babu KJ et al. Acute coronary syndrome in young – A tertiary care centre experience with reference to coronary angiogram. *J Pract Cardiovasc Sci* 2019;5:18–25
3. Palm F, Nordquist L. Renal Tubulointerstitial Hypoxia: Cause and Consequence of Kidney Dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38(7):424–430. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05532.x
4. Brankovic M, Akkerhuis KM, Hoorn EJ et al. Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: Clinical determinants and relation to prognosis (Bio-SHIFT study). *Clin Cardiol* 2020;1–9. doi: 10.1002/clc.23359
5. Tsuruya K, Eriguchi M. Cardiorenal Syndrome in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(2):154–62. doi: 10.1097/MNH.0000000000000099
6. Schlossbauer MH, Hubauer U, Stadler S et al. The role of the tubular biomarkers NAG, kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with chest pain before contrast media exposition. *Biomarkers in medicine* 2019;13(5). doi: 10.2217/bmm-2018-0275
7. Zhu H, Qian Y. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are diagnostic markers of renal dysfunction in older patients with coronary artery disease. *Journal of International Medical Research* 2018;46(6):2177–2185. doi: 10.1177/0300060517748842
8. Nagesh CM, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome. *Indian J Med Res* 2010;132:627–633
9. Garimella PS, Lee AK, Ambrosius WT et al. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. *European heart journal* 2019;40(42):3486–3493. doi: 10.1093/eurheartj/ehz392
10. Kaufmann M, Schlossbauer M, Hubauer U et al. N-acetyl-D-glucosaminidase: A potential biomarker for early detection of acute kidney injury in acute chest pain. *Nephrology* 2020;25(2):135–143. doi: 10.1111/nep.13664
11. Brankovic M, Kardys I, Berg V et al. Evolution of renal function and predictive value of serial renal assessments among patients with acute coronary syndrome: BIOMArCS study. *International Journal of Cardiology* 2020;229:12–19. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.052

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

Сведения об авторах:

Левицкая Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, ассистент кафедры. Тел.: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6165-3943

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим

отделением. Тел.: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-2733-4524

Гульченко Валентина Владимировна

344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Ростовская областная клиническая больница, кардиологическое отделение №1. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2, аспирант, врач-кардиолог. Тел.: 8(918)5335268; e-mail: gulchenkovv@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0003-1207-4384

Хрипун Алексей Валерьевич, канд. мед. наук

344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Ростовская областная клиническая больница, кардиологическое отделение №1, заместитель главного врача по медицинской части, директор сосудистого центра; Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1, ассистент кафедры. Тел.: 8(918)5581225; e-mail: khripoun@yandex.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6765-2837

About the authors:

Ekaterina S. Levitskaya, MD, PhD

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, assistant of the department. Phone: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

Prof. Mihail M. Batiushin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane,

29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Professor Department, Head of the Nephrology Department. Phone: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-2733-4524

Valentina V. Gul'chenko, cardiologist

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, st. Blagodatnaya, 170. Rostov Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 1. Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, graduate student. Phone: 8(918)5335268; e-mail: gulchenkovv@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0003-1207-4384

Aleksej V. Khripun, MD, PhD

Affiliations: 344022, Russia, st. Blagodatnaya, 170. Rostov Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 1, Deputy Chief Medical Officer, Director of the Vascular Center. Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Internal Medicine No. 1, assistant of the department. Phone: 8(918)5581225; e-mail: khripoun@yandex.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6765-2837

Поступила в редакцию: 10.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 10.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© А.М. Мамбетова, Ш.Н. Гатураева, И.Л. Семенова, А.Ш. Кегадуев, 2020
УДК 616.61-036.12 +616.71-007.234]-036.8 :616.127-005.8

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-51-57

А.М. Мамбетова^{1}, Ш.Н. Гатураева², И.Л. Семенова¹, А.Ш. Кегадуев³*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ И МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

¹Кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения; Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия; ²отделение эфферентной хирургии крови и гемодиализа, Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева, г. Грозный, Чеченская Республика, Россия; ³ООО «Северо-Кавказский нефрологический центр», г. Нарткала, Кабардино-Балкарская Республика, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Нарастание распространенности хронической болезни почек, в целом, и терминальной почечной недостаточности, в частности, является общемировой тенденцией. Большой интерес представляет анализ влияния минерально-костных нарушений на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и, в первую очередь, острого инфаркта миокарда (ОИМ). **ЦЕЛЬ:** оценка влияния минерально-костных нарушений на риск развития ОИМ у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено проспективное (трехлетнее), когортное исследование 85 больных с ХБП 5Д стадии, получающих лечение программным гемодиализом. На первом этапе регистрировались факторы риска и клинических проявлений ХБП 5 стадии, а также показатели, характеризующие минерально-костные нарушения [уровни фосфата, кальция крови, паратиреоидный гормон, 1,25(ОН)D, фактор роста фибробластов (FGF-23), α -Klotho в крови]. Также определялись признаки кальцификации клапанов сердца и стенки аорты. Второй этап включал в себя повторный осмотр пациентов спустя 3,1 $\pm$ 0,1 года, а также регистрацию конечных точек, в качестве которых были определены случаи фатального и нефатального ОИМ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Спустя 3 года наблюдения за больными были зарегистрированы следующие конечные точки: ОИМ нефатальный – 6 случаев, ОИМ фатальный – 4 случая. Риск ОИМ возрастал при наличии исходной персистирующей гиперфосфатемии и дефицита 1,25(ОН)D₃, а также кальцификации клапанов сердца и высоких значений FGF-23, но только в сочетании с гиперфосфатемией и дефицитом 1,25(ОН)D₃. Гиперпаратиреоз также в условиях дефицита 1,25(ОН)D₃ повышал риск развития ОИМ. Риск нефатальных случаев ОИМ повышал также наличие кальцификации аорты и ее выраженность. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Риск ОИМ возрастает при наличии исходной персистирующей гиперфосфатемии и дефицита 1,25(ОН)D₃, а также кальцификации клапанов сердца, высоких значений FGF-23, но только в сочетании с гиперфосфатемией и дефицитом 1,25(ОН)D₃. Гиперпаратиреоз также в условиях дефицита 1,25(ОН)D₃ повышает риск развития ОИМ. Риск нефатальных случаев ОИМ повышают также наличие кальцификации аорты и ее выраженность.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, 1,25(ОН)D₃, гиперфосфатемия

А.М. Mambetova^{1}, Sh.N. Gutareva², I.L. Semyonova¹, A.Sh. Kegaduev³*

PREDICTING THE RISK OF SEVERE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC 5D-STAGE KIDNEY DISEASE AND MINERAL-BONE DISORDERS

¹Department of General Medical Practice, Gerontology, Public Health and Health Care, Kabardino-Balkar state University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Kabardino-Balkarian republic, Russia; ²Unit of efferent blood surgery and hemodialysis, Republican clinical hospital after Sh. Sh. Ependiev, Grozny, Chechen Republic, Russia; ³North Caucasus Nephrology center LLC, Nartkala, Kabardino-Balkar Republic, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The increasing prevalence of chronic kidney disease is a global trend as well in general as in terminal kidney failure in particular. Of great interest is the analysis of the impact of mineral and bone disorders on the risk of cardiovascular complications and, first of all, acute myocardial infarction (AMI). **THE AIM:** to assess the impact of bone mineral disorders on the risk of AMI in patients with stage 5D chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS.** It was conducted a prospective (three-year) cohort study of 85 patients with CKD S5D treated with programmed hemodialysis. At the first stage, it were registered the risk factors and clinical manifestations of CKD 5 St, as well as indicators that characterized bone mineral disorders (levels of blood inorganic phosphate, calcium, parathyroid hormone, 1,25(OH)D, fibroblast growth factor (FGF-23), α -Klotho).

*Мамбетова А.М. 360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

*А.М. Mambetova. 360000, Russia, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health. Phone: +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Signs of calcification of the heart valves and aortic wall were also determined. The second stage involved a re-examination of patients after 3.1 ± 0.1 years, as well as registration of endpoints, which were identified as cases of fatal and non-fatal AMI. **RESULTS.** After 3 years of follow-up, the following endpoints were registered: nonfatal AMI – 6 cases, fatal AMI – 4 cases. The risk of AMI increased in the presence of initial persistent hyperphosphatemia and $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ deficiency, as well as calcification of heart valves and high FGF-23 values, but only in combination with hyperphosphatemia and $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ deficiency. Hyperparathyroidism also increased the risk of AMI in conditions of a deficit of $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. The risk of nonfatal AMI cases was also increased by the presence of aortic calcification and its severity. The risk of AMI increases in the presence of initial persistent hyperphosphatemia and a deficit of $1,25(\text{OH})\text{D}_3$, as well as CCS, high FGF-23 values, but only in combination with hyperphosphatemia and a deficit of $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. Hyperparathyroidism also increases the risk of AMI in conditions of a deficit of $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. The risk of nonfatal cases of AMI also increases the presence of aortic calcification and its severity. **CONCLUSION.** The risk of AMI increases in the presence of initial persistent hyperphosphatemia and a deficit of $1,25(\text{OH})\text{D}_3$, as well as calcification of the heart valves, high FGF-23 values, but only in combination with hyperphosphatemia and a deficit of $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. Hyperparathyroidism also increases the risk of AMI in conditions of a deficit of $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. The risk of nonfatal cases of AMI also increases the presence of aortic calcification.

Keywords: acute myocardial infarction, $1,25(\text{OH})\text{D}_3$, hyperphosphatemia

Для цитирования: Мамбетова А.М., Гатураева Ш.Н., Семенова И.Л., Кегадиев А.Ш. Прогнозирование риска развития острого инфаркта миокарда у больных хронической болезнью почек 5Д стадии и минерально-костными нарушениями. *Нефрология* 2020;24(5): 51-57 doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-51-57

For citation: Mambetova A.M., Gutareva Sh.N., Semyonova I.L., Kegadiev A.Sh. Predicting the risk of severe myocardial infarction in patients with chronic 5D stage kidney disease and mineral-bone disorders. *Nephrology* 2020;24(5):51-57 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-51-57

ВВЕДЕНИЕ

Нарастание распространенности хронической болезни почек (ХБП), в целом, и терминальной почечной недостаточности (тПН), в частности, является общемировой тенденцией [1, 2]. Прогрессирование ХБП сопровождается ростом сердечно-сосудистой смертности, в том числе вследствие острого инфаркта миокарда (ОИМ) [3, 4].

У больных с ХБП 5Д стадии регистрируется большое количество сердечно-сосудистых факторов риска [5, 6]. Среди них особое место занимают факторы, отражающие минерально-костные нарушения, такие как гиперфосфатемия, кальцификация клапанов сердца, аорты и крупных сосудов, гиперпаратиреоз и др. Есть в настоящее время ряд исследований, посвященных данной проблеме [7–10].

Однако только в отношении гиперфосфатемии, гиперпаратиреоза и дефицита $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ были получены убедительные данные о влиянии на сердечно-сосудистые осложнения [11, 12]. Большой интерес представляет анализ влияния минерально-костных нарушений на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и, в частности, такого осложнения, как ОИМ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С этой целью нами было проведено проспективное (трехлетнее), когортное исследование 85 больных с ХБП 5Д стадии, получающих лечение программным гемодиализом, из которых 40 (47,0%) пациентов – женского пола и 45 (53,0%) – мужского пола. Средний возраст составил $56,8 \pm 14,8$ года.

Причинами ХПН были хронический гломерулонефрит (38,2%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит и пиелонефрит (25,4%), диабетическая нефропатия (22,3%), гипертоническая нефропатия (10,1%), врожденные аномалии развития верхних мочевых путей, в том числе, поликистозная болезнь (4,1%). Артериальная гипертензия (АГ) была у 46,2% пациентов, анемия – у 61,3% больных. Продолжительность ХБП составила в среднем $23,2 \pm 10,1$ года. Лечение гемодиализом проводилось в течение $11,7 \pm 6,9$ года. Кт/В составил в группе среднем $1,4 \pm 0,08$.

Помимо диализного лечения, пациенты получали антигиперпаратиреотические препараты (6,2%), фосфат-связывающие препараты (67,5%), кальцитриол (33,7%), антигипертензивные препараты (46,2%): антагонисты медленных кальциевых каналов (82,5%), бета-адреноблокаторы (28,4%), ингибиторы АПФ (14,5%), блокаторы рецепторов к АТII (6,6%).

Обследование проводилось по предварительно утвержденному протоколу, согласно которому всем больным выполнялись рутинные лабораторные и инструментальные исследования, регистрировались факторы риска и клинических проявлений ХБП 5 ст., а также показатели, характеризующие минерально-костные нарушения (уровни фосфата, кальция крови, паратиреотический гормон – ПТГ, $1,25(\text{OH})\text{D}_3$, фактор роста фибробластов – FGF-23, $\alpha\text{-Klotho}$ в крови). Второй этап включал в себя повторный осмотр пациентов спустя $3,1 \pm 0,1$ года, а также регистрацию конечных точек, в качестве которых были определены случаи фатального и нефатального ОИМ.

Таблица 1 / Table 1

**Результаты логит-регрессионного анализа риска
всех случаев ОИМ**

**Results of logit-regression analysis of the risk of all cases
of acute myocardial infarction**

Признак	Константа B0	Оценка	OR (range)	χ^2	p
Фосфат крови, ммоль/л	-6,8	2,7	114	9,6	0,002
Кальций крови, ммоль/л	-0,34	-0,75	0,14	0,36	0,55
Са×Р, ммоль ² /л ²	-3,4	0,34	14,2	2,4	0,12
ПТГ, пг/мл/100	-2,1	0,02	1,75	0,07	0,79
FGF-23, пг/мл	-3,3	17,0	5,0	1,6	0,20
α -Klotho, нг/мл	-1,95	-0,02	0,88	0,01	0,92
FGF-23-1+ α -Klotho1/0	-2,3	0,25	1,64	0,41	0,52
FGF-23-1+ α -Klotho1+P1/0	-30,3	29,0	4*10 ¹²	4,8	0,028
FGF-23-1+P1/0	-28,6	27,3	7*10 ¹¹	5,8	0,016
1,25(OH)D ₃ , нг/мл	2,1	-0,18	0,003	14,5	<0,001
FGF-23-1+1,25(OH)D ₃ -0/1	-3,4	3,3	26,6	12,1	0,005
ПТГ1+1,25(OH)D ₃ -0/1	-27,6	27,1	6*10 ¹¹	10,5	0,001
ССК	-27,2	26,0	2*10 ¹¹	15,5	<0,001
ККС	-3,9	2,8	16,9	11,9	<0,001
КАО	-2,5	1,4	4,0	3,83	0,05
ККС, степень	-2,7	0,61	20,7	6,9	0,008
КАО, степень	-2,2	0,16	5,0	1,39	0,24

Примечание. Са×Р – произведение кальция, фосфор; ПТГ – паратиреоидный гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; α -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации; 1,25(OH)D₃ – кальцитриол; ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца; КАО – кальцификация аорты.

Таблица 2 / Table 2

Схема-таблица оценки риска развития всех случаев ОИМ
Scheme-table of all cases of AMI risk assessment

Признак	Значения фактора риска и степени риска						
Фосфат, ммоль/л	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4
Риск, %	4	6	10	16	20	32	44
FGF-23-1+ α -Klotho1+P1/0	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	24	–	–	–	–	–
FGF-23-1+P1/0	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	20	–	–	–	–	–
1,25(OH)D ₃ , нг/мл	10	15	20	25	30	35	40
Риск, %	58	36	18	10	5	3	1
FGF-23-1+1,25(OH)D ₃ -0/1	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	4	46	–	–	–	–	–
ПТГ1+1,25(OH)D ₃ -0/1	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	40	–	–	–	–	–
ССК	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	24	–	–	–	–	–
ККС	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	2	26	–	–	–	–	–
Степень ККС, баллы	0	1	2	3	4	5	6
Риск, %	6	12	18	30	44	58	72

Примечание. FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; α -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации; 1,25(OH)D₃ – кальцитриол; ПТГ – паратиреоидный гормон; ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца.

Гиперпаратиреоз определялся в случае стойкого превышения уровня ПТГ > 300 пг/мл при условии исключения первичных форм, гиперфосфатемия – при повышении концентрации фосфата > 1,49 ммоль/л [13]. Недостаточностью 1,25(OH)D считалось снижение

его уровня < 30 нг/мл. Нами проводилось разделение группы по медиане α -Klotho, составившей 444 пг/мл, и по медиане FGF-23, составившей 63 пг/мл. Кальцификацию клапанов сердца (ККС) оценивали в В- и М-режиме при эхокардиоскопии, ее выраженность определяли с помощью полуколичественной шкалы степени кальциноза для структур сердца в соответствии с рекомендациями International Society of Nephrology [13]. С целью визуализации кальцинатов брюшного отдела аорты проводилась обзорная рентгенография в левой боковой проекции. Выраженность кальцификации аорты (КАО) рассчитывали по шкале Каурпила. Также анализировали содружественную ККС и КАО, объединяя ее понятием сердечно-сосудистой кальцификации (ССК).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью 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). Оценку влияния признака на риск обнаружения другого проводили с применением одно- и двухфакторного логит-регрессионного анализа. Нуле-

вую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 12.6» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно при обследовании средние значения показателей минерально-костного обмена составили: ПТГ – 345 ± 331 пг/мл, FGF-23 – $69,9 \pm 24,4$ пг/мл, α -Klotho – 443 ± 145 пг/мл, $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ – $27 \pm 8,0$ нг/мл, P – $1,6 \pm 0,36$ ммоль/л, Ca – $2,3 \pm 0,32$ ммоль/л, $\text{P} \times \text{Ca}$ – $3,8 \pm 1,32$ ммоль²/л².

Спустя 3 года наблюдения за больными были зарегистрированы следующие конечные точки: ОИМ нефатальный – 6 случаев, ОИМ фатальный – 4 случая, всего 10 случаев. Нами был проведен логит-регрессионный анализ с оценкой вероятности развития всех случаев ОИМ, результаты которого представлены в табл. 1.

Гиперфосфатемия как самостоятельно, так и в сочетании с повышением уровня FGF-23 (FGF-23-1+P1/0) и снижением уровня α -Klotho (FGF-23-1+ α -Klotho1+P1/0), сопровождается повышением риска развития ОИМ.

Статистически значимое негативное влияние на риск также оказывал дефицит $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ как изолированный, так и в сочетании с повышенным уровнем FGF-23 [FGF-23-1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1] и ПТГ [ПТГ1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1]. Важно заметить, что при прогнозировании риска развития ОИМ немалую роль также играли проявления сердечно-сосудистой кальцификации как в целом (ССК), так и отдельные ее проявления (ККС). Наличие КАО не продемонстрировало статистически значимого влия-

Таблица 3 / Table 3

Результаты логит-регрессионного анализа риска нефатального ОИМ

The results of the risk of non-fatal AMI logit regression analysis

Признак	Константа B0	Оценка	OR (range)	χ^2	p
Фосфат крови, ммоль/л	-7,9	2,9	172	7,9	0,005
Кальций крови, ммоль/л	2,1	-2,1	0,003	1,25	0,26
$\text{Ca} \times \text{P}$, ммоль ² /л ²	-3,3	0,18	4,0	0,39	0,53
кЩФ, ЕД/л	-3,7	0,05	20,1	3,8	0,052
ПТГ, пг/мл/100	-2,7	0,04	2,4	0,11	0,74
FGF-23, пг/мл	-4,9	30,1	16,9	3,3	0,07
α -Klotho, нг/мл	-1,9	-0,19	0,25	0,91	0,34
FGF-23-1+ α -Klotho1/0	-3,5	0,73	4,3	1,9	0,16
FGF-23-1+ α -Klotho1+P1/0	-27,0	25,3	1×10^{11}	3,8	0,052
FGF-23-1+P1/0	-25,0	23,6	2×10^{10}	3,7	0,054
$1,25(\text{OH})\text{D}_3$, нг/мл	1,19	-0,17	0,005	8,2	0,004
FGF-23-1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1	-3,4	2,6	13,8	6,4	0,011
ПТГ1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1	-28,7	27,5	9×10^{11}	5,6	0,018
ССК	-30,4	28,6	3×10^{12}	8,9	0,03
ККС	-3,9	2,1	8,2	4,9	0,027
КАО	-3,4	2,1	7,9	5,5	0,019
КАО, степень	-3,3	0,59	19,6	4,8	0,028

Примечание. $\text{Ca} \times \text{P}$ – произведение кальция, фосфор; кЩФ – костная щелочная фосфатаза; ПТГ – паратиреоидный гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; α -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации; $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ – кальцитриол; ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца; КАО – кальцификация аорты.

Таблица 4 / Table 4

Схема-таблица оценки риска развития случаев нефатального ОИМ

Scheme-table of non-fatal cases of AMI risk assessment

Признак	Значения фактора риска и степени риска						
ССК	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	12	–	–	–	–	–
ККС	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	2	18	–	–	–	–	–
КАО	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	3	21	–	–	–	–	–
Фосфат, ммоль/л	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4
Риск, %	2	4	5	9	12	20	30
$1,25(\text{OH})\text{D}_3$, нг/мл	5	10	15	20	25	30	35
Риск, %	60	37	22	10	7	3	1
FGF-23-1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	2	32	–	–	–	–	–
ПТГ1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	20	–	–	–	–	–
Степень КАО, баллы	0	1	2	3	4	5	6
Риск, %	3	6	11	19	28	42	58

Примечание. ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца; КАО – кальцификация аорты; $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ – кальцитриол; ПТГ – паратиреоидный гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов-23.

ния на прогноз, хотя значение $p=0,05$ оказалось близким к достоверности. Не только сам факт ККС оказывал влияние на прогноз, но и его выраженность – по мере прогрессирования кальцификации возрастал риск развития ОИМ.

На основании полученных уравнений регрессии нами была со-

Таблица 5 / Table 5

Результаты логит-регрессионного анализа риска фатального ОИМ

Results of fatal AMI risk logit-regression analysis

Признак	Константа B0	Оценка	OR (range)	χ^2	p
Фосфат крови, ммоль/л	-5,7	1,5	14,7	1,51	0,22
Кальций крови, ммоль/л	-3,8	0,33	2,43	0,06	0,81
Са×Р, ммоль ² /л ²	-4,9	0,45	34,6	2,26	0,13
кЩФ, ЕД/л	-2,7	-0,02	0,36	0,13	0,72
ПТГ, пг/мл/100	-2,9	-0,002	0,93	0,004	0,98
FGF-23, пг/мл	-2,5	-7,0	0,52	0,10	0,75
α -Klotho, нг/мл	-4,4	0,30	8,5	1,13	0,29
FGF-23-1+ α -Klotho1/0	-2,6	-0,39	0,44	0,45	0,50
FGF-23-1+ α -Klotho1+P1/0	-28,5	25,5	1*10 ¹¹	0,88	0,35
FGF-23-1+P1/0	-32,0	33,0	1*10 ¹¹	1,80	0,18
1,25(ОН)D ₃ , нг/мл	0,55	-0,16	0,006	5,2	0,023
FGF-23-1+1,25(ОН)D ₃ -0/1	-30,3	28,6	3*10 ¹²	5,2	0,022
ПТГ1+1,25(ОН)D ₃ -0/1	-29,9	28,3	2*10 ¹²	4,1	0,04
ССК	-27,7	25,5	1*10 ¹¹	5,8	0,016
ККС	-29,4	27,3	7*10 ¹¹	7,4	0,007
КАО	-3,0	0,08	1,09	0,005	0,94
КАО, степень	-2,8	-0,35	2,3	0,67	0,41
ККС, степень	-3,5	0,42	8,3	1,59	0,21

Примечание. Са×Р – произведение кальция, фосфор; кЩФ – костная щелочная фосфатаза; ПТГ – паратиреоидный гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; α -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации; 1,25(ОН)D₃ – кальцитриол; ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца; КАО – кальцификация аорты.

Таблица 6 / Table 6

Схема-таблица оценки риска развития случаев фатального ОИМ

Scheme-table of fatal AMI cases risk assessment

Признак	Значения фактора риска и степени риска						
ССК	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	10	–	–	–	–	–
ККС	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	11	–	–	–	–	–
1,25(ОН)D ₃ , нг/мл	5	10	15	20	25	30	35
Риск, %	43	24	16	9	7	5	2
FGF-23-1+1,25(ОН)D ₃ -0/1	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	14	–	–	–	–	–
ПТГ1+1,25(ОН)D ₃ -0/1	0	1	–	–	–	–	–
Риск, %	1	17	–	–	–	–	–

Примечание. ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца; 1,25(ОН)D₃ – кальцитриол; FGF-23 – фактор роста фибробластов-23; ПТГ – паратиреоидный гормон.

ставлена схема-таблица оценки риска, которая позволяет осуществлять прогнозирование всех случаев ОИМ в зависимости от наличия и величины факторов риска из числа минерально-костных нарушений (табл. 2).

Из таблицы видно, что, к примеру, сочетание гиперпаратиреоза с дефицитом 1,25(ОН)D₃ повышает риск развития ОИМ с 4 до 46 %. Наличие гиперфосфатемии с уровнем фосфата крови 2,0 повышает риск ОИМ в течение трех лет до 20 % в сравнении с нормальными значениями уровня фосфата, сопровождающимися риском 4–6 %.

Следует заметить, что такие параметры минерально-костных

нарушений, как высокие значения FGF-23 и низкие значения α -Klotho, не обладают самостоятельной рисковой активностью в отношении ОИМ, однако реализуют ее в сочетании с гиперпаратиреозом, гиперфосфатемией и дефицитом 1,25(ОН)D₃, а также косвенно, стимулируя развитие ССК.

Далее нами был проведен анализ отдельно в отношении случаев ОИМ со смертельным исходом и без него. Ниже представлены результаты логит-регрессионного анализа влияния минерально-костных нарушений у больных на диализе на риск развития нефатальных случаев ОИМ (табл. 3).

Также, как и в случае анализа всех форм ОИМ, риск нефатального ОИМ возрастал при гиперфосфатемии и дефиците 1,25(ОН)D₃. Изменения FGF-23 и ПТГ приобретали прогностическую значимость только в сочетании с дефицитом 1,25(ОН)D₃ [FGF-23-1+1,25(ОН)D₃-0/1 и ПТГ1+1,25(ОН)D₃-0/1], самостоятельно не меняя риск развития нефатального ОИМ. Также подтвердили свою прогностическую значимость ССК в целом, и ее разновидности в виде ККС и КАО. Важно заметить, что по мере роста выраженности КАО возрастал риск развития нефатального ОИМ в течение 3 лет наблюдения.

Полученные уравнения логит-регрессии позволили нам составить номограмму в виде схемы-таблицы, с помощью которой возможно оценивать риск развития нефатального ОИМ (табл. 4).

Далее нами предпринята попытка анализа в отношении фатальных случаев ОИМ. Несмотря на то, что их было немного и продолжительность проспективного наблюдения

была трехлетней, это может послужить важным инструментом прогнозирования смертельных исходов у данной категории больных. Ниже представлен результат логит-регрессионного анализа (табл. 5).

Показал свою прогностическую значимость в отношении фатальных ОИМ дефицит $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. Также из факторов минерально-костных нарушений дефицит $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ в сочетании с повышением уровня FGF-23 [FGF-23-1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1] и гиперпаратиреозом [ПТГ1+ $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ -0/1] приводили к повышению риска развития фатального ОИМ. ССК, в целом, повышает риск фатальных форм ОИМ в течение трех лет наблюдения, при этом рискованная нагрузка распространяется только на ККС.

Нами была составлена схема-таблица прогнозирования риска фатального ОИМ (табл. 6).

Применение разработанных схем-таблиц предполагает возможность индивидуального пациенто-ориентированного прогноза в отношении наиболее опасной категории осложнений – нефатальных и фатальных форм ОИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные позволяют подтвердить прогностическую значимость минерально-костных нарушений в отношении сердечно-сосудистого прогноза. В исследовании уточнено влияние факторов на риск развития фатального и нефатального ОИМ. Интересными представляются возможности включения в оценку параметров, отражающих кальцификацию клапанов сердца и аорты, а также ее выраженность. На наш взгляд заслуживают внимания данные о содружественном влиянии нескольких факторов из числа минерально-костных нарушений на прогноз. Полученные схемы-таблицы могут служить аргументом в пользу проведения более масштабных исследований с целью валидации методик оценки риска и последующего применения их в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск ОИМ возрастает при наличии исходной персистирующей гиперфосфатемии и дефицита $1,25(\text{OH})\text{D}_3$, а также ККС, высоких значений FGF-23, но только в сочетании с гиперфосфатемией и дефицитом $1,25(\text{OH})\text{D}_3$. Гиперпаратиреоз также в условиях дефицита $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ повышает риск развития ОИМ. Риск нефатальных случаев ОИМ повышает также наличие КАО и ее выраженность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Борисов ВВ, Шилов ЕМ. Острая почечная недостаточность. *Урология* 2017;1:11–18. doi: 10.18565/urology.2017.1-supplement.4-10
1. Borisov VV, Shilov EM. Acute renal failure. *Urology* 2017;1:11–18 (In Russ.). doi: 10.18565/urology.2017.1-supplement.4-10
2. Томилина НА, Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. *Нефрология и диализ* 2017;19(4):5–111. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
2. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Replacement therapy for terminal chronic kidney failure in the Russian Federation in 2010–2015. *Nephrology and Dialysis* 2017;19(4):5–111 (In Russ.). doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95
3. Земченков АЮ. Использование балльных шкал, предложенных в клинических рекомендациях European renal best practice для оценки прогноза у пожилых и ослабленных пациентов на поздних стадиях ХБП. *Нефрология и диализ* 2017;19(1):221–225. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-221-225
3. Zemchenkov AU. Using the point scales suggested in the European renal best practice clinical guidelines to assess the prognosis in elderly and debilitated patients in the late stages of CKD. *Nephrology and Dialysis* 2017;19(1):221–225 (In Russ.). doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-221-225
4. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel)* 2018;10(6):237
5. Строков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП и др. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализа. Клинические рекомендации. *Нефрология* 2017;21(3):92–110. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111
5. Stokov AG, Gurevich KY, Ilin AP et al. Treatment of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical recommendations. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):92–110 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111
6. Zhang C, Zhang K, Huang F et al. Exosomes, the message transporters in vascular calcification. *J Cell Mol Med* 2018;22(9):4024–4033
7. Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4):90–95. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
7. Rumyantsev AS, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):90–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
8. Hughes J, Green D, Chiu DYY et al. The Association of Echocardiographic Peak Systolic Strain Rate with Cardiovascular Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(6):1935–1942
9. Dimkovic N, Schlieper G, Jankovic A et al. Prognostic value of cardiovascular calcifications in hemodialysis patients: a longitudinal study. *Int Urol Nephrol* 2018;50(5):939–946
10. Nitta K, Hanafusa N, Okazaki M et al. Association between risk factors including bone-derived biomarkers and aortic arch calcification in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(5):1554–1561
11. Yamamoto S, Karaboyas A, Komaba H et al. Mineral and bone disorder management in hemodialysis patients: comparing PTH control practices in Japan with Europe and North America: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *BMC Nephrol* 2018;19(1):253
12. Bhargava R, Kalra PA, Hann M et al. Bhargava, R. A randomized controlled trial of different serum phosphate ranges in subjects on hemodialysis. *BMC Nephrol* 2019;20(1):37

13. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017;7(1):1–59

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

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук
360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Гатураева Шамсия Нажмудиевна
364047, Россия, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Хвойная, д. 5. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Епендиева Министерства здравоохранения Чеченской Республики, зав. отделением эфферентной хирургии крови и гемодиализа. Тел.: 8 (800) 222-27-18, E. mail: nefrolog_00@mail.ru orcid.org/0000-0003-4309-5487

Семенова Ирина Леонидовна
360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, старший преподаватель. Тел.: +7(866)2930080 orcid.org/0000-0002-2658-6551

Кегадиев Арсен Шамудович
361330, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нарткала, ул. Кахунская, д. 61. ООО «Северо-Кавказский нефро-

логический центр», главный врач. Тел.: 8 (938) 129-47-97 orcid.org/0000-0001-8566-7098

About the authors:

Professor Aneta M. Mambetova MD, PhD, DMedSci
360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University " of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health, Professor of the Department. Phone: +78662930080, mobile: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754.

Shamsia N. Gutaraeva, MD
364047, Grozny, Khvoynaya street, 5. State budgetary institution "Republican clinical hospital named after sh. sh. Ependiev" of the Ministry of health of the Chechen Republic head of department of efferent blood surgery and hemodialysis, phone: 8 (800) 222-27-18, E. mail: nefrolog_00@mail.ru orcid.org/0000-0003-4309-5487

Irina L. Semenova, MD
360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University " of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health. senior lecturer. Phone: +7(866)2930080 orcid.org/0000-0002-2658-6551

Kegaduev Arsen Shamilovich.
361330, KBR, Nartkala, ul. Kakhunskaya, 61. Kabardino-Balkar branch of "North Caucasus nephrological center" LLC, chief doctor. Phone: 8 (938) 129-47-97 orcid.org/0000-0001-8566-7098

Поступила в редакцию: 06.06.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 06.06.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© А.М. Мамбетова, М.Х. Хутуева, И.К. Тхабисимова, А.Ш. Кегадуйев, 2020
УДК 616.61-036.12 : 616.1 : 616.71-003.84]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-58-63

А.М. Мамбетова^{1}, М.Х. Хутуева², И.К. Тхабисимова¹, А.Ш. Кегадуйев³*

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

¹ Кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия; ² отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева, г. Грозный, Чеченская Республика, Россия; ³ ООО «Северо-Кавказский нефрологический центр», г. Нарткала, Кабардино-Балкарская Республика, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Роль воспаления и уремической интоксикации в развитии и прогрессировании минерально-костных нарушений, в том числе сердечно-сосудистой кальцификации, активно изучается на протяжении последних десятилетий. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено одномоментное, когортное исследование 85 больных с ХБП 5Д стадии, получающих лечение программным гемодиализом. У всех определяли концентрацию в крови интерлейкина-3 (ИЛ-3) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) иммуноферментным методом, уровень фибриногена по методу Рутберга, уровень β2-микроглобулинов нефелометрическим методом. Также рассчитывался индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) и индекс риска системного воспаления по шкале Glasgow Prognostic Score (GPS) с учетом уровня С-реактивного белка (СРБ) и альбумина крови. Регистрировали наличие клапанной кальцификации, ее выраженность, а также кальцификации стенки брюшного отдела аорты. Статистический анализ проводился с применением программы «STATISTICA 12.6» («StatSoft», США). **ЦЕЛЬ:** оценка взаимосвязи факторов системного воспаления и сердечно-сосудистой кальцификации у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На риск обнаружения кальцификации аорты и клапанов сердца оказывали влияние провоспалительные цитокины ИЛ-3 и ИЛ-6, а также ИСЛК и GPS. Вместе с тем, такие факторы воспаления, как уровни фибриногена, β2-микроглобулинов и СРБ в крови, статистически значимого влияния не продемонстрировали. В случае, когда в качестве прогнозируемого параметра выбиралась не содружественная кальцификация, а наличие какой-либо ее составной части, прогностическая значимость ИЛ-3 снижалась, а ИЛ-6 сохранялась. 20% порог риска преодолевался при значениях ИЛ-6 уже более 33 пг/мл. Влияние ИСЛК на вероятность обнаружения кальцификации проявлялось как в отношении содружественной кальцификации, так и в отношении изолированной кальцификации аорты или клапанов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено, что среди исследованных факторов воспаления именно ИЛ-6, ИСЛК и ИЛ-3 демонстрируют связь с процессами сердечно-сосудистой кальцификации, GPS – только в отношении содружественной кальцификации. Разработаны номограммы, позволяющие осуществлять прогнозирование выявления сердечно-сосудистой кальцификации у диализных больных в зависимости от состояния воспалительного контура.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая кальцификация, интерлейкин-3, интерлейкин-6, индекс сдвига лейкоцитов крови, индекс риска системного воспаления

А.М. Mambetova^{1}, М.Н. Hutueva², I.K. Thabisimova¹, A.S. Kegaduyev³*

INTERRELATION BETWEEN OF SYSTEMIC INFLAMMATION FACTORS AND CARDIOVASCULAR CALCIFICATION FACTORS IN PATIENTS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE 5D STAGE

¹ Department of General Medical Practice, Gerontology, Public Health and Health Care, Kabardino-Balkar state University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Kabardino-Balkarian republic, Russia; ² Unit of anesthesiology and intensive care, Republican clinical hospital named after Sh. Sh. Ependiev, Grozny, Chechen republic, Russia; ³ Dialysis center, «North-Caucasian Nephrology center» LLC, Nartkala, Kabardino-Balkarian republic, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The role of inflammation and uremic intoxication in the development and progression of bone mineral disorders, including cardiovascular calcification, has been actively studied over the past decades. **PATIENTS AND METHODS.** A single-stage, cohort study of 85 patients with stage 5D CKD treated with programmatic hemodialysis was conducted. The blood concentrations of interleukin-3 (IL-3) and interleukin-6 (IL-6) were determined using the enzyme immunoassay, the level of fibrinogen – using the Rutberg method, and the level of β2-microglobulins – using the nephelometric method. The blood leukocyte shift index (ISLC) and the Glasgow Prognostic Score (GPS) risk index for systemic inflammation were also calculated,

*Мамбетова А.М. 360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

*Mambetova A.M. 360000, Russia, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health. Phone: +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

taking into account the level of C-reactive protein (CRP) and blood albumin. The presence of valvular calcification, its severity, and calcification of the abdominal aortic wall was recorded. Statistical analysis was performed using the program STATISTICA 12.6 ("StatSoft", USA). **THE AIM:** to evaluate the relationship between factors of systemic inflammation and cardiovascular calcification in patients with stage 5D chronic kidney disease. **RESULTS.** The risk of detecting calcification of the aorta and heart valves was influenced by the pro-inflammatory cytokines IL-3 and IL-6, as well as ISLK and GPS. However, inflammatory factors such as fibrinogen, β 2-microglobulin, and CRP levels in the blood did not show a statistically significant effect. In the case when the predicted parameter was chosen not friendly calcification, but the presence of any of its components, the predictive significance of IL-3 decreased, but IL-6 remained. The 20% risk threshold was exceeded at IL-6 values of more than 33 pg/ml. The effect of ISLK on the probability of detection of calcification was shown both about friendly calcification and concerning isolated calcification of the aorta or valves. **CONCLUSION.** It was found that among the studied factors of inflammation, IL-6, ILK, and IL-3 demonstrate a relationship with the processes of cardiovascular calcification, GPS-only in relation to friendly calcification. Nomograms have been developed that allow predicting the detection of cardiovascular calcification in dialysis patients, depending on the state of the inflammatory circuit.

Keywords: cardiovascular calcification, interleukin-3, interleukin-6, white blood cell shift index, Glasgow Prognostic Score

Для цитирования: Мамбетова А.М., Хутуева М.Х., Тхабисимова И.К., Кегадуйев А.Ш. Взаимосвязь факторов системного воспаления и сердечно-сосудистой кальцификации у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии. *Нефрология* 2020;24(5):58-63. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-58-63

For citation: Mambetova A.M., Hutueva M.H., Thabisimova I.K., KEGADUYEV A.S. Interrelation between of systemic inflammation factors and cardiovascular calcification factors in patients of chronic kidney disease 5d stage. *Nephrology* 2020;24(5):58-63 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-58-63

ВВЕДЕНИЕ

Хронической болезнью почек (ХБП) страдает каждый 8–11-й житель планеты [1]. Высокая распространенность ХБП сопровождается неуклонным ростом распространенности ее 5 стадии, требующей заместительной почечной терапии [2]. В исследованиях последних лет было показано влияние регуляторов кальцификации и минерально-костного обмена, таких как фосфат крови, паратгормон (ПТГ), фетуин А, склеростин, FGF-23, 1,25(OH) D_3 , на развитие внеоссальной кальцификации [3–6]. Тогда как сердечно-сосудистая кальцификация является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти больных с ХБП 5 стадии, только некоторые минерально-костные нарушения обладают независимой способностью влиять на прогноз. Среди этих факторов наибольший материал накоплен в отношении гиперфосфатемии, дефицита кальцитриола и гиперпаратиреоза [7, 8].

Роль воспаления и уремической интоксикации в развитии и прогрессировании минерально-костных нарушений, в том числе сердечно-сосудистой кальцификации, активно изучается на протяжении последних десятилетий [9, 10]. В настоящее время исследуются механизмы влияния уремических токсинов на воспалительные процессы и риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти больных с ХБП 5 стадии [11].

Показано существование противовоспалительных плеотропных эффектов ряда препаратов, контролирующих минерально-костные нарушения, в частности, парикальцитриола, кальцитриола, севеламера, железа оксигидроксида, а также некоторых

режимов диализной терапии [12, 13]. Это является дополнительным аргументом в пользу наличия взаимосвязи системного воспаления и минерально-костных нарушений у больных с уреемией.

Таким образом, исследование в области патогенеза сердечно-сосудистой кальцификации и факторов, отражающих системный воспалительный процесс, оказывающих влияние на ее развитие, является актуальной задачей нефрологии.

Цель: оценка взаимосвязи факторов системного воспаления и сердечно-сосудистой кальцификации у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной задачи нами было проведено одномоментное, когортное исследование 85 больных с ХБП 5Д, получающих лечение программным гемодиализом. В исследуемой группе больных женского пола было 40 (47%), мужского пола – 45 (53%). Средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 14,9$ года.

В качестве этиологического фактора развития ХБП выступали гломерулонефрит (46,3%), пиелонефрит (21,5%), диабетическая нефропатия (21,5%), гипертонический нефросклероз (5,9%) и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (4,8%). Качество диализного лечения оценивали с помощью Kt/V, который составил в среднем $1,4 \pm 0,06$. Скорость потока крови в контуре составила в среднем 305 ± 22 мл/мин. Всем больным проводили ультрафильтрацию в индивидуальном режиме в среднем 2231 ± 876 мл за сеанс. Лечение гемодиализом продолжалось в среднем $11,7 \pm 6,9$ года.

Больные получали также консервативную терапию, кроме заместительной почечной терапии, в виде фосфат-связывающих препаратов (67,4%), антигиперпаратиреоидных средств (5,8%), кальцитриола (33,4%), антигипертензивных препаратов (48,4%).

Больным, включенным в исследование, проводилось рутинное общеклиническое обследование в соответствии с протоколом. Также определялся С-реактивный белок (СРБ) крови иммунотурбидиметрическим способом. На основании уровней СРБ и альбумина плазмы крови нами рассчитывался индекс риска системного воспаления по шкале Glasgow Prognostic Score (GPS) [14]. При значении шкалы GPS, равном 2, больного относили к группе высокого риска системного воспаления, при значении 1 – умеренного, при значении 0 – низкого риска. Интерлейкин-3 (ИЛ-3), интерлейкин-6 (ИЛ-6) определяли иммуноферментным анализом с применением наборов (Bioscience, Bender MedSystems). Уровень фибриногена в крови определяли по методу Рутберга, уровень β 2-микроглобулинов – нефелометрическим методом.

Также рассчитывался индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) по формуле:

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{Э} + \text{Б} + \text{Н}}{\text{М} + \text{Л}},$$

где Э – эозинофилы, Б – базофилы, Н – нейтрофилы, М – моноциты, Л – лимфоциты. В норме ИСЛК составляет $1,99 \pm 0,15$ у.е. Повышение ИСЛК говорит о развитии воспаления и интоксикации в организме.

Эхокардиоскопия проводилась на аппарате «PHILIPS HD 11» (Holland) в В- и М-режиме с применением доплеровского режима (ДР). Регистрировали наличие клапанной кальцификации [15].

С целью визуализации кальцификации брюшного отдела аорты проводилась обзорная рентгенография брюшной полости в левой боковой проекции на аппарате «Siemens Multix Sw.» регистрацией кальцинатов в зоне с I по IV поясничные позвонки, передней и задней стенки аорты [16].

Проявления сердечно-сосудистой кальцификации разделялись нами на кальцификацию стенки аорты (КСА), кальцификацию клапанов сердца (ККС), а также случаи обнаружения признаков любой кальцификации (КСА и/или ККС) или содружественной кальцификации клапанов сердца и аорты (КСА+ККС).

Средние значения показателей системного воспаления в крови у больных обследованной груп-

пы составили: ИЛ-6 – $60,9 \pm 13,1$ пг/мл, ИЛ-3 – $33,6 \pm 10,6$ пг/мл, ИСЛК – $1,8 \pm 0,98$ к.ед., фибриногена – $4,4 \pm 1,2$ ммоль/л, β 2-микроглобулинов – $22,3 \pm 6,9$ мг/л, СРБ – $5,9 [2,5-10,4]$ мг/л, GPS – $0,38 \pm 0,62$ балла.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью 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 (Rs). Оценку влияния признака на риск обнаружения другого проводили с применением одно- и двухфакторного логит-регрессионного анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 12.6» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки взаимосвязи признаков воспаления и сердечно-сосудистой кальцификации нами был проведен логит-регрессионный анализ, позволивший установить вероятность обнаружения кальцификации в зависимости от значений параметров воспалительного контура. Его результаты представлены в табл. 1.

На риск обнаружения кальцификации аорты и клапанов сердца (ККС+КСА) оказывали влияние провоспалительные цитокины ИЛ-3 и ИЛ-6, а также ИСЛК и GPS. Вместе с тем, такие факторы воспаления, как уровни фибриногена β 2-МГ и СРБ в крови, статистически значимого влияния не продемонстрировали.

При значениях ИЛ-6 более 55 пг/мл риск ККС+КСА начинал возрастать отчетливо, достигая максимума при значениях 80 пг/мл. По мере повышения уровня ИЛ-3 в крови более 35 пг/мл у диализных больных наблюдалось наиболее выраженное повышение риска содружественной кальцификации аорты и клапанов сердца.

В случае, когда в качестве прогнозируемого параметра выбиралась не содружественная кальцификация, а наличие какой-либо ее составной

Таблица 1 / Table 1

Итоги логит-регрессионного анализа риска выявления признаков сердечно-сосудистой кальцификации
Results of logit-regression analysis of the risk of cardiovascular calcification detecting signs

Признак	Конст. В0	Оценка	OR, range	χ^2	p
ККС+КСА в сравнении с отсутствием кальцификации					
ИЛ-6, пг/мл	-6,1	0,08	54,4	6,8	0,008
ИЛ-3, пг/мл	-5,8	0,12	176	11,9	0,0006
ИСЛК, у.е.	-3,4	1,1	342	10,1	0,001
Фибриноген, ммоль/л	-1,5	0,04	1,21	0,015	0,90
β 2-МГ, мг/л	-0,63	-0,03	0,40	0,31	0,58
СРБ, мг/л	-1,1	-0,01	0,58	0,09	0,76
GPS, баллы	-1,8	1,1	8,2	4,03	0,048
ККС и/или КСА в сравнении с отсутствием кальцификации					
ИЛ-6, пг/мл	-3,0	0,05	16,7	7,7	0,005
ИЛ-3, пг/мл	-0,82	0,03	3,0	1,45	0,23
ИСЛК, у.е.	-0,97	0,56	20,8	5,5	0,018
Фибриноген, ммоль/л	0,07	-0,02	0,92	0,007	0,93
β 2-МГ, мг/л	0,07	-0,002	0,93	0,005	0,95
СРБ, мг/л	-1,1	-0,01	0,75	1,1	0,29
GPS, баллы	-0,19	0,51	2,75	2,13	0,14

Примечание. КСА+ККС – содружественная кальцификация клапанов сердца и аорты; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-3 – интерлейкин-3; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; β 2-МГ – β 2-микроглобулины; СРБ – С-реактивный белок; GPS – шкала Glasgow Prognostic Score (прогностическая оценка Глазго); ККС – кальцификация клапанов сердца; КСА – кальцификация стенки аорты.

Таблица 2 / Table 2

Номограмма вероятности обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации
Nomogram of the probability of detecting cardiovascular calcification

	Риск обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации (ККС+КСА)					
Риск, %	3	6	10	18	33	50
ИЛ-6, пг/мл	30	40	50	60	70	80
Риск, %	2	5	10	17	27	40
ИЛ-3, пг/мл	15	20	30	35	40	45
Риск, %	3	8	21	44	70	86
ИСЛК, у.е.	0	1	2	3	4	5
Риск, %	13	33	57	–	–	–
GPS, баллы	0	1	2	–	–	–
	Риск обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации (ККС и/или КСА)					
Риск, %	17	26	37	48	62	73
ИЛ-6, пг/мл	30	40	50	60	70	80
Риск, %	27	40	55	64	77	85
ИСЛК, у.е.	0	1	2	3	4	5

Примечание. ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-3 – интерлейкин-3; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; GPS – шкала Glasgow Prognostic Score (прогностическая оценка Глазго).

части (ККС или КСА), то прогностическая значимость ИЛ-3 снижалась, а ИЛ-6 сохранялась. 20% порог риска преодолевался еще при значениях ИЛ-6 уже более 33 пг/мл.

Что касается ИСЛК, то его влияние на вероятность обнаружения кальцификации проявлялось как в отношении содружественной кальцификации, так и в отношении изолированной

кальцификации аорты или клапанов.

Таким образом, среди всех исследованных факторов воспаления именно ИЛ-6, ИСЛК и ИЛ-3 продемонстрировали свою связь с процессами сердечно-сосудистой кальцификации, GPS – только в отношении содружественной кальцификации.

На основании полученных уравнений оценки риска нами были рассчитаны его значения в зависимости от величин факторов воспаления (табл. 2).

В номограмме указаны выбранные нами с равным шагом значения признаков и рассчитанные величины риска над каждым значением признака.

Далее нами были проведены расчеты с построением модели двухфакторного анализа из числа статистически значимых параметров воспаления (табл. 3).

В частности, были исследованы пары параметров: ИЛ-6 и ИЛ-3, ИЛ-6 и ИСЛК, ИЛ-3 и GPS.

В результате было показано, что повышение значений ИЛ-3 и ИЛ-6, а также ИЛ-6 и ИСЛК, ИЛ-3 и GPS сопровождается ростом вероятности выявления содружественной кальцификации сердца и аорты. Повышение значений ИЛ-6 и ИСЛК сопровождается повышением риска выявления изолированной кальцификации – ККС или КСА, а повышение значений ИЛ-3 и ИЛ-6 – риска выявления КСА.

Были разработаны номограммы вероятности обнаружения кальцификации с учетом комбинаций признаков. В качестве примера одна из них приведена в табл. 4.

Из номограммы видно, что риск содружественной кальцификации возрастал как по мере повышения уровня ИЛ-3, так и ИЛ-6, колеблясь в широком диапазоне значений (при заданных значениях уровней ИЛ-3 и ИЛ-6 можно определить риск развития сердечно-сосудистой кальцификации, например: при значении

ИЛ-3 22 пг/мл и ИЛ-6 40 пг/мл вероятность кальцификации составляет 38 %).

Далее нами был использован еще один анализ оценки распределения ранговых признаков в подгруппах с определением χ^2 в отношении пар признаков. Это было сделано для того, чтобы подтвердить ранее полученные результаты двухфакторного логит-регрессионного анализа. Значения количественных признаков были преобразованы в ранговые путем разделения их по медиане. Содружественное повышение значений признаков более медианы принималось за 1, снижение – за 0. Нами был проведен анализ в группе повышенных значений ИЛ-3 и ИЛ-6. Было показано, что, кроме изолированной кальцификации клапанов сердца, все остальные виды кальцификации (содружественная кальцификация – ККС+КСА, любые проявления кальцификации – ККС и/или КСА, КСА) статистически значимо чаще встречались в группе больных с повышенными значениями ИЛ-3 и ИЛ-6 (Pearson $\chi^2=7,9$; $p=0,005$; Pearson $\chi^2=4,3$; $p=0,039$; Pearson $\chi^2=2,53$; $p=0,11$; Pearson $\chi^2=7,8$; $p=0,006$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было показано, что повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови сопровождается повышением риска обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации. В большей степени это касалось содружественной кальцификации. Следует отметить, что из всех исследованных маркеров воспаления наибольшую связь с кальцификацией продемонстрировали цитокины ИЛ-3, ИЛ-6 и ИСЛК, в меньшей степени – GPS. Практически не было выявлено влияния фибриногена, $\beta 2$ -микроглобулинов и СРБ, несмотря на то, что СРБ является фактором, ассоциирующимся с явлениями сосудистого воспаления, а $\beta 2$ -микроглобулин обладает эндотелиотоксическими свойствами. Это позволяет думать о цитокиновом обеспечении процесса сердечно-сосудистой кальцификации, который, наряду с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, обеспечивает реализацию уремического ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Таблица 3 / Table 3

Итоги логит-регрессионного анализа риска обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации

Results of logit-regression analysis of the risk of cardiovascular calcification detecting signs

Признак	Конст. В0	Оценка	OR, range	χ^2	p
ККС+КСА в сравнении с отсутствием кальцификации					
ИЛ-6, пг/мл	-9,0	0,06	19,2	14,9	<0,001
ИЛ-3, пг/мл		0,11	111,1		
ИЛ-6, пг/мл	-8,3	0,07	46,6	15,6	<0,001
ИСЛК, у.е.		1,07	341		
ИЛ-3, пг/мл	-7,3	0,14	487	15,8	<0,001
GPS, баллы		0,23	11,8		
ККС и/или КСА в сравнении с отсутствием кальцификации					
ИЛ-6, пг/мл	-3,7	0,05	14,1	11,8	0,003
ИСЛК, у.е.		0,48	13,9		
ККС в сравнении с отсутствием кальцификации					
ИЛ-6, пг/мл	-3,9	0,04	11,1	10,2	0,006
ИСЛК, у.е.		0,48	13,6		
КСА в сравнении с отсутствием кальцификации					
ИЛ-3, пг/мл	-5,2	0,04	7,5	9,3	0,009
ИЛ-6, пг/мл		0,05	10,5		
ИЛ-6, пг/мл	-5,5	0,05	14,6	12,1	0,002
ИСЛК, у.е.		0,72	52,7		

Примечание. КСА+ККС – содружественная кальцификация клапанов сердца и аорты; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-3 – интерлейкин-3; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; GPS – шкала Glasgow Prognostic Score (прогностическая оценка Глазго); $\beta 2$ -МГ – $\beta 2$ -микроглобулины; СРБ – С-реактивный белок; ККС – кальцификация клапанов сердца; КСА – кальцификация стенки аорты.

Таблица 4 / Table 4

Номограмма вероятности обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации (ККС+КСА) (%)

Nomogram of the probability of detecting cardiovascular calcification (calcification of the aortic wall + calcification of the heart valves, %)

Вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации (ККС + КСА)	ИЛ-3, пг/мл						
30	22	20	17	12	4	1	
40	38	26	20	17	8	2	ИЛ-6, пг/мл
50	56	40	32	21	15	4	
60	68	51	43	25	18	6	
70	77	66	54	32	20	8	
80	92	78	61	45	27	10	
	70	60	50	40	30	20	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, было установлено, что среди исследованных факторов воспаления именно ИЛ-6, ИСЛК и ИЛ-3 демонстрируют связь с процессами сердечно-сосудистой кальцификации, GPS – только в отношении содружественной кальцификации. Разработаны номограммы, позволяющие осуществлять прогнозирование выявления сердечно-сосудистой кальцификации у диализных больных в зависимости от состояния воспалительного контура.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Brück K, Stel VS, Gambaro GJ et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Am Soc Nephrol* 2016;27(7):2135–2147
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):0158765
3. Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4):90–95. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
- Rumyantsev AS, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):90–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
4. Brandenburg VM, Verhulst A, Babler A et al. Sclerostin in chronic kidney disease-mineral bone disorder think first before you block it! *Nephrol Dial Transpl* 2019;34(3):408–414
5. Ganidagli B, Nacar H, Yildiz YS et al. The relationship between serum osteopontin and FGF-23 levels with valvular calcification in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2019;91(1):9–17
6. Uhlin F, Fernstrom A, Knopen MHJ et al. Long-term follow-up of biomarkers of vascular calcification after switch from traditional hemodialysis to online hemodiafiltration. *Scand J Clin Lab Invest* 2019;18:1–9
7. Covic A, Vervloet M, Massy ZA et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):319–331
8. Sato M, Hanafusa N, Kawaguchi H et al. Prospective Cohort Study Showing No Association Between Serum Sclerostin Level and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(3):1023–1033
9. Anders HJ, Suarez-Alvarez B, Grigorescu M et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney Int* 2018;93(3):656–669
10. Benz K, Hilgers KF, Daniel C, Amann K. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Inflammation. *Int J Nephrol* 2018;2018:4310379
11. Mutluay R, Konca Değertekin C, Işıktas Sayilar E et al. Serum fetuin-A is associated with the components of MIAC (malnutrition, inflammation, atherosclerosis, calcification) syndrome in different stages of chronic kidney disease. *Turk J Med Sci* 2019;49(1):327–335
12. Donate-Correa J, Henríquez-Palop F, Martín-Núñez E et al. Anti-inflammatory profile of paricalcitol in kidney transplant recipients. *Nefrologia* 2017;37(6):622–629. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.028
13. Biruete A, Hill Gallant KM, Lindemann SR et al. Phosphate Binders and Nonphosphate Effects in the Gastrointestinal Tract. *J of Renal Nutrition* 2019;4:5–7
14. Maraj M, Kuśnierz-Cabala B, Dumnicka P, et al. Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis Syndrome (MIA) and Diet Recommendations among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Maintenance Hemodialysis. *Nutrients*. 2018;10(1):69. Published 2018 Jan 11. doi:10.3390/nu10010069
15. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017;7(1):1–59
16. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:4009–4016

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

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед наук
360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Хутуева Мадина Хасановна
364047, Россия, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Хвойная, д. 5. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева Министерства здравоохранения Чеченской Республики, зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии. Тел. 8 (800) 222-27-18, E. mail: nefrolog_00@mail.ru orcid.org/0000-0002-7300-5908

Доц. Тхабисимова Ирина Корнеевна, канд. мед. наук
360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7(866)2930080 orcid.org/0000-0003-4065-989X

Кегадур Арсен Шамудович
361330, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нарткала, ул. Кахунская, д. 61. ООО «Северо-Кавказский нефрологический центр», главный врач. Тел. 8 (938) 129-47-97 orcid.org/0000-0001-8566-7098

About the authors:

Prof. Aneta M. Mambetova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 360000, Russia, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health, Professor of the Department. Phone: +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Madina H. Khutueva, MD
364047, Grozny, Khvoynaya street, 5. State budgetary institution "Republican clinical hospital named after sh. sh. Ependiev" of the Ministry of health of the Chechen Republic. phone: 8 (800) 222-27-18, E. mail: nefrolog_00@mail.ru orcid.org/0000-0002-7300-5908

Associate Professor Irina K. Thabisimova, MD, PhD
360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173., Kabardino-Balkar state University " of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health, phone.: +7(866)2930080 orcid.org/0000-0003-4065-989X

Arsen Sh. Kagaduev, MD
361330, KBR, Nartkala, ul. Kakhunskaia, 61. Kabardino-Balkar branch of "North Caucasus nephrological center" LLC, chief doctor. phone. 8 (938) 129-47-97 orcid.org/0000-0001-8566-7098

Поступила в редакцию: 06.06.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 06.06.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, И.Н. Касич, М.А. Акименко, О.В. Воронова, А.А. Мокрушин, М.Д. Черкашина, И.Е. Чумакова, 2020
УДК 616.611-002-092.4-036.8 : 616.136.7.001.57

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-64-71

Е.С. Левицкая^{1}, М.М. Батюшин¹, И.Н. Касич¹, М.А. Акименко¹,
О.В. Воронова¹, А.А. Мокрушин², М.Д. Черкашина², И.Е. Чумакова²*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ПОЧЕК МАЛОГО ДИАМЕТРА В МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

¹Кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ²Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Определение патогенетических механизмов ремоделирования артерий почек малого калибра при хроническом гломерулонефрите (ХГН) является актуальной задачей нефрологии, реализация которой позволит установить новые диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов. **ЦЕЛЬ.** Оценить влияние гемодинамических, тубулоинтерстициальных и эндотелиотропных факторов риска на вероятность ремоделирования междольковых артерий в экспериментальной модели гломерулонефрита. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В эксперимент были включены 45 особей белых беспородных крыс, 3 из которых использованы для приготовления антигенной суспензии (АС), а 42 крысы разделены на 4 группы: по 9 особей – основные группы (с введением только АС, с введением неполного адьюванта Фрейнда, с АС и хлорида натрия, с АС и периндоприлом) и 6 крыс – контрольная группа. Формировали гломерулонефрит в основных группах эксперимента. Производили контроль систолического артериального давления (САД), уровень белка в моче, а также наличие отека синдромно исходно, на 15-е, 30-е, 60-е сутки эксперимента. Определялись размеры междольковой артерии (МА) при морфологическом исследовании, экспрессия VEGF и TGFβ в почках. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Получены морфологические признаки гломерулонефрита во всех основных группах эксперимента уже на 15-е сутки. Установлено наибольшее повышение САД, белка в моче, наличие отека синдромно в группах с введением АС и АС и хлорида натрия. Выявлена наибольшая экспрессия VEGF и TGFβ в данных группах крыс. В группе с введением АС и периндоприлом сформирована нормотензия, уровень белка был ниже, чем у крыс с введением АС с или без применения хлорида натрия, отека синдромно отсутствовал. Экспрессия VEGF и TGFβ была минимальной. При выполнении вазометрии междольковых артерий установлено ремоделирование в группах с АС и АС и хлорида натрия. В остальных группах крыс размеры междольковых артерий были сопоставимы с контрольной группой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлена ведущая роль системного артериального давления в ремоделировании артерий почек малого диаметра при гломерулонефрите. Несмотря на наличие активного гломерулонефрита у крыс при формировании нормотензии, изменение структуры малых артерий не происходит.

Ключевые слова: экспериментальный гломерулонефрит, ремоделирование артерий почек малого диаметра, артериальная гипертензия

E.S. Levitskaya^{1}, M.M. Batiushin¹, I.N. Kasich¹, M.A. Akimenko¹,
O.V. Voronova¹, A.A. Mokrushin², M.D. Cherkashina², I.E. Chumakova²*

PREDICTION OF REMODELING OF SMALL DIAMETER ARTERIES IN THE MODEL OF EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS

¹Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov-on-Don, Russia; ²Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Determining the pathogenetic mechanisms of small-caliber renal artery remodeling in chronic glomerulonephritis (GN) is an urgent task of nephrology, the implementation of which will allow establishing new diagnostic and therapeutic approaches to patients management. **THE AIM:** To evaluate the influence of hemodynamic, tubulointerstitial, and endotheliotropic risk factors on the probability of remodeling of interlobular arteries in an experimental model of glomerulonephritis. **MATERIALS AND METHODS.** The experiment included 45 individuals of white mongrel rats, 3 of which were used to prepare an antigen suspension (AS), and 42 rats were divided into 4 groups: 9 individuals in the main groups (with the introduction of only AS, with the introduction of an incomplete Freund adjuvant, with AS and sodium chloride, with AS and perindopril) and 6 rats

*Левицкая Е.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет. Тел.: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

*Levitskaya E.S. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29. Rostov State Medical University. Phone: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

in the control group. Glomerulonephritis was formed in the main groups of the experiment. Systolic blood pressure (SAD), the protein level in the urine, and the presence of edematous syndrome were monitored initially, on the 15th, 30th, and 60th day of the experiment. The size of the interlobular artery (MA) was determined by the morphological study, and the expression of VEGF and TGF β in the kidneys. **RESULTS.** Morphological signs of glomerulonephritis were obtained in all the main groups of the experiment as early as day 15. The greatest increase in SAD, protein in the urine, the presence of edematous syndrome in groups with the introduction of AS and AS with sodium chloride was found. The highest expression of VEGF and TGF β was found in these groups of rats. In the group with AS with perindopril, normotension was formed, the protein level was lower than in rats with AS with or without the use of sodium chloride, and there was no edematous syndrome. The expression of VEGF and TGF β was minimal. Interlobular artery remodeling in established groups of AS an AC with sodium chloride. In the remaining groups of rats, the size of the interlobular arteries was comparable to the control group. **CONCLUSION.** The leading role of systemic blood pressure in the remodeling of small-diameter kidney arteries in glomerulonephritis has been established. Despite the presence of active glomerulonephritis in rats, the structure of small arteries does not change during the formation of normotension.

Keywords: experimental glomerulonephritis, remodeling of small-diameter kidney arteries, arterial hypertension

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Касич И.Н., Акименко М.А., Воронова О.В., Мокрушин А.А., Черкашина М.Д., Чумакова И.Е. Прогнозирование ремоделирования артерий почек малого диаметра в модели экспериментального гломерулонефрита. *Нефрология* 2020;24(5):64-71. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-64-71

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Kasich I.N., Akimenko M.A., Voronova O.V., Mokrushin A.A., Cherkashina M.D., Chumakova I.E. Prediction of remodeling of small diameter arteries in the model of experimental glomerulonephritis. *Nephrology* 2020;24(5):64-71 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-64-71

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) относится к социально значимым заболеваниям с высокой распространенностью и инвалидизацией [1, 2]. Несмотря на улучшение диагностических подходов и терапевтических мер при ХГН, количество пациентов со сниженным качеством жизни и неблагоприятным прогнозом увеличивается [3]. Известно, что действие первичного аутоиммунного фактора приводит к повреждению клубочка и формированию каскада патологических реакций, в результате которых возникает фиброз гломерулярного аппарата с развитием дисфункции почек. Ее наличие инициирует повреждение сосудистой стенки вследствие также системной и интрагломерулярной гипертензии, протеинурии, уремической интоксикации [4]. Повреждение сосудистой стенки носит генерализованный характер, повышая вероятность развития мультиморбидной патологии – ишемической болезни сердца и мозга, повреждения периферических артерий, хронической сердечной недостаточности с ухудшением прогноза пациентов с ХГН. Формируется повреждение и сосудов почек малого диаметра [3]. Микроциркуляторное русло имеет важное значение для нормального функционирования почек. Известно, что клубочковые и перитубулярные сосуды обуславливают адекватную работу нефрона в поддержании гомеостаза. Развитие эндотелиальной дисфункции и разных форм повреждения сосудистой стенки приводит не только к функциональной rareфикации, но на фоне адаптивного или дезадаптивного ремоделирования почечной ткани – и к структурной rareфикации микроциркуляторно-

го русла, создавая дополнительный фактор агрессии, направленный на тубулоинтерстициальную ткань. Таким образом, замыкается порочный круг органного и сосудистого повреждения. Неясным является ведущий механизм повреждения микроциркуляторного русла при ХГН – действие аутоиммунного фактора, rareфикация сосудов или гемодинамический фактор?

Проследить морфологические изменения артериального русла малого калибра в динамике у пациентов с ХГН затруднительно по техническим и экономическим причинам, так как для этого необходимы частые повторные нефробиопсии. В связи с этим возможно использование экспериментальной модели гломерулонефрита у лабораторных животных с определением повреждающих сосудистую стенку факторов.

Целью исследования явилось оценить влияние гемодинамических, тубулоинтерстициальных и эндотелиотропных факторов риска на вероятность ремоделирования междольковых артерий в экспериментальной модели гломерулонефрита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для формирования экспериментального гломерулонефрита были использованы белые беспородные крысы мужского пола, не имеющие родственных связей, в количестве 45 особей. Возраст крыс составил 6 мес, их масса – 150–200 г. Для приготовления суспензии, обладающей антигенными свойствами и формирующей гломерулонефрит, были использованы 3 крысы.

Антигенную суспензию готовили следующим образом. Под хлороформным наркозом крыс де-

капитировали, далее отделяли почку и помещали на стерильный лоток. После выделения коркового слоя почки его измельчали и помещали в центрифужный стаканчик с добавлением 10 мл охлажденного 0,9% раствора натрия хлорида. После троекратного центрифугирования в течение 3 мин с удалением надосадочной жидкости к полученной смеси повторно добавляли 10 мл охлажденного 0,9% раствора натрия хлорида с последующим центрифугированием в течение 15 мин. Следующим этапом являлось потенцирование антигенных свойств полученной смеси при помощи добавления 10 мл полного адьюванта Фрейнда к 200 мл полученного при центрифугировании надосадочного остатка. Готовую антигенную смесь (АС) хранили в холодильнике при температуре +4 °С.

Оставшиеся 42 особи были разделены на 4 основные группы (по 9 крыс в каждой группе) и 1 контрольную (6 крыс). Контрольная группа крыс представляла собой здоровых особей на всем протяжении эксперимента.

Первой, третьей и четвертой группам крыс внутрибрюшинно вводили АС трехкратно через 1 день и однократно через 3 нед с целью формирования экспериментального гломерулонефрита антигенной субстанцией коркового вещества почек и неполного адьюванта Фрейнда. Расчет необходимого количества АС был выполнен следующим образом – на 100 г массы особи использовалось 100 мкл АС.

Третьей группе крыс дополнительно к внутрибрюшинному введению АС по схеме в воду добавлялся хлорид натрия для развития артериальной гипертензии, а четвертой группе – иАПФ (периндоприл) для контроля нормотензии. Количество введенных солевых растворов третьей группе крыс и периндоприла четвертой группе крыс контролировалось по уровню систолического артериального давления.

Вторую группу крыс составили животные, которым внутрибрюшинно вводился только неполный адьювант Фрейнда с целью создания неспецифического иммунного ответа с последующим контролем полученных результатов в первой группе животных.

Перед разделением крыс на группы у всех лабораторных животных оценивался клинико-лабораторный профиль. Регистрировались активность и поведение животных, отсутствие отеков. С помощью метаболических клеток, в которые помещались животные, производился сбор суточной мочи с последующим определением тест-полосками «Siemens» («Clinitek Microalbumin 9»)

наличия белка мочи. Более того выполнялась регистрация уровня систолического артериального давления (САД) на аппарата «Biopack». Интерпретация данных осуществлялась при помощи компьютерного обеспечения «Acknowledge Biopack» (рис. 1, 2). Все данные, полученные при начальном обследовании крыс, патологических изменений не выявили.

После разделения крыс на группы аналогичное обследование проводилось на 15-е, 30-е и 60-е сутки эксперимента с более частым контролем уровня САД в четвертой группе крыс для оптимального подбора дозировки периндоприла и сохранения нормотензии.

Исходно во всех группах исследования регистрировались уровни САД, соответствующие нормальным значениям (первая группа – $102,74 \pm 6,77$ мм рт. ст., вторая группа – $118,9 \pm 6,58$ мм рт. ст., третья группа – $117,35 \pm 6,08$ мм рт. ст., четвертая группа – $117,76 \pm 5,47$ мм рт. ст., контрольная группа – $120,78 \pm 2,71$ мм рт. ст.).

В установленные сроки животные выводились из эксперимента по 3 крысы на каждом этапе. При этом животное декапитировали, соблюдая правила эвтаназии, выделяли почку для проведения морфологического анализа. Изменения клубочков почки, соответствующие экспериментальному гломерулонефриту, регистрировали начиная с 15-х суток эксперимента. Учитывали наличие изменений тубулоинтерстициальной ткани, а также выполняли вазометрию – измерение внешнего и внутреннего диаметров междольковой артерии (рис. 3). Более того, иммуногистохимическим методом выполнялось определение экспрессии эндотелиотропных факторов – VEGF и TGF β в междольковых артериях и тубулоинтерстиции на 3 этапах эксперимента.

Регистрация изменений, выявленных при ИГХ, происходила согласно принятым рангам. Ранг 0 присваивали при отсутствии экспрессии VEGF и TGF β в ткани, ранг 1 – при экспрессии 1–24%, ранг 2 – 25–49%, ранг 3 – 50–74%, ранг 4 – 75–100%.

Все животные содержались в стандартных условиях вивария, соответствующих «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Также с учетом данных положений формирование больших экспериментальных групп для стандартного статистического анализа полученных данных было невозможным, поэтому использовался опи-

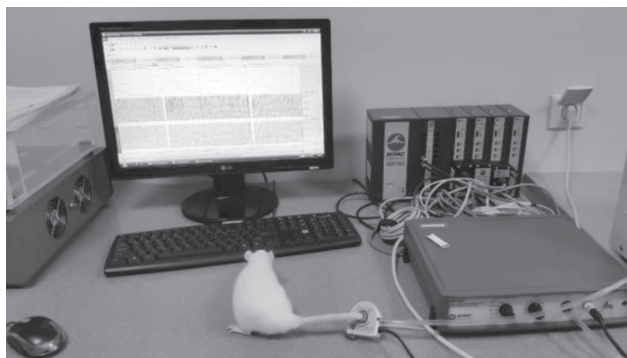


Рисунок 1. Пример измерения уровня САД у лабораторной крысы.

Figure 1. An example of measuring the level of SBP in a laboratory rat.

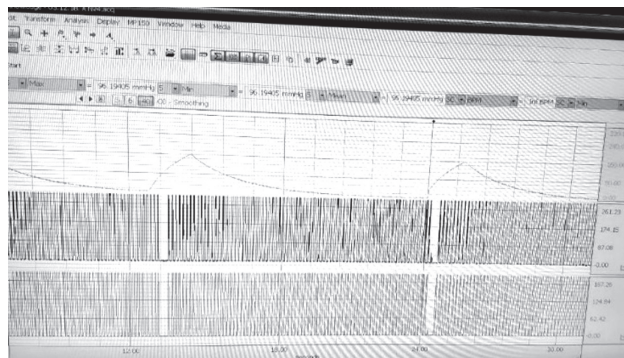


Рисунок 2. Регистрация уровня САД с помощью «Acknowledge Biopack».

Figure 2. Registration of the level of GARDEN using "Acknowledge Biopack".

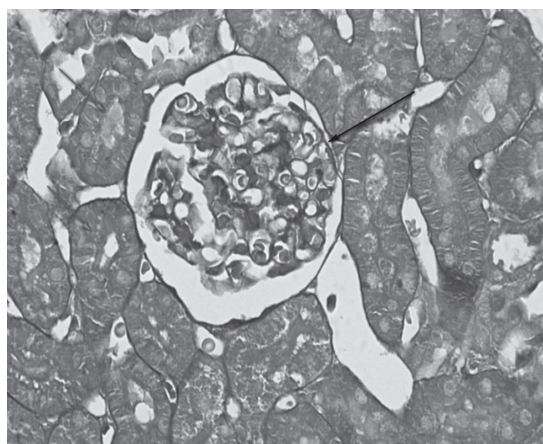


Рисунок 3. Пример морфологических изменений в почках крысы на 30-е сутки эксперимента (полнокровие сосудов коркового и мозгового веществ, очаговая мезангиальная пролиферация, гипертрофия гломерул с выраженным уменьшением мочевого пространства. В капсуле Шумлянско-Боумана визуализируются отек и гипертрофия. Признаки нарушения структуры и формы капиллярных стенок)

Figure 3. An example of morphological changes in rat kidneys on the 30th day of the experiment (plethora of cortical and cerebral vessels, focal mesangial proliferation of glomeruli hypertrophy, with marked decrease in urinary space. Edema and hypertrophy are visualized in the Shumlyansky-Bowman capsule. Signs of disturbance in the structure and shape of capillary walls)



Рисунок 4. Пример отеочного синдрома у лабораторной крысы четвертой группы (наличие отеков на передних лапках)

Figure 4. An example of a reporting syndrome in a laboratory rat of the fourth group (the presence of edema on the forelegs)

▼Рисунок 5. Динамика протеинурии в экспериментальных группах. к – количество крыс

Figure 5. Dynamics of proteinuria in experimental groups

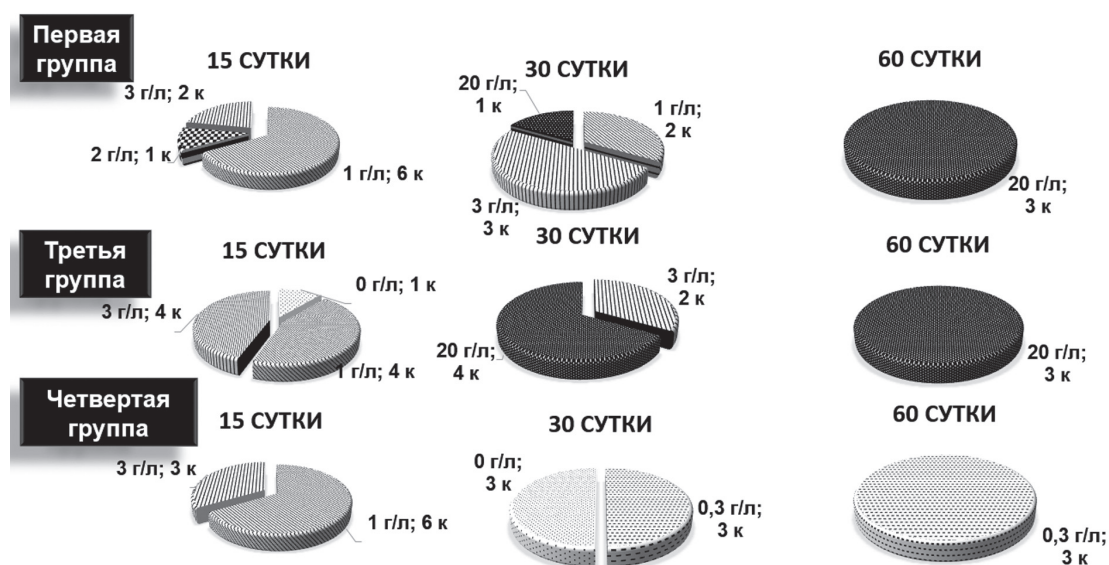


Таблица 1 / Table 1

Динамика уровней САД в экспериментальных группах лабораторных животных
Dynamics of SBP levels in experimental groups of laboratory animals

Группа	САД 15-е сутки, мм рт. ст. (n=9*/6**)	САД 30-е сутки, мм рт. ст. (n=6*/4**)	САД 60-е сутки, мм рт. ст. (n=3*/2**)
Первая	148,71±3,24	157,72±11,68	200±0
Вторая	122,19±6,45	123,7±9,56	123,27±13,98
Третья	145,96±5,02	156,23±0,95	более 200±0
Четвертая	105,48±5,56	136,38±2,44	117,87±3,65
Контроль	121,68±3,91	119,43±4,37	105,25±4,95

* Количество крыс в основных группах; ** количество крыс в контрольной группе.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика вазометрических параметров междольковых артерий
в экспериментальных группах с учетом сроков эксперимента
Characterization of the vasometric parameters of the interlobular arteries in
the experimental groups, taking into account the duration of the experiment

Показатель	Группы				
	А+Г	А+Г+С	А+Г+С+П	А	Контроль
15-е сутки эксперимента (n = 3*/2**)					
Внутр. диам., мкм	84,1±3,8	79,43±2,19	126,55±9,45	128,97±1,85	117,75±7,35
Внеш. диам., мкм	110,39±4,99	106,11±2,19	150,47±11,27	153,34±2,2	138,52±9,89
30-е сутки эксперимента (n = 3*/2**)					
Внутр. диам., мкм	56,67±2,06	46,77±3,84	128,6±7,3	121,97±15,79	133,55±11,35
Δ Внут. диам. 2-1, мкм	-27,43	-32,66	2,05	-7,0	15,8
Внеш. диам., мкм	83,31±4,16	77,28±5,96	150,66±6,5	147,65±15,45	156,92±14,17
Δ Внеш. диам. 2-1, мкм	-27,08	-28,83	0,19	-5,59	18,4
60-е сутки эксперимента (n = 3*/2**)					
Внутр. диам., мкм	31,26±1,56	20,61±6,23	123,7±6,82	134,83±4,86	135,15±9,55
Δ Внут. диам. 3-2, мкм	-25,41	-26,16	-4,9	12,86	1,6
Внеш. диам., мкм	61,33±2,12	57,59±6,73	145,14±8,03	155,44±4,8	158,48±10,82
Δ Внеш. диам. 3-2, мкм	-21,98	-19,69	-5,52	7,79	1,56

Примечание. * Количество крыс в основных группах эксперимента; ** количество крыс в контрольной группе; внутр. – внутренний; внеш. – внешний; диам. – диаметр; 1 – 15-е сутки; 2 – 30-е сутки; 3 – 60-е сутки.

сательный метод оценки. Статистический анализ с применением Statistica 10.0 использовался для вычисления средних величин ($M \pm m$) с оценкой критерия Стьюдента (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных было отмечено, что состояние крыс в ходе эксперимента отличалось в группах исследования. Адекватное поведение и ответы на внешние раздражители были зарегистрированы в группе контроля, во второй и четвертой группах эксперимента. Тогда как крысы третьей и четвертой групп были вялыми со сниженным порогом чувствительности к внешним факторам. Отечный синдром также был установлен только в третьей и четвертой группах лабораторных животных (рис. 4).

В первой и третьей группах крыс уровень САД увеличивался на всем протяжении эксперимента, достигая максимума к 60-м суткам. Во второй и четвертой группах величины САД были сходными с контрольной группой исследования. В табл. 1

продемонстрированы средние уровни САД в экспериментальных группах согласно установленным периодам наблюдения.

Анализ динамики наличия белка в моче во второй группе эксперимента с введением только неполного адьюванта Фрейнда позволил установить, что на 15-е сутки у 7 крыс из 9 уровень белка в моче составил 0,3 г/л, у 1 из 9 крыс – 1 г/л, и у 1 из 9 крыс белок в моче отсутствовал. На 30-е сутки эксперимента у 3 из 6 крыс уровень белка составил 0,3 г/л и у 3 из 6 крыс – 3 г/л. На 60-е сутки эксперимента белок в моче у всех лабораторных животных выявлен не был.

Значительные изменения уровня белка были отмечены в первой (введение АС) и в третьей (с введением солевых растворов) группах крыс. На рис. 5 представлены диаграммы, характеризующие динамику протеинурии в первой, третьей группе крыс и с целью сравнения в четвертой группе крыс с развившимся экспериментальным гломерулонефритом и нормотензией.

Анализ полученных данных результатов вазометрии



Рисунок 6. Динамика рангов экспрессии VEGF в экспериментальных группах согласно периодам наблюдения
Figure 6. Dynamics of the ranks of VEGF expression in the experimental groups according to the observation periods

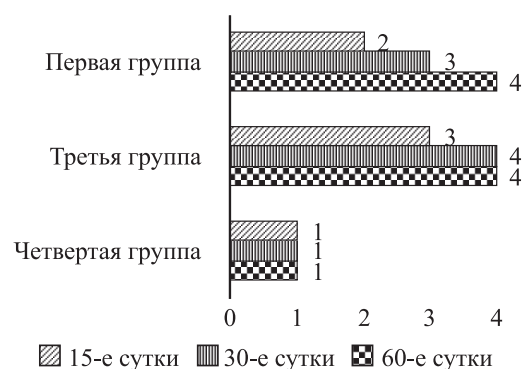


Рисунок 7. Динамика рангов экспрессии TGFβ в экспериментальных группах согласно периодам наблюдения
Figure 7. Dynamics of TGFβ expression ranks in experimental groups according to observation periods

метрии позволил установить значительные изменения в структуре междольковой артерии в первой и третьей группе крыс с нарастанием ремоделирования к концу эксперимента, тогда как во второй и четвертой группах внешний и внутренний диаметры артерий были сопоставимы с контрольной группой (табл. 2).

Необходимо отметить, что во всех основных экспериментальных группах были получены признаки гломерулонефрита. Однако в первой и третьей группах наблюдалось значительное увеличение тубулоинтерстициальных изменений соответственно срокам эксперимента. В четвертой группе крыс также происходило нарастание морфологических признаков тубулоинтерстициального повреждения, однако менее выраженные по сравнению с первой и третьей группами. Морфологические изменения гломерулярного аппарата во второй экспериментальной группе носили воспалительный характер с нивелированием признаков на 60-е сутки. Полученные данные ожидаемы и могут быть объяснены транзиторной неспецифической иммунной реакцией.

Проведение ИГХ-анализа в сосудистой и тубулоинтерстициальной тканях позволило установить, что экспрессия VEGF и TGFβ определялась во всех основных группах исследования, но с разной степенью выраженности. В контрольной группе крыс экспрессия эндотелиотропных факторов не выявлена. В первой группе крыс экспрессия в междольковой артерии и тубулоинтерстиции соответствовала рангу 1 на 15-е сутки эксперимента. В последующие сроки контроля экспрессия эндотелиотропных факторов не установлена. Необходимо отметить, что экспрессия VEGF и TGFβ происходила одинаково в междольковой артерии и тубулоинтерстиции соответственно сроку эксперимента (рис. 6, 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление маркеров ремоделирования сосудистого русла высокоактуально в настоящее время с учетом повышения распространенности хронических неинфекционных заболеваний. Наличие структурной перестройки артериального русла при хронической патологии является, с одной стороны, признаком дезадаптивных процессов, связанных с основным заболеванием, с другой стороны – фактором, значительно усугубляющим патогенетический процесс и прогноз хронической патологии [5]. Данных, касающихся структурной перестройки артерий почек малого диаметра при хронической патологии почек (ХБП), крайне мало. В основном исследования, посвященные состоянию малого артериального русла, проводятся с помощью данных доплерографии с оценкой резистивного индекса и плотности сосудистого русла у пациентов с ХБП гипертонического генеза [6]. Также известны работы, демонстрирующие оценку изменения артерий почек малого калибра, при ишемии почек (в экспериментальных моделях) и диабетической нефропатии [3]. Во всех исследованиях авторы указывают на большую значимость адекватности функционирования малого артериального русла почек при наличии патологии тубулоинтерстициального аппарата – снижение темпов уменьшения фильтрационной функции почек, необратимых гломерулярных и интерстициальных изменений, поддержание гомеостатической функции.

Работ, посвященных морфологическому изучению ремоделирования артерий почек малого диаметра при ХГН, нет. Основываясь на возможных повреждающих факторах артерии почек малого диаметра при ХГН, нами было предположено влияние иммуноопосредованного, системного гемодинамического и тубулоинтерстициального фактора (как проявление феномена «разрежения») на

ремоделирование артерий почек малого диаметра при ХГН. В результате проведенного исследования продемонстрированы морфологические и клинические показатели экспериментального гломерулонефрита. Во всех группах крыс, которым вводился внутрибрюшинно гомогенат коркового слоя почек и неполный адьювант Фрейнда, были отмечены морфологические (тубулоинтерстициальные изменения, экспрессия тканевых и сосудистых иммунных медиаторов) и лабораторные признаки гломерулонефрита (нарастание протеинурии, формирование отекающего синдрома). Повышение уровня САД регистрировалось в группах с введением антигенной смеси с или без дополнительного введения хлорида натрия с водой. В данных группах проявления экспериментального гломерулонефрита были максимальными, с тяжелыми клиническими признаками в виде отекающего синдрома и нарушения поведения крыс. В группе с введением антигенной смеси, но с коррекцией периндоприлом уровня САД, выявлена менее выраженная протеинурия, однако, сохраняющаяся до конца эксперимента. ИГХ-анализ также позволил установить экспрессию VEGF и TGF β во всех группах эксперимента с введением антигенной смеси, но с меньшими показателями в группе крыс, получавших периндоприл и сформированной нормотензией. При оценке вазометрических показателей междольковых артерий установлено, что структурные изменения происходили в группах крыс с высоким уровнем САД.

В связи с этим можно предположить, что системный гемодинамический фактор является ведущим механизмом в ремоделировании артерий почек малого диаметра при гломерулонефрите. Несмотря на наличие признаков активного гломерулонефрита (протеинурия, экспрессия иммунных медиаторов) при наличии нормотензии, созданной ингибированием тканевого и сосудистого влияния РААС, структурной перестройки артерий почек малого диаметра не происходит.

Изучение влияния аналогичных экспериментальной модели факторов на ремоделирование артерий почек малого калибра проведено нами ранее в когорте пациентов с ХГН. Установлен первостепенный вклад в структурную перестройку малого артериального русла увеличения степени и стадии АГ, уровня САД, а также тубулоинтерстициальных фиброза и воспаления [7–9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного эксперимента на лабораторных крысах продемонстрирована первостепенная значимость влияния системного

гемодинамического фактора на ремоделирование артерий почек малого калибра, тогда как клинико-лабораторные и морфологические признаки активности гломерулонефрита влияния не показали. Установлено, что применение иАПФ (периндоприла) формирует ингибирование тканевых и сосудистых эффектов РААС у лабораторных животных. Полученные сведения могут являться основой для продолжения проведения исследований в данной области с расширением теоретических знаний о патогенетических механизмах ХГН, а также диагностических и терапевтических воздействиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Терентьев ВП и др. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулопатиями различного генеза. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;4(133):37–42
2. Gasanov MZ, Batiushin MM, Terent'ev VP et al. Features of the proteomic mirror of the urine of patients with glomerulopathy of various origins. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2012;4(133):37–42 (In Russ.)
3. Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопенции при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология* 2018;22(5):9–16. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16
4. Gasanov MZ. Molecular aspects of the pathogenesis of sarcopenia in chronic kidney disease: the integrative role of mTOR. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(5):9–16 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16
5. Chade AR. Small vessels, big role: renal microcirculation and progression of renal injury. *Hypertension* 2017;69(4):551–563. doi: 10.1161/HYPERTENSION.116.08319
6. Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C et al. The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel? *Biomolecules* 2020;10(1):154. doi: 10.3390/biom10010154
7. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Пасечник ДГ и др. Ремоделирование почечных артерий – инициатор и мишень кардиоренального континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14(1):90–96. doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-90-96
8. Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG et al. Renal artery remodeling is the initiator and target of the cardiorenal continuum. *Cardiovascular therapy and prevention* 2015;14(1):90–96 (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-90-96
9. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D et al. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2018;20:1739–1744. doi: 10.1111/jch.13410
10. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Пасечник ДГ и др. Прогнозирование ремоделирования ткани почек с учетом структурных изменений почечных артерий малого диаметра. *Нефрология* 2016;20(5):55–61
11. Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG et al. Prediction of renal tissue remodeling taking into account structural changes in small diameter renal arteries. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):55–61 (In Russ.)
12. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Чистяков ВА и др. Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019;18(3):62–68. doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-62-68
13. Levitskaya ES, Batiushin MM, Chistyakov VA et al. Remodeling of small diameter arteries in the prognosis of progression of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular therapy and prevention* 2019;18(3):62–68 (In Russ.)
14. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Сенельник ЕА и др. Риск ремоделирования артерий почек при первичной гломерулопатии. *Врач* 2018;29(10):63–67

Levitskaya ES, Batiushin MM, Senel'nik EA et al. The risk of renal artery remodeling in primary glomerulopathy. *Doctor* 2018;29(10):63–67 (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Левицкая Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, ассистент кафедры. Тел.: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6165-3943

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением. Тел.: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Касич Игорь Николаевич
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, студент VI курса лечебно-профилактического факультета. Тел.: 8(918)5236114; e-mail: igrkas@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0899-5957

Акименко Марина Анатольевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, аспирант кафедры медицинской биологии и генетики. Тел.: 8(928)1877984; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8792-6911

Воронова Ольга Владимировна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, ассистент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и топографической анатомии ФПК и ППС. Тел.: 8(863)2504188; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0542-6900

Мокрушин Александр Аркадьевич
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, здание 71в/63в. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, фармаколог-биолог, магистр биологии. Тел.: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7820-9515

Черкашина Марина Дмитриевна
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, здание 71в/63в. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, старший фармаколог, специалист биологии. Тел.: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8954-2193

Чумакова Ирина Евгеньевна
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, здание 71в/63в. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, заместитель директора филиала. Тел.: 8(863)2806914; e-mail: chydik@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1974-8831

ния, г. Ростов-на-Дону, заместитель директора филиала. Тел.: 8(863)2806914; e-mail: chydik@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1974-8831

About the authors:

Ekaterina S. Levitskaya, MD, PhD
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, assistant of the department. Phone: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6165-3943

Prof. Mihail M. Batiushin, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Professor Department, Head of the Nephrology Department. Phone: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Igor' N. Kasich
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, 6th year student of the Faculty of Medicine. Phone: 8(918)5236114; e-mail: igrkas@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0899-5957

Marina A. Akimenko
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, graduate student of the Department of Medical Biology and Genetics. Phone: 8(928)1877984; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8792-6911

Ol'ga V. Voronova
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Assistant, Department of Operative Surgery, Clinical Anatomy and Topographic Anatomy. Phone: 8(863)2504188; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0542-6900

Aleksandr A. Mokrushin
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Chentsova Street, building 71v/63v. Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, pharmacologist-biologist, master of biology. Phone: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7820-9515

Marina D. Cherkashina
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Chentsova Street, building 71v/63v. Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, Senior pharmacologist, specialist in biology. Phone: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8954-2193

Irina E. Chumakova
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Chentsova Street, building 71v/63v. Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, deputy director of the branch. Phone: 8(863)2806914; e-mail: chydik@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1974-8831

Поступила в редакцию: 29.04.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 29.04.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© З.А. Костоева, Ю.Ю. Чеботарева, Л.Н. Богатырева, Т.Б. Имиева, 2020
УДК 616.63 : 616.9] : 616-003.264-002.193-053.6

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-72-79

З.А. Костоева¹, Ю.Ю. Чеботарева^{2*}, Л.Н. Богатырева¹, Т.Б. Имиева¹

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ДЕВОЧЕК С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

¹ Кафедра акушерства и гинекологии, Ингушский государственный университет, г. Магас, Республика Ингушетия, Россия; ² кафедра акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Ведущая роль в развитии вульвовагинита у девочек дошкольного возраста принадлежит экстрагенитальным заболеваниям, включая рекуррентные инфекции мочевых путей. Изучение медико-социальных факторов, влияющих на развитие нарушений репродуктивного здоровья, имеет актуальное значение. **ЦЕЛЬ:** изучить медико-социальные факторы риска развития рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, страдающих инфекциями мочевых путей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное контролируемое исследование проведено у 107 девочек в возрасте 3–6 лет, из них: 1-я группа (n=45) – пациентки с вульвовагинитом на фоне рекуррентной неосложненной инфекции мочевых путей; 2-я группа (n=32) – пациентки с изолированной формой вульвовагинита; 3-я группа (n=30) – девочки 1-й и 2-й групп здоровья. Проанализированы основные параметры социального и биологического анамнезов. Статистический анализ выполнен с использованием программы «SPSS Statistics v.17.0» («SPSS Inc IBM Company», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациентки с сочетанной формой вульвовагинита в сравнении с пациентками с изолированным вульвовагинитом чаще проживали в сельской местности, были из многодетных семей, относились к группе дошкольников, не посещающих дошкольные образовательные учреждения, в их семьях денежные доходы были ниже прожиточного минимума (p<0,001). Самый низкий уровень гигиены отмечался у пациенток с изолированными формами вульвовагинита. У пациенток с сочетанными формами вульвовагинита в сравнении с пациентками с изолированным вульвовагинитом гестационных осложнений было значимо больше: у 22,2% отмечался гестационный пиелонефрит, у 13,6% – преждевременные роды, у 22,2% – кесарево сечение (p<0,05). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пациентки с вульвовагинитом и рекуррентным течением ИМП имеют отягощенный социальный и биологический анамнезы. При диспансерном ведении необходим междисциплинарный подход с учетом выявленных нами медико-социальных факторов риска.

Ключевые слова: рекуррентные инфекции мочевых путей, вульвовагинит, девочки

З.А. Kostoeva¹, Yu.Yu. Chebotareva^{2*}, L.N. Bogatyreva¹, T.B. Imieva¹

MEDICAL AND SOCIAL RISK FACTORS FOR RECURRENT VULVOVAGINITIS IN GIRLS WITH URINARY SYSTEM INFECTIONS

¹Department of obstetrics and gynecology, Ingush state University, Magas, Republic of Ingushetia, Russia; ²Department of obstetrics and gynecology, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The leading role in the development of vulvovaginitis in girls of pre-school age belongs to the extragenital diseases, including recurrent urinary tract infections. The study of medical and social factors that affect the development of reproductive health disorders is of urgent importance. **THE AIM:** to study the medical and social risk factors for recurrent vulvovaginitis in preschool girls suffering from urinary tract infections. **PATIENTS AND METHODS.** A prospective controlled study was conducted in 107 girls aged 3-6 years, including group 1 (n=45) – patients with vulvovaginitis against the background of recurrent uncomplicated urinary tract infection; group 2 (n=32) – patients with an isolated form of vulvovaginitis; group 3 (n=30) – girls of health groups 1 and 2. The main parameters of social and biological anamnesis are analyzed. Statistical analysis was performed using the program "SPSS Statistics V. 17.0" ("SPSS Inc. IBM Company", USA). **RESULTS.** Patients with a combined form of vulvovaginitis, in comparison with patients with isolated vulvovaginitis, more often lived in rural areas, were from large families, belonged to the group of preschool children who do not attend preschool educational institutions, in their families, the monetary income was lower than the subsistence minimum (p<0.001). The lowest level of hygiene was observed in patients with isolated forms of vulvovaginitis. In patients with combined forms of vulvovaginitis, in comparison with patients with isolated vulvovaginitis, gestational complications were significantly higher: 22.2% had gestational pyelonephritis, 13.6% had a premature birth, and 22.2% had a cesarean section (p<0.05). **CONCLUSION.** Patients with vulvovaginitis and recurrent UTI have a burdened social and biological history. In dispensary management, an interdisciplinary approach is required, taking into account the identified medical and social risk factors.

Keywords: recurrent urinary tract infections, vulvovaginitis, girls

*Чеботарева Ю.Ю. 344058, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8(928)1006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

*Chebotareva Yu.Yu. 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Rostov state medical University, the department of obstetrics and gynecology. Phone: 8(928)1006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Для цитирования: Костоева З.А., Чеботарева Ю.Ю., Богатырева Л.Н., Имиева Т.Б. Медико-социальные факторы риска рецидивирования вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы. *Нефрология* 2020;24(5):72-79. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-72-79

For citation: Kostoeva Z.A., Chebotareva Yu.Yu., Bogatyreva L.N., Imieva T.B. Medical and social risk factors for recurrent vulvovaginitis in girls with urinary system infections. *Nephrology* 2020;24(5):72-79. (In Russ.) doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-72-79

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время концепция социально-экономического развития Республики Ингушетия тесно связана с проблемами и направлена на охрану репродуктивного здоровья [1, 2]. Однако для кавказского региона характерны народные традиции и менталитет, связанные с особенностями охраны здоровья ребенка [3]. Поэтому изучение медико-социальных факторов, влияющих на развитие нарушений репродуктивного здоровья детей и подростков, имеет актуальное значение.

Хронические урогенитальные воспалительные процессы в дошкольном возрасте ведут к репродуктивным нарушениям и относятся к социальным и экономическим проблемам современного здравоохранения [4]. В Российской Федерации вульвовагинит (ВВ) занимает первое место в структуре детской гинекологической заболеваемости [5]. Основную группу составляют бактериальные ВВ, связанные с ростом факультативно-анаэробной микрофлоры, при этом у девочек дошкольного возраста с рекуррентными инфекциями мочевых путей (ИМП) отмечается рецидивирующее течение ВВ [6–9]. Этиологию ВВ традиционно связывают с недостаточными гигиеническими навыками, использованием более 3 типов средств интимной гигиены [10–12]. Однако на фоне нарушения гигиенических правил развиваются преимущественно легкие формы ВВ [5]. Экстрагенитальным заболеваниям, включая рекуррентные ИМП, принадлежит ведущая роль в развитии тяжелых форм вульвовагинита у девочек дошкольного возраста [8, 9, 13–16].

Считают, что при ИМП в дошкольном возрасте вульвовагинит отмечается у 57 % пациенток [17]. В основе профилактики и прогнозирования рецидивирующего течения ВВ у девочек дошкольного возраста с ИМП лежит оценка медико-социальных факторов риска, что в настоящее время имеет актуальное значение.

Цель исследования: изучить медико-социальные факторы риска развития рецидивирующего течения вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, страдающих инфекциями мочевых путей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Перспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено в ГБУ «Центр

охраны материнства и детства» (ЦОМД), г. Назрань, РИ (гл. врач – Э.Б. Кодзоева) и в Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией – М.Ю. Тангиева) в 2013–2018 гг. Обследование девочек с ИМП проводилось с участием и при постоянном консультировании заведующего кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России д-ра мед. наук проф. Г.М. Летинова.

Было обследовано 107 девочек в возрасте 3–6 лет, из них: 1-я группа (n=45) – пациентки с вульвовагинитом на фоне рекуррентной неосложненной инфекции мочевых путей (ВВ+ИМП); 2-я группа (n=32) – пациентки с изолированной формой ВВ (иВВ); 3-я группа (n=30) – девочки 1-, 2-й групп здоровья. Критериями включения в 1-ю группу явились согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3–6 лет, установленный диагноз вульвовагинит (N 76.1), рекуррентные ИМП (N 30.1), более 2 случаев за 6 мес, отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний; во 2-ю группу – согласие родителей на участие в исследовании, возраст 3–6 лет; ВВ (N 76.1), отсутствие экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний; в 3-ю группу – девочки 1-, 2-й групп здоровья с отсутствием ИМП в течение 3 мес наблюдения, отсутствием антибактериальной терапии в течение 1 года, наличием информированного согласия родителей. Диагноз ИМП (хронический интерстициальный цистит (N30.1)) верифицировался в условиях педиатрического участкового наблюдения, включая общедоступные методы диагностики, такие как общий анализ мочи, анализы мочи по Нечипоренко, проба Зимницкого, УЗИ мочевого пузыря, почек, определение функции очищения (мочевина, креатинин крови), бактериологическое исследование мочи, по показаниям экскреторную урографию, микционную цистоуретрографию, урофлоуметрию, статическую сцинтиграфию почек.

Проанализированы основные параметры социального анамнеза, включая полноту семьи, возраст, образование и профессию родителей, психологический климат в семье, наличие или отсутствие в семье вредных привычек, асоциальных форм поведения, жилищно-бытовые условия, материальную обеспеченность семьи, санитарно-

гигиенические условия воспитания ребенка и уход за ним. Вопросы касались уровня гигиенической культуры родителей, соблюдения правил интимной гигиены в семье. Выясняли, является ли девочка «организованной», т.е. посещает дошкольное образовательное учреждение (ДОУ) или нет. Социальный анамнез оценивали по следующим критериям: благополучный – факторы риска отсутствуют; неблагополучный – 3–4 фактора риска; группа риска по отягощенности социального анамнеза – 1–2 фактора риска. Анализ данных биологического анамнеза проводили на основании полученных сведений о антенатальном, перинатальном, интранатальном, неонатальном и грудном периодах жизни человека. Оценивали биологический анамнез как отягощенный – наличие 1 фактора риска и более; неотягощенный – отсутствие факторов риска.

Статистический анализ выполнен с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Определяли среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), объем выборки (n). Проверка распределения исходных переменных на нормальность проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Проверка гипотез о равенстве двух средних для переменных с распределением, отличным от нормального, – с помощью U -критерия Манна–Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критерия χ^2 . Для оценки силы связи между предиктором и исходом вычисляли отношение шансов (OR) и относительный риск

(RR), которые приводили с 95 % доверительным интервалом. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст ($M \pm m$) пациенток в 1-й группе составил $4,37 \pm 0,16$, во 2-й группе – $4,31 \pm 0,18$ года и в контрольной группе – $4,37 \pm 0,19$ года и был аналогичным ($p > 0,1$).

В табл. 1 приведена структура социальных факторов, выявленных у пациенток с ВВ и девочек контрольной группы.

По данным табл. 1 пациентки с ВВ на фоне ИМП в сравнении с пациентками с изолированным ВВ и здоровыми девочками-дошкольницами чаще проживали в селе (82,2 % против 15,6 %, 26,7 % соответственно, $p = 0,012$), образовательный ценз их матерей был значимо ниже, чаще они были из многодетных семей (86,7 % против 43,8 %, 46,7 %, $p = 0,0018$) и чаще относились к группе дошкольниц, не посещающих ДОУ (75,6 % против 12,5 %, 40 %, $p = 0,0011$). Кроме того, в семьях девочек с сочетанным ВВ денежные доходы были ниже величины прожиточного минимума (75,6 % против 12,5 %, 40 %, $p = 0,0013$) и, соответственно, присутствовало неполноценное питание (86,7 % против 43,8 %, 46,7 %, $p = 0,011$).

В табл. 2 представлены данные о гигиенической культуре в семьях девочек проспективных групп наблюдения.

Установлено, что по сравнению с пациентками с ВВ уровень гигиенической культуры был значи-

Таблица 1 / Table 1

Структура социальных факторов у дошкольниц, страдающих вульвовагинитом Structure of social factors in preschool children suffering from vulvovaginitis

Медико-социальные показатели	1-я группа, ВВ+ИМП, 45 (100 %)		2-я группа, иВВ, 32 (100 %)		3-я группа, контроль, 30 (100 %)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Проживание:						
село	37	82,2*	5	15,6*^	8	26,7
город	8	17,8*	27	84,4^	22	73,3
Образование матери:						
высшее	4	8,9*	10	31,2*^	12	40
среднее	41	91,1*	22	68,8^	16	60
Другие социальные факторы						
Многодетная семья	39	86,7*	14	43,8^	14	46,7
Малодетная семья	6	13,3*	18	56,2^	16	53,3
Организованные группы						
Посещает ДОУ	11	24,4*	28	87,5*^	18	60
Неорганизованная	34	75,6*	4	12,5*^	12	40
Доходы ниже величины прожиточного минимума	34	75,6*	4	12,5*^	12	40
Неполноценное питание	39	86,7*	14	43,8*^	14	46,7

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

Таблица 2 / Table 2

Гигиенические особенности в семьях девочек проспективных групп
Hygienic features in the families of girls of prospective groups

Гигиенические особенности	1-я группа, ВВ+ИМП, 45 (100 %)		2-я группа, иВВ, 32 (100 %)		3-я группа, контроль, 30 (100 %)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Родители не знают правил интимной гигиены	14	31,1*	12	37,5*	1	3,3
Не выполняют ежедневный гигиенический уход	7	5,6	16	50^	-	-
Не используют специальные средства гигиены	35	77,8*	28	87,5**	16	53,3
Частое использование средств (более 3 раз в день)	6	13,3*	-	-	-	-
Использование антисептиков для интимной гигиены	8	17,8	-	-	-	-
Ношение синтетического белья	5	11,1	12	37,5*	4	13,2
Использование непроточной воды	18	40	11	34,4^	-	-
Плохие бытовые условия проживания	19	42,2	12	37,5^	-	-
Самостоятельный, бесконтрольный туалет НПО	16	35,6*	18	56,3**	3	9,9
Отсутствие ежедневной смены белья	5	11,1*	11	34,4**	1	3,3
Отсутствие индивидуальных средств гигиены	22	48,9	27	84,4^	-	-

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

Таблица 3 / Table 3

Оценка социального анамнеза в проспективных группах
Assessment of social history in prospective groups

Оценка	1-я группа, ВВ+ИМП, 45 (100 %)		2-я группа, иВВ, 32 (100 %)		3-я группа, контроль, 30 (100 %)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Благополучный	2	4,4 *	15	46,9**	29	96,7
Неблагополучный	38	84,4	6	18,8^	-	-
Группа риска	5	11,1*	11	34,3**	1	3,3

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

мо выше у девочек контрольной группы. Самый низкий уровень гигиены отмечался в 7-й группе у пациенток с изолированными формами ВВ. Выявлено, что знания о правилах интимной гигиены девочки чаще отсутствовали у матерей пациенток с изолированными формами вульвовагинита, чем у матерей девочек 1-й и контрольной групп. Ежедневный туалет наружных половых органов выполнялся лишь у каждой второй девочки с изолированным ВВ, при этом ежедневная смена нижнего белья происходила только у $\frac{1}{3}$, 84,4% – не имели отдельной мочалки и полотенца. В отличие от пациенток 1-, 2-й групп с наличием ВВ девочки контрольной группы чаще пользовались индивидуальными средствами гигиены. Оценка особенностей социального анамнеза пациенток проспективных групп представлена в табл. 3.

Представленные данные свидетельствуют, что социальный статус был достоверно ниже у девочек, страдающих ВВ на фоне ИМП. У этих же пациенток социальный анамнез сопровождался повышением частоты плохих жилищно-бытовых условий, низкой материальной обеспеченностью семьи, нарушениями со стороны санитарно-гигиенических условий воспитания ребенка и особенностей гигиенического ухода за ним.

Выявлено, что у пациенток 1-й группы наличие в анамнезе гестационных осложнений было значимо больше, чем у пациенток, страдающих изолированным ВВ и девочек контрольной группы ($p=0,037$), при этом среди осложнений гестации у 22,2% отмечался гестационный пиелонефрит, а у 13,6% – преждевременные роды, кесарево сечение (22,2%) ($p=0,027$). Перинатальное поражение ЦНС (22,2%), интранатальная асфиксия (17,8%) также значимо чаще встречались у пациенток 1-й группы ($p=0,023$). Кроме того, у последних оценка по шкале Апгар была значимо ниже ($6,9 \pm 0,3$ балла против $8,9 \pm 0,4$ балла – у пациенток с иВВ и $8,7 \pm 0,2$ балла – у девочек контрольной группы), а средняя масса при рождении ($2543,7 \pm 94,2$ г) была значимо ниже, чем у девочек с изолированным вульвовагинитом ($3388,9 \pm 174,2$ г) и девочек контрольной группы ($3106,3 \pm 56,9$ г) ($p=0,0011$), грудное вскармливание было достоверно короче или практически отсутствовало (40%). В табл. 4 приведена оценка биологического анамнеза девочек проспективных групп наблюдения.

Данные, приведенные в табл. 4, свидетельствовали о значимом преобладанииотягощенного биологического анамнеза у пациенток 1-й группы по сравнению с пациентками с изолированным ВВ и

Таблица 4 / Table 4

Оценка биологического анамнеза в проспективных группах
Assessment of biological history in prospective groups

Оценка	1-я группа, ВВ+ИМП, 45 (100 %)		2-я группа, иВВ, 32 (100 %)		3-я группа, контроль, 30 (100 %)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неотягощенный	8	17,8 [^]	27	84,4 [*]	30	100
Отягощенный (более 1 фактора риска)	37	82,2 [^]	5	15,6	-	-

* $p_{\text{контроль}} < 0,05$; [^] $p^{1-2} < 0,05$.

Таблица 5 / Table 5

Параметры отношения шансов (odds ratio ((OR) и относительного риска (relative risk ((RR) рецидива ВВ у пациенток с ИМП (ДИ — доверительный интервал)
Parameters of odds ratio — OR and relative risk (relative risk — (RR) of ВВ chronization in girls with UTI (CI—confidence interval)

Параметр	1-я группа, ВВ+ИМП, n=45		2-я группа, иВВ, n=32		3-я группа, ВВ+ИМП, n=45		
	Абс.	%	Абс.	%	p	OR (ДИ)	RR (ДИ)
Неблагополучный социальный анамнез	35	84,4	6	18,8	0,001	28,12 (15,05-62,12)	16,05 (8,6-30,6)
Отягощенный биологический анамнез	37	82,2	5	15,6	0,001	21,11 (14,1-60,2)	12,10(7,0-30,0)
Кесарево сечение	10	22,2	2	6,2	0,001	15,94 (4,05-49,44)	10,10 (5,0-20,0)
Плохие бытовые условия проживания	19	42,2	12	37,5	0,01	17,9 (7,9-40,2)	8,25 (2,7-23,12)
Многодетная семья	39	86,7	14	43,8	0,001	19,55 (14,11-40,22)	10,2 (2,9-20,9)

девочками контрольной группы. В табл. 5 представлены полученные статистические значения отношения шансов и относительного риска развития рецидивирующего течения ВВ у пациенток с ИМП.

Выявлено, что на первом ранговом месте у пациенток с ИМП стоит неблагоприятный социальный анамнез, включающий такие факторы, как проживание в сельской местности, среднее образование у родителей, «неорганизованная девочка», низкое материальное состояние, отсутствие полноценного питания [OR=28,12 (15,05–62,12), $p=0,001$], на втором – отягощенный биологический анамнез, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит [OR= 21,11 (14,1–60,2), $p=0,001$] и на третьем – ребенок из многодетной семьи [OR=19,55 (14,11–40,22), $p=0,001$].

ОБСУЖДЕНИЕ

Соматические заболевания относят к ведущим факторам риска развития вульвовагинита у девочек [18]. Полученные нами данные подтверждают мнение Ю.А. Гуркина и соавт., что ВВ на фоне экстрагенитальной патологии относится к истинному тяжелому заболеванию, резистентному к стандартному лечению [5]. Отсутствие коррекции и реабилитации гинекологической патологии в данной когорте пациенток может привести к стойким нарушениям вагинального микробиотоза, «вагинальному бесплодию», ранним репродуктивным нарушениям [5, 19–21]. Авторы

рассматривают санацию влагалища девочки и как прегравидарную подготовку [19]. Признано, что воспалительные гинекологические заболевания у девочек могут быть предикторами развития воспалений женской половой сферы в репродуктивном периоде [4]. При изучении медико-социальных факторов было установлено, что пациентки с ВВ на фоне ИМП в сравнении с пациентками с ВВ на фоне частых простудных заболеваний и изолированным ВВ чаще проживали в селе ($p<0,001$). По мнению И. В. Шишкиной и соавт., состояние здоровья детей, проживающих в сельской местности, в настоящее время проблематично [22]. Авторы считают, что определенные трудности возникают и у многодетных семей, что характерно для Республики Ингушетия. Пациентки с ИМП 1-й группы в сравнении с пациентками с изолированными формами вульвовагинита и девочками контрольной группы значимо чаще были из многодетных семей ($p<0,001$) и чаще относились к группе неорганизованных дошкольников ($p<0,001$). Ряд авторов указывают на низкий уровень здоровья. Установлено, что в семьях девочек с сочетанным ВВ денежные доходы были ниже величины прожиточного минимума и, соответственно, присутствовало несбалансированное неполноценное питание. Л.Р. Барахоева, М.А. Арсельгова полагают, что главным препятствием социального благополучия Республики Ингушетия является ограничение по доходам [1]. По данным авторов, доля населения РИ с доходами ниже прожиточного мини-

му имеет тенденцию роста за последние 5 лет, что является отрицательным явлением.

Установлено, что уровень гигиенической культуры был значимо выше у девочек контрольной группы. Самый низкий уровень гигиены отмечался у пациенток с изолированными формами ВВ, при этом у 37,5% их матерей практически отсутствовали знания о правилах интимной гигиены девочки, ежедневный туалет наружных половых органов выполнялся лишь у 1/2 девочек, ежедневная смена нижнего белья была отмечена у 1/3, 84,4% девочек не имели отдельной мочалки и полотенца. Исследования ряда авторов показали большое значение гигиенической культуры и практики в этиологии ВВ у девочек [10–12]. В исследованиях А.В. Казаковой и соавт. рассмотрена взаимосвязь влажного микробиотенноза от формирования у девочки гигиенических навыков в половом онтогенезе [11]. Полученные нами данные не противоречат приведенным данным литературы и свидетельствуют о том, что в развитии изолированных форм ВВ ведущими факторами остаются нарушения правил интимной гигиены. Однако мы согласны с мнением Ю.А. Гуркина и соавт., что это практически всегда легкие формы ВВ, проходящие от правильного ухода [5]. При сочетанных ВВ ведущую роль играет состояние реактивности макроорганизма, это тяжелые формы, нуждающиеся в правильном диспансерном наблюдении и реабилитации [25].

Выявлено, что у пациенток с ИМП 1-й группы по сравнению с пациентками с изолированным ВВ 2-й группы и девочками контрольной группы чаще отмечалось осложненное течение антенатального периода, включая перенесенный матерью во время беременности гестационный пиелонефрит, родоразрешение путем кесарева сечения, было короче время грудного вскармливания или оно практически отсутствовало ($p < 0,05$). Антенатальный след в анамнезе девочек с нарушением репродуктивного здоровья подтвержден в исследованиях С.И. Елгиной и соавт. [26]. Наши результаты также не противоречат этому. Однако взгляд на патогенез различается. По-видимому, патологическое течение антенатального периода относится к фону, на котором в дальнейшем развиваются стойкое нарушение адаптации, расстройство иммунного и гормонального статуса, приводящее к рецидивам ВВ у пациенток с рекуррентными ИМП в дошкольном возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациенток с вульвовагинитом и рекуррентным течением ИМП имеется

отягощенный социальный и биологический анамнез, при этом фоновые факторы риска развития рецидива воспалительного процесса в области гениталий связаны с неблагополучным социальным анамнезом, включая проживание в сельской местности, многодетность, отягощенным биологическим анамнезом, включая перенесенный матерью гестационный пиелонефрит. При диспансерном ведении девочек с ИМП и вульвовагинитом необходим междисциплинарный подход с учетом выявленных нами медико-социальных факторов в профилактике рецидивирующего течения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Барахоева ЛР, Арсельгова МА. Проблемы социально-экономического развития Республики Ингушетия. *Вестник Волжского университета имени В.Н. Татищева* 2018;2(3):232–234
2. Barahoeva LR, Haselhoff MA. Problems of socio-economic development of the Republic of Ingushetia. *Bulletin of the V.N. Tatishchev Volga state University* 2018;2(3):232–234 (In Russ.)
3. Кулбужева АА, Олигова ЛД, Дударова ХЮ. Концепция устойчивого развития Республики Ингушетия. *Рефлексия* 2017;3:13–15
4. Kulbuzheva AA, Oligova LD, Dudarova HY. Concept of sustainable development of the Republic of Ingushetia. *Reflection* 2017;3:13–15 (In Russ.)
5. Хасбулатова ЗИ. Традиционные народные приемы и способы лечения и охраны здоровья ребенка у чеченцев в XIX – начале XX в. (по этнографическим материалам). *Научно-практический электронный журнал Аллея Науки* 2018;20(4):120–132
6. Khasbulatova ZI. Traditional folk methods and methods of treatment and child health protection among Chechens in the XIX – early XX century (based on ethnographic materials). *Scientific and practical electronic journal Alley of Science* 2018;20(4):120–132 (In Russ.)
7. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Султанова ДА. Клиническая картина и лечение хронического вульвовагинита у молодых женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2018;17(2):22–26. doi: 10.20953/1726-16782018-2-22-26
8. Chebotareva YuYu, Kostoeva ZA, Sultanova DA. Clinical manifestation and treatment of chronic vulvovaginitis in young women. *Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology* 2018;17(2):22–26 (In Russ.). doi: 10.20953/1726-16782018-2-22-26
9. Гуркин ЮА, Рухляда НН. *Гинекология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей*. Медицинское информационное агентство, М., 2018; 987
10. Gurkin YuA, Ruhljada NN. *The gynecology of childhood and adolescence. A guide for physicians*. Medical news Agency, M., 2018; 987 (In Russ.)
11. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2014;18(5):59–62
12. Letifov GM, Chebotareva YY, Kolodyazhnaya EG. Features of formation of the reproductive system and hormonal status in women aged 16–18 years, suffering from chronic pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(5):59–62 (In Russ.)
13. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Карапетян-Мищенко АГ, Костоева ЗА. Клинико-диагностические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольников с различными заболеваниями органов моче-

вой системы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2015;154(5):114–119

Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Karapetyan-Mytsenko AG, Kostoyeva ZA. Clinical and diagnostic features of inflammatory pathology of the vulva and vagina in preschool girls with various diseases of the urinary system. *Kuban scientific medical Herald* 2015;154(5):114–119 (In Russ.)

8. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Костоева ЗА. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии* 2016;18(1):56–61

Chebotareva YuYu, Letifov GM, Karapetyan-Mitsenko AG, Kostoeva ZA. Features of hormonal status and adaptive reactions in vulvovaginitis in preschool girls with various diseases of the urinary system. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy* 2016;18(1):56–61 (In Russ.)

9. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Костоева ЗА. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы. *Нефрология* 2018;22(5):71–76. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76

Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Kostoyeva ZA. Some aspects of vulvovaginitis chronization in girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(5):71–76 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76

10. Уварова ЕВ, Батырова ЗК. Гигиена девочек: путь в три шага от новорожденности до самостоятельности. Переход к самостоятельной гигиене. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2013;52(5):74–79

Uvarova EV, Batyrova ZK. Hygiene of girls: a three-step path from newborn to independence. Transition to independent hygiene. *Reproductive health of children and adolescents* 2013;52(5):74–79 (In Russ.)

11. Казакова АВ, Уварова ЕВ, Спиридонова НВ, Овчинникова АО. Роль гигиенических навыков в формировании микробиоценоза влагалища у девочек с учетом стадии полового развития. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2017;72(1):79–85

Kazakova AV, Uvarova EV, Spiridonova NV, Ovchinnikova AO. The role of hygiene skills in the formation of vaginal microbiocenosis in girls, taking into account the stage of sexual development. *Reproductive health of children and adolescents* 2017;72(1):79–85 (In Russ.)

12. Кохреидзе НА, Ануфриенко ЭГ, Боброва ИВ, Миронова АВ. Интимная гигиена девочки-подростка: принципы, современные возможности и проблемы внедрения. *Педиатр* 2014;5(3):42–45

Kokhreizde NA, Anufrienko EG, Bobrova IV, Mironova AB. Intimate hygiene of a teenage girl: principles, modern opportunities and problems of implementation. *Pediatrician* 2014;5(3):42–45 (In Russ.)

13. Колодяжная ЕГ, Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России* 2014;3:43–46

Kolodyazhnaya EG, Chebotareva YuYu, Letyphov GM. On the pathogenesis of reproductive disorders on the background of chronic pyelonephritis in adolescent girls (literature review). *The Medical Bulletin of the South of Russia* 2014;3:43–46 (In Russ.)

14. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Летилов ГМ. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. *Медицинский совет* 2018;13:124–129. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-124-129

Chebotareva YuYu, Kostoeva ZA, Letifov GM. An interdisciplinary approach to solving the problem of bacterial vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Medical Council* 2018;13:124–129 (In Russ.)

15. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Костоева ЗА, Григорян АА. Особенности иммунного статуса при воспалительных

урогенитальных заболеваниях у девочек-дошкольниц. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(4):286–287

Chebotareva YuYu, Letifov GM, Kostoeva ZA, Grigoryan AA. Features of the immune status in inflammatory urogenital diseases in preschool girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(4):286–287 (In Russ.)

16. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Костоева ЗА. Рецидивирующий вульвовагинит у дошкольниц с инфекциями мочевыводящих путей, особенности адъювантной терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019;64(4):247–248

Chebotareva YuYu, Letifov GM, Kostoeva ZA. Recurrent vulvovaginitis in preschool children with urinary tract infections, features of adjuvant therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019;64(4):247–248 (In Russ.)

17. Силенко ОН, Савенкова НД, Кутушева ГФ. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы. *Педиатрия* 2011;2(4):7–11

Silenko ON, Savenkova ND, Kutusheva GF. Gynecological pathology in girls with an infection of the urinary system. *Pediatrics* 2011;2(4):7–11 (In Russ.)

18. Зернюк АД, Гуркин ЮА, Поликарпова АЮ и др. Анализ гинекологической заболеваемости у девочек, страдающих хроническими декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями. *Педиатр* 2015;6(2):25–31

Zernyuk AD, Gurkin YuA, Polikarpova AYU et al. Analysis of gynecological morbidity in girls suffering from chronic decompensated extragenital diseases. *Pediatrician* 2015;6(2):25–31 (In Russ.)

19. Гуркин ЮА, Феоктистова ЮА. Санация половых путей девочки как прегравидная подготовка. *Детская медицина Северо-Запада* 2010;1(1):66–69

Gurkin YuA, Feoktistova YuA. Remediation of the genital tract of the girl as pregravid preparation. *Children's Medicine of the North-West* 2010;1(1):66–69 (In Russ.)

20. Чеботарева ЮЮ, Карапетян-Миценко АГ. Состояние репродуктивной системы и вегетативная регуляция при хроническом пиелонефрите девочек-дошкольниц. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;1(130):181–184

Chebotareva YuYu, Karapetyan-Mitsenko AG. The state of the reproductive system and autonomic regulation in chronic pyelonephritis in preschool girls. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2012;1(130):181–184 (In Russ.)

21. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017;21(5):59–64

Letifov GM, Chebotareva YuYu, Kostoyeva ZA. Features of complex treatment of candidiasis in girls doshkolnitsa with various forms of pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):59–64. (In Russ.)

22. Шишкина ИВ, Капитонов ВФ, Суслопарова РЕ. Состояние здоровья детей и взрослых членов многодетных семей, проживающих в сельской местности. *Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал)* 2012;12(19). [Электронный ресурс] URL: <http://journal-s.org/index.php/sisp/issue/view/12>

Shishkin IV, Kapitonov VF, Susloparova RE. The health status of children and adult members of large families living in rural areas. *Modern studies of social problems (electronic scientific journal)* 2012;12(19) (In Russ.)

23. Лазуренко СБ, Мазурова НВ, Намазова-Баранова ЛС. Многодетная семья: медико-психолого-педагогический аспект изучения. *Российский педиатрический журнал* 2012;15(2):51–58

Lazurenko SB, Mazurova NB, Namazova-Baranova LS. Large family: medical-psychological-pedagogical aspect of the study. *Russian Pediatric Journal* 2012;15(2):51–58 (In Russ.)

24. Хутиева МЯ, Чеботарева ЮЮ. Медико-социальные особенности у женщин позднего репродуктивного возраста в зависимости от паритета родов. *Проблемы женского здоровья* 2014;3:30–36

Hutieva MY, Chebotareva YuYu. Medical and social features in women of late reproductive age, depending on the parity of child-birth. *Women's Health Issues* 2014;3:30–36 (In Russ.)

25. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017;21(5): 59–64. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-59-64

Letifov GM, Chebotareva YuYu, Kostoyeva ZA. Features of complex treatment of candidiasis in girls doshkolnitsa with various forms of pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):59–64 (In Russ.)

26. Елгина СИ, Ушакова ГА, Никулина ЕН. Основные показатели репродуктивной системы недоношенных новорожденных девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2017;2(3):24–29

Elgina SI, Ushakova GA, Nikulin EN. The main indicators of the reproductive system of premature baby girls. *Reproductive health of children and adolescents* 2017;2(3):24–29 (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Костоева Зарета Абасовна, канд. мед. наук
366700, Республика Ингушетия, г. Магас, пр. И.Б. Зязикова, д. 7. Ингушский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии, докторант Ростовского государственного медицинского университета. Тел.: 8(928)0965606; e-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2349-3488

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8(928)1006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Доц. Богатырева Лидия Николаевна, канд. мед. наук
366700, Республика Ингушетия, г. Магас, пр. И.Б. Зязикова, д. 7. Ингушский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии. Тел.: 8(928)6681214; e-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9472-0337

Доц. Имиева Тамара Беслановна, канд. мед. наук
366700, Республика Ингушетия, г. Магас, пр. И.Б. Зязикова, д. 7. Ингушский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии. Тел.: 8(928)0901333; e-mail: tamer8585@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5853-6367

About the authors:

Zareta A. Kostoyeva, MD, PhD

Affiliations: 366700, Republic of Ingushetia, Magas, prospect I. B. Zyazikova, 7. Ingush state University, department of obstetrics and gynecology, candidate of medical Sciences, doctoral student of the Rostov State Medical University. Phone: 8(928)0965606; e-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2349-3488

Yulia Yu. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevan, 29. Rostov state medical University, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor. Phone: 8(928)1006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Lidiya N. Bogatyryova, MD, PhD

Affiliations: 366700, Republic of Ingushetia, Magas, prospect I. B. Zyazikova, 7. Ingush state University, department of obstetrics and gynecology. Phone: 8(928)6681214; e-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9472-0337

Tamara B. Imieva, MD, PhD

Affiliations: 366700, Republic of Ingushetia, Magas, prospect I. B. Zyazikova, 7. Ingush state University, department of obstetrics and gynecology. Phone: 8(928)0901333; e-mail: tamer8585@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5853-6367

Поступила в редакцию: 05.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 05.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020

© А.И. Неворотин, И.В. Авсиевич, И.М. Суханов, 2020
УДК 61 : 002. : 811.111

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-80-96

А.И. Неворотин¹, И.В. Авсиевич^{1}, И.М. Суханов²*

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ В АНГЛОЯЗЫЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ. ЧАСТЬ 4

¹Лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В 2000 г. издательство «СпецЛит» опубликовало монографию А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке». Несмотря на относительно крупный тираж (2000 экземпляров), к настоящему времени эта работа исчезла из продажи и более не переиздавалась. Поэтому возникла необходимость опубликовать основные положения рукописи заново. При этом будут внесены ряд авторских комментариев, примечаний и обновлений. Матричный фразеологический сборник – это своеобразный каталог текстовых образцов из статей, отобранных из передовых англоязычных научных журналов и систематизированных таким образом, что при написании статьи на английском языке российские исследователи могут без особых усилий найти примеры, пригодные для трансформации в текст их собственной работы. Кроме того, основой каждого примера из сборника служит матрица, которая может быть преобразована соответствующим образом, сохраняя семантические и синтаксические отношения между элементами и, наконец, вставлена в текст.

Ключевые слова: англоязычный журнал, научная статья

A.I. Nevorotin¹, I.V. Awsiewitsch^{1}, I.M. Sukhanov²*

PUBLICATION OF A SCIENTIFIC ARTICLE IN FOR AN ENGLISH-LANGUAGE JOURNAL. PART 4

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy, Saint Petersburg, Russia; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In 2000, the publishing house "Spetslit" published the monograph by A.I. Nevorotin "Matrix phraseological collection: a manual for writing a scientific article in English". Despite the relatively large circulation (2000 copies), to present time date, this work has disappeared from sale and has not been reprinted. Thereby fore, it became necessary to publish the main provisions of the manuscript again. Moreover, in cut his case, a number of author's comments, notes and updates will be added in the present edition made. The Matrix phraseological collection is a kind of catalog of text samples. The samples were from articles selected from the leading English-language scientific journals and were systematized in such a way that when writing an article in English, Russian researchers are able easy to find examples suitable for his/her own work. Furthermore, the selected samples can be transformed accordingly saving the semantic and syntactic relations between the elements and, finally, be inserted into the text.

Keywords: English-language journal, scientific article

Для цитирования: Неворотин А.И., Авсиевич А.И.*, Суханов И.М. Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 4. Нефрология 2020; 24 (5):80-96. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-80-96

For citation: Nevorotin A.I., Awsiewitsch I.V.*, Sukhanov I.M. Publication of a scientific article in for an English-language journal. Part 2. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2020;24 (5):80-96 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-80-96

Данная статья является продолжением анализа и обсуждения книги проф. А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: посо-

бие по написанию научной статьи на английском языке».

Четвертая часть этой серии статей посвящена

*Авсиевич И.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: +7(911)250-13-69; E-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

*Awsiewitsch I.V. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy. Phone: +7(911)250-13-69; E-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

описанию результатов экспериментов. Мы представляем высокорекормендованный способ как описать полученные результаты. Главным образом, мы обсуждаем объект исследования. Мы демонстрируем способы как охарактеризовать выбор объекта и его появления, особенности его локализации и тонкости его описания по-английски.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследователь наблюдает

(видеть или не видеть, наблюдать; нечто видно или не видно)

1. **We saw (observed; were able to see; failed to see)...** Версия 1: ... the abnormal mitochondria. Версия 2: ...that most mitochondria were abnormal.

Перевод: Мы видели (наблюдали; смогли видеть; не смогли)

Версия 1: видеть... ненормальные... Версия 2: ...что... были ненормальными.

2. **The (An image of the) GA was commonly seen (observed)...** Версия 1: ...in the perinuclear area. Версия 2: ...to contain dense inclusions.

Перевод: (Изображение) ...обычно видели (наблюдался)...

Версия 1: ...в ...области. Версия 2: ...что содержит...

3. **It is (was) not difficult to see...** Версия 1: ...the abnormal mitochondria. Версия 2: ...that most mitochondria were abnormal.

Перевод: Не трудно было видеть... Версия 1: ...ненормальные...

Версия 2: ...что... были ненормальными.

4. **No image of the mitochondrion was seen in this area.**

Перевод: Ни одного изображения... не было видно...

5. **The abnormal mitochondria were never observed in the perinuclear area...**

Перевод: ...никогда не наблюдались в... зоне.

6. **In addition, numerous dead cells were visible at the base of the alveolar epithelium.**

Перевод: ...клетки были видны... в основании...

7. **The clusters of malignant cells were obvious just beneath the basal lamina.**

Перевод: Скопления ...клеток были видны («бросались в глаза») сразу же под...

8. **The (An excellent) visibility of the mitochondrial inclusions was associated with the technique employed.**

Перевод: (Великолепная) видимость... ассоциировалась с...

9. **A loss (gaining) of visibility of this structure**

was... Версия 1: ...apparent. Версия 2: ... caused by severe overstraining with heavy metal salts.

Перевод: Утрата (приобретение) (способности быть видимой) у этой структуры была... Версия 1: ...очевидной. Версия 2: ...вызвана...

Объект обнаружен

(нечто найдено, отмечено, визуализировано, документировано)

1. **Lysosomes were occasionally found (detected) in the Golgi area.**

Перевод: ...иногда находили (обнаруживали)...

2. **HIV particles have never been found (detected) within the neuron.**

Перевод: ...никогда не находили (обнаруживали) внутри...

3. **It was found (detected) that lysosomes contain lipid inclusions.**

Перевод: Было найдено (обнаружено), что...

4. **After this technique, intralysosomal inclusions were (commonly) visualized in this area.**

Перевод: ... (обычно) визуализировались...

5. **Visualization of the intra-cysternal VLDL particles... Версия 1: ... was of rare occurrence.** Версия 2: ...requires harsh heavy metal staining.

Перевод: Визуализация... Версия 1: ...была редким случаем. Версия 2: ...требует...

6. **These alterations were recorded both physiologically and statistically.**

Перевод: Эти изменения отмечались...

7. **These alterations were documented (registered) both physiologically and histologically.**

Перевод: Эти изменения документировались (регистрировались)...

Объект показывает нечто

(объект или метод показывают нечто, проявляет себя таким-то образом; как выглядит объект)

1. **The hepatocytes (The technique employed) showed (revealed; displayed; exhibited; demonstrated)...** Версия 1: ...considerable destruction of mitochondria. Версия 2: ...that mitochondria were mostly destroyed.

Перевод: ...показывали (впервые показали; показывали на экране или под микроскопом; убедительно показывали; демонстрировали)... Версия 1: ... значительное разрушение... Версия 2: ...что... были в большинстве разрушенными.

2. **Numerous (Occasional) images of mitochondria showed a considerable destruction of their cristae ...**

Перевод: Многочисленные (Изредка встречающиеся) изображения... показывали...

3. **Notable (Rather interesting; Of importance) are clinical data which show (showing)** high fever episodes in this population.

Перевод: Примечательны (Весьма интересны; Важны) клинические данные, которые показывают (показывающие)...

4. **Theory of mind first manifest itself in** joint attention and protodeclarative pointing.

Перевод: Теория мышления впервые проявила себя в...

5. The nuclei **appeared (looked; seemed)** normal (abnormal; altered; psychotic).

Перевод: выглядели (смотрелись; казались)...

6. This structure **appears as** a malignant tumor.

Перевод: ...выглядит как...

Идентификация объекта

(объект идентифицирован, распознан)

1. **This structure was (easily; readily) identified (identifiable) ...** Версия 1: **...histochemically.** Версия 2: **...with use of the marker.** Версия 3: **... due to the high resolution optical system used.**

Перевод: Эти структуры легко (просто) идентифицировались (были идентифицируемы) ... Версия 1: **...гистохимически** (название метода – А. Н.). Версия 2: **...с использованием метода...** Версия 3: **...благодаря...**

2. **We were able (unable; failed) to identify (recognize)** this type of specific granules.

Перевод: Мы смогли (не смогли; нам не удавалось) идентифицировать, распознать...

3. **This type of specific granules was (easily, readily) recognized (recognizable).**

Перевод: Этот тип... легко (просто) распознавался (был распознаваем).

4. One or more lysosomes **were found with recognizable** inclusions.

Перевод: ...были найдены с распознаваемыми...

5. The cytosolic domain in the B-subunit **was difficult to identify (recognize)...** with this technique.

Перевод: ...был сложен для того, чтобы идентифицировать (распознать)...

6. The lysosomal matrix **was (became) unrecognizable due to** a fault in the technique used.

Перевод: ...был (становился) нераспознаваемым из-за...

7. Counterstaining **renders these structures unrecognizable.**

Перевод: ...делает эти структуры нераспознаваемыми.

8. Solitary microbodies **were (can be) discerned within** the occasional cell protrusion.

Перевод: ... были (могли быть) различены (т.е. найдены среди других – А. Н.) в пределах...

9. **A certain amount of disorder was discernible** in these zones.

Перевод: (Некоторый) беспорядок был замечен...

Что представляет собой объект

(чем является объект по своей сущности, виду, или благодаря сходству с чем-то)

1. The primary lysosome **is an intracellular vesicle** filled with acid hydrolases.

Перевод: ...лизосома является внутриклеточным пузырьком...

2. The multivesicular body **presents (represents) a lysosomal structure.**

Перевод: ...представляют собой (является представителем) лизосомальную структуру.

3. **These area presented (represented) a picture** typical of local tissue necrosis.

Перевод: Эта область представляла собой (являлась представителем) картины, типичной для...

4. **This structure presents the a general appearance (resemblance) of the primary lysosome.**

Перевод: Эта структура представляет собой обычную по виду (~по сходству) ...лизосому.

5. **This structure has (bears) the a general appearance of (resemblance to; signs of) the primary lysosome.**

Перевод: Эта структура имеет (несет в себе) обычный вид (сходство; признаки)...

6. **Unexpectedly, the bacterial strain that caused general concern of the local epidemiologists has turned out (proved) to be that of inoffensive E. Coli variety.**

Перевод: Неожиданно эта линия бактерий, которая вызывала общую озабоченность, оказалась безобидным вариантом...

Представление иллюстративного материала (ссылки в тексте на рисунки и таблицы)

1. **Figure Legends.**

Перевод: Подписи к рисункам (Оглавление к соответствующему разделу в рукописи научной статьи).

2. Absolute temperature and exposure duration are the most important parameters used to predict tissue damage (**Figure 1**).

Перевод: (Рис. 1). В настоящее время сокращение **Fig.** используется редко – А. Н.).

3. **Working model** for major glycosylation events is **presented in Figure 10.**

Перевод: Рабочая модель... представлена на рис. ...

4. A **schematic view (drawing)** of the trans AG is **presented in Figure 5**.

Перевод: Схематический вид (рисунок)... представлен на рис. ...

5. A **typical survey** of glycosylation events is **given in Figure 1**.

Перевод: Типичный обзорный вид... дан на рис. ...

6. This drug takes part in multiple bactericidal effects in a way **illustrated diagrammatically in Figure 2**.

Перевод: ...способом, который иллюстрируется диаграммой на рис. ...

7. The temperature response for all tissues studied showed a continuous temperature rise upon irradiation, **which is shown in Figures 4-7, 10, and 12**.

Перевод: ...что показано на рис. ...

8. The **patterns of TPP-ase distribution** within and outside the GA are **depicted in Figures 2, 4-6, and 8**.

Перевод: Образцы распределения... изображены на рис. ...

9. The **diagram (Fig. 2)** **summarizes the main findings of the study**.

Перевод: Диаграмма (Рис. 2) суммирует основные данные этой работы.

10. The **emission profile** of the fiber tip is **shown (presented) in Figure 2**.

Перевод: Профиль эмиссии... показан (представлен) на рис. ...

11. **Figure 3 shows** the measured and calculated volumes of coagulation.

Перевод: рис. 3 показывает... объемы...

12. **Figure 1 shows a photograph (micrograph) of the developed diffuser**.

Перевод: Рис. 1 показывает фотографическое изображение (микрофотографию) разработанного (в данном исследовании) рассеивателя.

13. **Figure 2 shows the setup used to measure the near field intensity distribution**.

Перевод: Рис. 2 показывает настройку (прибора), используемую для того, чтобы измерять...

14. **As shown in Figure 3**, the advantageous effect of this schedule is minimized when using high powers.

Перевод: Как показано на рис. 3...

15. **In Figure 2**, the density profile of the diffuser is **shown**.

Перевод: На рис. ... профиль рассеивателя показан.

16. **From Figure 5 it can be noted that** the size of the lesion has reached a plateau at 6 W for 9 min.

Перевод: Из (Исходя из) рис. 5 можно отметить, что...

17. For irradiation in air, the asymptotic temperature reached up to 118.60 C for TC15 subject to the most directed irradiation (**Figure 3, Table 1**).

Перевод: ... (рис. 3, табл. 1).

18. The widths of the lesion did not change significantly (**Tables 3,4**).

Перевод: ... (табл. 3, 4).

19. **Table 2 gives body weight lowering effect following** the therapy schedules applied.

Перевод: Таблица 2 дает эффект снижения веса тела вслед за...

20. The **parameters used in** the Monte Carlo simulations **are shown in Table 2**.

Перевод: Параметры, использованные... показаны в таблице 2.

21. The **treatment effect**, generally long-term tissue damage, is based on a variety of thermal laser-tissue interactions...*Версия 1:* ...**characterized in Table 1**. *Версия 2:* ...**as summarized in Table 1**.

Перевод: Лечебный эффект... основан на... *Версия 1:* ...как охарактеризовано в таблице 1. *Версия 2:* ... как суммировано в таблице 1.

22. **Table 1 lists** mammalian cell types susceptible to the drug.

Перевод: Таблица 1 перечисляет...

НАЛИЧИЕ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОБЪЕКТОВ Появление

(объект появился, возник, сформировался, в том числе, из чего-то)

1. These structures **appear**... *Версия 1:* ...**just after exposition to this drug**. ...*Версия 2:* ... **due to exposition to this drug**.

Перевод: Эти структуры появляются... *Версия 1:* ...сразу после экспозиции... *Версия 2:* ...благодаря экспозиции...

2. The **appearance of** lysosome...*Версия 1:* ...**took place just after** the start of the test. ... *Версия 2:* ... **correlated with** the start of endocytic activity. ... *Версия 3:* ... **was documented** three hours later.

Перевод: Появление... *Версия 1:* ...имело место сразу после...

Версия 2: ...коррелировало с... *Версия 3:* ...было документировано...

3. **Following appearance of** giant lysosomes a release of secretory products stopped.

Перевод: Вслед за появлением...

4. The primary lysosomes **emerge from** the GA.

Перевод: ...возникают из...

5. The **emergence of** secondary lysosomes was **preceded by** high activation of endocytosis.

Перевод: Появлению... предшествовало...

6. The **origin** of these cells is associated with genetic manipulations.

Перевод: Происхождение... ассоциируют с...

7. This cell **line originates from** a wild type of *S. cerevisiae*.

Перевод: линия берет начало из...

8. The outer nuclear **membrane originates the membranes** of the RER.

Перевод: ...мембрана дает начало мембранам...

9. The secretory **granules arise from** the Golgi apparatus.

Перевод: ...возникают из...

10. The pinocytotic microvesicles **form (take part in the formation of)** the endocytic vacuoles.

Перевод: ...формируют (принимают участие в формировании)...

11. The secondary lysosomes **are formed of** the endocytic vacuoles and autophagosomes.

Перевод: ...формируются из...

12. Signal peptides **have a capacity to form** an alpha-helix in interfacial and membrane-mimetic environments.

Перевод: ...обладают способностью формировать...

13. **In order for this complex to form**, BiP would have to be displaced.

Перевод: Для того, чтобы этот комплекс сформировался...

14. The downstream **targets are involved with the formation of** intermediate metabolites.

Перевод: ...мишени вовлечены в формирование...

15. **Forming** secretory granules were seen in this area.

Перевод: Формирующиеся...

16. **Nascent** granule cores were seen packed with in secretory vesicles.

Перевод: Зарождающиеся...

Присутствие

(нечто имеет место, присутствует; имеет что-то; наличие чего-то; встречаемость)

1. **There was** an extensive cell-to-cell **relationship**.

Перевод: Имела место... взаимосвязь.

2. **Of interest (Located in the basal cytoplasm; Scattered between the microfilaments) are** the oval dense bodies.

Перевод: ~ Представляя интерес (Расположенные в...; Рассеянные между...) имеются...

3. Two kinds of lysosomes **appear to exist (co-exist)**.

Перевод: ...по-видимому, существуют (сосуществуют).

4. The **existence (co-existence)** of two kinds of lysosomes in this cell type **was of some interest**.

Перевод: Существование (со-существование) двух типов... представляло некоторый интерес.

5. Numerous secretory **granules were available...**
Версия 1: in this area. Версия 2: ... for immediate release. Версия 3: ... as a reservoir of hormonal activity.

Перевод: ...имелись в наличии (присутствовали) ...*Версия 1:* ...в этой области... *Версия 2:* ...для немедленного... *Версия 3:* ...в качестве резервуара...

6. The **availability of these structures evidences for** active regeneration within the area.

Перевод: Наличие этих структур свидетельствует в пользу...

7. The plasma **membrane occurs in all known** living cells.

Перевод: ...присутствует во всех известных...

8. The activated macrophages **occur intermingled** with secretory cells.

Перевод: ...находятся вперемешку с...

9. **The (A rare) occurrence of these inclusions was noted at this stage** of the experiment.

Перевод: (Редкое) наличие (присутствие) этих... отмечалось на этой стадии...

10. Active secretory synthesis **suggests the occurrence of** a continuous series of vesicles between the Golgi lamellae.

Перевод: ...наводит на мысль о наличии...

11. **The free end of the cell (All patients under study) had microvilli (mild hypertension).**

Перевод: Свободный край... (Все больные в работе; Все исследуемые пациенты) имел(и) микроворсинки (мягкую гипертензию).

12. The centrioles **are (typically; commonly; characteristically; usually) present in** the cytoplasm of the nucleated cells.

Перевод: ... (типично; как правило; характерно; обычно) присутствуют в...

13. **In the presence of these vesicles, confluence of some granules with the plasmalemma took place.**

Перевод: В присутствии этих... имело место слияние...

14. The ribosome **is present in (sic!) a frequency of about 800 particles/μm².**

Перевод: ...встречается с частотой около... (предлог **in** – в оригинале – А. Н.).

Многочисленность

(объекты многочисленны, встречаются часто, преобладают)

1. **A great (An increased) number of** microfilaments **was seen in** the pseudopods.

Перевод: Очень большое (увеличенное) количество... было видно...

2. A **striking (distinguishing) feature** of the mammal epithelial cells in lactation is a **large number** of casein granules.

Перевод: Поразительной (отличительной) чертой... является большое количество...

3. A **large number (quantity)** of lipofuscin bodies was registered in the myocardial cells.

Перевод: Большое число (количество)... регистрировалось в...

4. Membrane-bound ribosomes are found in **great numbers (abundance)** ...around the nucleus.

Перевод: ...обнаруживаются в огромных количествах (в изобилии) вокруг...

5. **Numerous** casein granules were seen in these cells.

Перевод: Многочисленные... были видны в...

6. These cells are characterized by **numerous (abundant)** mitochondria.

Перевод: ...характеризуются многочисленными (изобилующими в них)...

7. In a **great many** patients examined proteinuria **took place**.

Перевод: У очень большого числа больных, которые были обследованы... имела место.

8. Proteinuria is **frequently (not infrequently) present** in these cases.

Перевод: ...часто (нередко) имеется...

9. The inter-cisternal spaces were **abundantly filled (packed; invested)** with the glycogen granules.

Перевод: ...пространства были обильно заполнены («забиты»; «инвестированы»)... гранулами. (Отметим, что последний глагол в данной ситуации уместен: эти гранулы действительно создаются и откладываются клеткой про запас, тратясь при возникновении потребности – А. Н.).

10. The perinuclear area is **enriched for** secretory granules.

Перевод: ...область обогащена («богата»)... гранулами.

11. Secondary lysosomes are **of wide occurrence** in the fibroblasts of aging rats.

Перевод: ...широко встречаются...

12. The multivesicular bodies were **packed** with microvesicles **many of which showed** acid phosphatase activity.

Перевод: ...были наполнены («забиты»)... многие из которых... показывали...

13. The microfilaments (The individuals with hyperlipidemia) are **prevalent over** microtubules (the persons with low cholesterol levels).

Перевод: ...преобладают над...

14. The (An **overwhelming**) **majority** of lysosomes were hydrolase-free.

Перевод: (Подавляющее) большинство... были...

Малочисленность

(объекты малочисленны, встречаются редко, случайно)

1. These inclusions were **rarely (occasionally; infrequently) encountered** in the nucleus.

Перевод: ...редко (изредка; нечасто) попадаются в...

2. **Encountered only rarely is...** Версия 1: ...a basal location of the GA. ... Версия 2: ... the intolerance of patients to this drug.

Перевод: Лишь редко встречающимся (случаем) является... Версия 1: ...базальная локализация... Версия 2: ...непереносимость...

3. A basal location of the GA is **occasionally (infrequently) seen (detected; observed)** in these cells.

Перевод: ...изредка (нечасто) видна (обнаруживается, наблюдается) в этих клетках.

4. A basal location of the GA (The intolerance of patients to this drug) is of **rare (chance) occurrence**.

Перевод: ...локализация... является редким (случайным) наличием (~эпизодом).

5. This area **shows (displays) a paucity** of organelles.

Перевод: ...Эта область показывает малочисленность...

6. **Sometimes (rarely; occasionally)** these inclusions were **present** in the apparently unaltered cells.

Перевод: Иногда (редко; изредка)... присутствовали в...

7. These inclusions are **in such small quantity** that they can be missed in a section.

Перевод: ...в таком малом числе, что... (неопределенный артикль после **such** отсутствует в оригинале – А. Н.)

Исчезновение

(объект исчез, утрачен, устранен, замещен чем-то)

1. The signs of acute inflammation **disappeared...** Версия 1: ...on day seven only; Версия 2: ... from the lesion on day seven only.

Перевод: Признаки... исчезали... Версия 1: ...лишь на седьмой день. Версия 2: ...из...

2. The **disappearance** of the macrophages from the lesion was noted on day seven.

Перевод: Исчезновение... было отмечено...

3. The **elimination** of the deteriorated cell component into the lumen **was often observed**.

Перевод: Удаление... часто наблюдалось.

4. The cytoplasm of the macrophages **disposed of** phagocytosed **bacteria due to** lysosomal hydrolysis.

Перевод: ...избавлялась от... благодаря...

5. The **mechanism of disposing of** the secretory products is associated with the lysosomes.

Перевод: Механизм избавления от... продуктов ассоциируют с...

6. The macrophage **was depleted of** the endocytosed **bacteria** by lysosomal digestion.

Перевод: ...опустошался от... бактерий (почти полностью лишился бактерий)...

7. The cytoplasm **was depleted of** the granules.

Перевод: ...была опустошена от...

8. The **depletion of** the granules **was due to** the drug.

Перевод: Опустошение от... было благодаря...

9. Vinblastin (**essentially; fully; completely**) **abolished** the microtubules in blood platelets.

Перевод: ...(по существу; целиком; полностью) устранял (= «отменял»)...

10. However, MAb to the integrin LFA-1 **also markedly reduced or almost completely abolished** lymphocyte **migration** into peripheral lymph nodes.

Перевод: ...также заметно уменьшало или почти полностью устраняло... миграцию...

11. **Normal** tissue **architecture** (cellular **polarization**) **has been ultimately lost**.

Перевод: Нормальная... архитектура (...поляризация) в конце концов полностью утрачивалась.

12. A **loss of** body weight **was noted (shown; observed) ...as a result of** the drug used.

Перевод: Утрата... была отмечена (показана, наблюдалась) как результат...

13. The bacteria **were removed from** the circulation **by** the granulocytes.

Перевод: ...удалялись из... посредством...

14. The bacteria **were cleared from** the circulation **...due to** the action of the immune system.

Перевод: ...удалялись («вычищались») из... благодаря...

15. The cisternae of the RER **were (gradually) re-placed with** dilated vesicles or vacuoles.

Перевод: ...постепенно замещались...

Отсутствие

(объект не найден, отсутствует; отсутствие чего-либо)

1. **No** primary lysosome **were found (seen; encountered)** in the GA area.

Перевод: Ни одной... не было найдено (увидено; не попадалось) в...

2. **No case** of asthma **were detected in this group**.

Перевод: Ни одного случая... не было выявлено в этой группе.

3. The **absence of** immature secretion granules in the vicinity of the GA **was noted**.

Перевод: Отсутствие... отмечалось.

4. This cell line **has (contains) no** recognizable reaction products.

Перевод: ...линия не имеет (содержит) никаких (нисколько)...

5. **Most of these protein molecules lack** hydrophilic sequences at their termini.

Перевод: У большинства этих протеиновых молекул отсутствуют... (иное в данной ситуации исключено – А. Н.).

6. This structure **was lacking in** most of the cells.

Перевод: Эта структура отсутствовала в... (та же ситуация, что и в примере 5 – А. Н.)

7. The intermediate filaments were present in great abundance; **however, the vimentin molecules lacking**.

Перевод: ...однако... молекулы отсутствовали (полностью: в данной ситуации это установлено – А. Н.).

8. **Lack in** this gene **results in a loss of** cell motility.

Перевод: Недосток в... приводит к утрате... (в этой ситуации важен результат, а точная картина (полное отсутствие? низкое качество? отсутствие ясности?) не существенна – А.Н.).

9. A **lack of** the cell protrusions after the drug **was apparent**.

Перевод: Отсутствие/недосток... был очевиден (преднамеренная двусмысленность, т.к. в данном контексте существен лишь сам эффект, а не его степень или генезис. – А.Н.)

10. A **lack in** blood platelets **resulted in** an apparent decrease of blood coagulation.

Перевод: Нехватка пластинок приводила к... (поскольку их полное отсутствие невозможно, недостаток может трактоваться по-разному: мало; сколько нужно, но плохие; то и другое вместе. В данном контексте важны не детали, а конечный эффект – А.Н.).

11. This gene is **missing in** the mutated cells.

Перевод: Этого гена нет у... (не хватает там, где ему место – А.Н.).

12. This gene is **missing** the medial (280-304) nucleotide BPs.

Перевод: У этого гена отсутствуют... (пропущены, где положено быть в норме – А. Н.).

13. **This gene is missing from the defective cell line.**

Перевод: Этого гена не хватает у этой дефектной клеточной линии (а в нормальной он есть – А. Н.).

ОБЪЕКТ КАК ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ВЫБОРКИ

Образцы

(образцы, их взятие; шаблоны, модели, примеры)

1. **Blood samples (The samples of blood) were taken daily for the detection of the antigen.**

Перевод: Порции (образцы) крови брали ежедневно для (на предмет) обнаружения...

2. 0.1 ml aliquots of venous blood were sampled daily.

Перевод: ...объемы... крови ежедневно брались...

3. **Blood sampling was performed daily.**

Перевод: Взятие образцов крови производилось ежедневно.

4. **For sampling of the whole population of the city for the latent infection, the randomized groups of individuals, fifty of each city district, were taken.**

Перевод: Для взятия (в качестве образцов) от всего населения... на (предмет)... инфекции... рандомизированные группы... были взяты.

5. **The specimen of blood was analyzed for this infection.**

Перевод: (Взятый) образец крови анализировался на (предмет)...

6. **The analysis of the specimens showed high titer of the antigen in the sample.**

Перевод: Анализ образцов показал высокий... в этой пробе (имеется в виду группа лиц, от которой брали пробы на анализ. – А. Н.).

7. **This structure was of lysosomal pattern.**

Перевод: Эта структура была лизосомального характера (типа).

8. **By its expansion pattern, the infection resembled that of an air-born one.**

Перевод: По типу (характеру) распространения, эта инфекция напоминала...

9. **Laser irradiation of the tissue phantom was used as a model of the appropriate clinical applications.**

Перевод: ...облучение... заменителя (=имитации) ткани использовалось в качестве модели...

10. **For the modeling of some clinical situations, the tissue phantom was used.**

Перевод: Для моделирования... использовали фантом (имитацию).

11. **A computer simulation was used to predict possible responses of living tissue to laser irradiation.**

Перевод: Использовалась компьютерная имитация для того, чтобы предсказывать...

12. **Template synthesis of mRNA with use of the DNA primer was performed.**

Перевод: Матричный синтез... с использованием... выполнялся.

13. **This drug was used as an example of the whole group of the opiate pain-killers.**

Перевод: ...был использован в качестве примера...

14. **To test the drug, the response of the animals to a number of reference chemicals will be exemplified first.**

Перевод: ...сначала будет испытан в качестве примера.

Распределение (1)

(распределение, последовательность, перечисление, нумерация)

1. **These structures are evenly (regularly; irregularly; randomly) distributed within the cytoplasm of different the cells.**

Перевод: Эти структуры равномерно (упорядочно; неупорядочно; случайным образом) распределены в...

2. **These structures are presented here in order of their frequency (predominance).**

Перевод: Эти структуры представлены здесь в порядке частоты встречаемости (преобладания).

3. **The PLA₂ is inhibited dramatically by polyvalent anions in the order citrate, sulfate, phosphate [14].**

Перевод: ...подавляется... анионами в последовательности...

4. **Cl⁻ >> K⁺ > Na⁺ is the sequence (order) of the magnitude in permeability at 37 °C, neutral pH.**

Перевод: ...представляет собой последовательность (порядок) значений...

5. **The rank order of means for CHC was dark-reared good learners poor learners.**

Перевод: Ранговый порядок средних значений для... был...

6. **Figure 1 lists representative cytokines in these three groups.**

Перевод: Рис. 1. перечисляет репрезентативные (=представительные для данной категории)...

7. **These structures are listed (enumerated) in order of their predominance.**

Перевод: Эти структуры приведены по списку (перечислены) в порядке их преобладания.

8. **Refinements to the three-step model are in order. First, ...Second, ...At last...**

Перевод: ... располагаются в (~следующем) порядке...

9. **The (second; third; etc.) line of evidence suggests that** these cells undergo apoptosis.

Перевод: (Второй, третий и т.д.) ряд свидетельств предполагает, что...

10. **These observations indicate, (1) that** these cells are highly activated; **(2) that** their secretion is of constitutional variety; **and, (3) that** their lysosomal function is inhibited.

Перевод: Эти наблюдения указывают на то (1), что..., (2), что... и (3), что...

11. **Examination of** electron micrographs published by other investigators **has shown** microperoxisomes **in the following cell types:** Clara cell and type II cells of the lung [24]; adrenal cortical cells [35]; etc.

Перевод: Исследование... показало... в следующих типах клеток...

12. In the present experiments, the morphologic subtypes of these cells have been **numbered one through to five.**

Перевод: ...подтипы этих клеток пронумерованы от одного до пяти.

Распределение (2)

(распределение по различным категориям; сортировка)

1. **Most** cellular polypeptides **are classified (categorized) into two major classes, that is,** membrane bound and cytosolic.

Перевод: Большинство... классифицируется (подразделяется по категориям) на два основных класса, то есть...

2. These subsurface cisternae **have been classified into different types depending on how** closely they approach the plasma membrane [6, 14].

Перевод: ...были классифицированы на различные типы в зависимости от того, насколько...

3. It seems likely that each of these cell types **is specialized to present a particular category of** pathogen to T lymphocytes.

Перевод: ...специализирован (таким образом), чтобы представить особую категорию...

4. **All of the patients (This group) were (was) divided (further subdivided) into two (several; the following) groups (subgroups).**

Перевод: Все пациенты (Эта группа) были (была) разделены (далее подразделена) на две (несколько; следующие) группы (подгруппы).

5. **All of the patients were grouped... Версия 1: ...into individuals receiving the placebo (Group 1) and those taking the drug (Group 2). Версия 2:**

...on the basis of (according to) the treatment schedule approved.

Перевод: Все пациенты были сгруппированы...
Версия 1: ...на лиц, получающих... (группа 1) и на тех, кто принимал... (группа 2)... Версия 2: ... на основании (в соответствии с)...

6. **A group (cohort) of** two hundred patients **was selected for the study.**

Перевод: Для исследования была отобрана группа (коhorta) из...

7. **Two (Several) groups of animals were selected to be operated on** with laser.

Перевод: Две (Несколько) групп(ы)... были отобраны, чтобы подвергнуться операции...

8. **There are two major forms of** infectious hepatitis.

Перевод: Существуют две главных формы...

9. **The (major) forms (versions) of this drug** referred to (here) as PA and PD were administered to the rats.

Перевод: Основные формы (версии) препарата...

10. By successive rounds of affinity chromatography against the target receptor, **any virus that displays a fusion protein having improved binding affinity to the hormone receptor can be sorted from those that encode weaker binders.**

Перевод: ...любой вирус, который... может быть отсортирован от таковых, которые...

11. Many **polypeptides** in the cells **are sorted...**
Версия 1: ...in the RER. Версия 2: ...into those resident and remote. Версия 3: ...by the RER membrane. Версия 4: ...by default. Версия 5: ...due to the specific domains in their sequences.

Перевод: ...полипептиды... сортируются...
Версия 1: ...в RER. Версия 2: ...на... и... Версия 3: ...посредством RER.... Версия 4: ...по умолчанию, (пассивно, за счет отсортировки других. – А. Н.). Версия 5: ... благодаря ...

12. **After several rounds of sorting,** viruses that display fusion proteins with improved binding properties **were cloned.**

Перевод: После нескольких раундов сортировки... клонировались.

13. **There was a full assortment of** cytoplasmic organelles in these cells.

Перевод: Имелся полный набор...

14. **Thus, genetic reassortment gives rise to** influenza variants that are useful to the propagation of the influenza species.

Перевод: Таким образом, генетическая пересортировка дает начало...

Вариабельность (1)

(варианты, разновидности)

1. The electron **density of the (individual) lysosomes varied apparently (significantly)**.

Перевод: ...плотность (отдельных)... варьировала явно (значительно, достоверно).

2. **The severity of injury varied both between lobules and between individual acinar cells.**

Перевод: Тяжесть повреждения варьировала как между... так и между...

3. The secretory **granules varied in** size, number, and electron density.

Перевод: ...гранулы варьировали по...

4. **The parameters of laser beam varied by** power density.

Перевод: Параметры варьировали по...

5. The dead cells contain electron dense cytoplasm and nuclei **at varying stages of** degradation.

Перевод: ...на различных стадиях...

6. **These structures are of the lysosomal variety.**

Перевод: Эти структуры являются (~ относятся к) лизосомальной разновидности...

7. These vesicles **present (come in) two varieties, that is,** coated and uncoated.

Перевод: ...представляют собой (~ входят в) две разновидности, то есть ...

8. **Variances of the vesicles in size were of minor significance.**

Перевод: Отклонения... по размеру имели небольшое значение.

9. **Two out of the eight versions of the drug** were tested for side-effects.

Перевод: Две из восьми версий препарата...

Вариабельность (2)

(диапазоны различий, порядки значений, рейтинги)

1. The dose administered **varied from 0 to a maximum in accordance with** the schedule approved.

Перевод: ...варьировала от 0 до максимума в соответствии с...

2. The laser beam power **densities varied by three orders of magnitude.**

Перевод: ...плотности варьировали на три порядка по размаху.

3. The vacuoles contain material of different **density varying from** lucent **to** opaque.

Перевод: ...варьирующей от... до...

4. **Most of the structures were of 2 to 3.5 mkm in diameter.**

Перевод: Большинство структур было от 2 до 3,5 мкм в диаметре.

5. The normal platelet **count is in general between** 150000... **Версия 1 and** 350000 /ml. **Версия 2 ...to** 350000 /ml).

Перевод: ...количество находится, в основном, в пределах (диапазоне) между ... **Версия 1 и...** **Версия 2:** ... и не более...

6. **The dose administered ranged from...** **Версия 1:** ...5 **to** 15 mg/kg. **Версия 2:** ...5 mg/kg **to a maximum** still tolerated by the animals.

Перевод: Доза... была в диапазоне от... **Версия 1:** до ... **Версия 2:** ...5 mg/kg до максимума...

7. An amorphous coat **of 10 to 20 nm in thickness** was seen.

Перевод: ...от 10 до 20 нм толщиной была видна.

8. **The individuals ranged in age from 6 weeks after birth to 10 years.**

Перевод: По возрасту лица варьировали (= были в диапазоне) от 6 недель от рождения до 10 лет.

9. **They varied from vesicle to vesicle in a way that suggests the occurrence of a continuous series of vesicles ranging from 300 to 500 nm.**

Перевод: Они варьировали от пузырька к пузырьку таким образом, который предполагает наличие непрерывной серии пузырьков, находящихся в пределах (диапазоне) от 300 до 500 нм.

10. The yolk **spheres, ranging upward (downward) from** 250 nm in diameter were membrane-bound.

Перевод: ...сферы, находящиеся диапазоне от ... и выше (ниже)...

11. The drug **concentration was of the order of** $10^{-4} - 10^{-7}$ mM/l.

Перевод: ...концентрация была порядка...

12. Pancreatic carcinoma in the USA **ranks fifth among** cancers as a cause of death.

Перевод: ...занимает (так установлено – А. Н.) пятое место среди...

13. **This drug is believed to rate second among** pain-killers of this class.

Перевод: Этот препарат, как считают, занимает второе место (числится по оценке специалистов. – А. Н.) среди...

14. **This drug now rates the highest among** this class of pain killers.

Перевод: Этот препарат сейчас занимает высшее место (числится лучшим. – А. Н.) среди...

15. **The rating of this drug was not high.**

Перевод: Рейтинг (занимаемое место, котировка) этого препарата не очень высок.

16. **The rating of this drug was (not) equivalent to** that defined earlier by our group [23].

Перевод: По рейтингу этот препарат (не) равноценен таковому...

ОЦЕНКА И ПРИЗНАКИ ОБЪЕКТА

Оценка (1)

(нечто характеризует что-то, характеризуется чем-то)

1. **High level of IgE characterizes an advanced stage of this disease.**

Перевод: Высокий уровень... характеризует далеко зашедшую стадию...

2. The mitochondrion **is (generally) characterized... Версия 1: ... by a high content of ATP precursors. Версия 2: ... as (being) a major depot of extranuclear DNA.**

Перевод: (обычно) характеризуется... *Версия 1:* ...высоким содержанием... *Версия 2:* ...как главное депо...

3. This molecular complex is not **as thoroughly characterized as the B7/CD28 system.**

Перевод: ...не столь полно охарактеризован как...

4. **This structure is of lysosomal character.**

Перевод: Эта структура лизосомального характера.

5. **Clusters of abnormal cells are (frequently) qualified to be an initial stage of malignant transformation.**

Перевод: Скопления... (часто) квалифицируются как начальная стадия...

6. These inclusions were of particulate appearance **thus qualifying as intracisternal virions.**

Перевод: ...квалифицируясь, тем самым, в качестве...

Оценка (2)

(обозначать, определять, оценивать)

1. **The area closest to the ablation crater formed just after irradiation was designated a primary necrosis.**

Перевод: Область, ближайшая к... была обозначена как...

2. A morphological **basis of this designation was** severe cell destruction and disorganization, along with a total inhibition of the enzymatic activities tested.

Перевод: ...основой такого определения была...

3. **To determine the numbers of the dead cells in every sample, highly sensitive technique was used.**

Перевод: ...Чтобы определить количество...

4. **First of all, we defined the necrotic area within a specimen.**

Перевод: Прежде всего мы устанавливали (=четко определили)... область...

5. **The borderline between the lesion and unaffected tissue was defined on the basis of highly sensitive histochemical reactions [5, 14].**

Перевод: Пограничная линия между... определялась (устанавливалась) на основе...

6. **Negative reaction within the histochemically labeled area was taken for a sufficient definition of the necrosis.**

Перевод: Негативная реакция... была... принята для достаточного (достаточно ясного) определения...

7. **Side-effects of the drug were evaluated before its use for clinical trials.**

Перевод: Побочные эффекты этого препарата оценивались перед его использованием для...

8. **Experimental evaluation of the modified diffuser was followed by its application to a group of volunteers.**

Перевод: За экспериментальной оценкой... последовало его клиническое применение...

9. Before clinical use, each laser diffuser **was assessed for its major optical and mechanical parameters.**

Перевод: ...оценивался (всестороннее) на предмет... параметров.

10. With these kits of reagents, **the drug should be assessed before clinical use.**

Перевод: ...препарат следует оценивать (всесторонне, глубоко) перед...

11. **The parameters of the irradiated area were assessed... Версия 1: ...as previously described [15]. Версия 2: ...according to a method of Smith et al. [15].**

Перевод: Параметры... области оценивались... *Версия 1:* ...как описано ранее [15]. *Версия 2:* ...в соответствии с методом...

12. **The assessment of major optical and mechanical parameters of the applicator was carried out before its clinical use.**

Перевод: Оценка ... параметров... выполнялась...

13. The tissue **damage was then estimated with use of routine histological techniques.**

Перевод: ...повреждение затем оценивалось (приблизительно) с использованием рутинных...

14. The tissue **damage has been estimated as moderate to severe dependent roughly on the energy applied.**

Перевод: ...повреждение было оценено (приблизительно) от умеренного до сильного...

15. **Conventional histological technique was used to estimate tissue damage level outside the ablation area.**

Перевод: Общепринятая... методика использовалась с тем, чтобы примерно оценить («прикинуть»)... уровень повреждения...

16. **According to semiquantitative estimates, as much as four fifths of the cells were damaged irreversibly.**

Перевод: Согласно полуколичественным (приблизительным) оценкам...

Оценка (3)

(измерять, тестировать; точность)

1. **The size of the coagulation area was then measured.**

Перевод: Размер... области был затем замерен.

2. **Measurements were done as described previously [13].**

Перевод: Измерения (замеры) проводились как описано ранее.

3. **It could be calculated that** energy absorbed was dependent not only on power density and absorption coefficient but also on the pulse duration and rate.

Перевод: Можно было рассчитать, что...

4. **Both quantitative and qualitative methods were applied for evaluation of the diffuser.**

Перевод: Как количественные, так и качественные методы применялись для оценки...

5. Both the whole damaged area as well as zonation within the lesion **were quantified (quantitated).**

Перевод: ... были выражены количественно.

6. It is **similar to the results obtained from quantitating (quantifying) damage size at varying irradiation parameters.**

Перевод: ...подобно результатам, полученным путем учета размера повреждения при варьирующих...

7. **The total number of dead vs. viable cells was counted throughout every section** at a final magnification of 2500.

Перевод: Общее количество мертвых против жизнеспособных (~в сравнении с жизнеспособными) клеток подсчитывалось в каждом целом срезе...

8. **Counting was performed by an automated device** of Image Analyzer variety (IA20).

Перевод: Подсчет выполнялся с помощью автоматического устройства...

9. **The samples were assayed for the antigen** by a standard RIA technique.

Перевод: Образцы тестировались на предмет...

10. **The results of each assay were then plotted and analyzed statistically.**

Перевод: Результаты каждого теста (определения) выстраивались в виде графика...

11. Before the experiments, **the drug was tested** biochemically with use of the reference substance.

Перевод: ...препарат тестировался...

12. **The drugs were tested on the experimental animals**

Перевод: Препараты испытывались на... животных.

13. **The blood samples were tested for cholesterol.**

Перевод: Образцы крови испытывались на...

14. **Several drugs were tried for the selection of the optimal one.**

Перевод: Несколько препаратов испытывались (апробировались) на...

15. **Over the trial,** either the drug or the placebo was given to the appropriate group of the patients.

Перевод: В ходе испытания...

16. **The fidelity of the calculations was within the limits of sensitivity of the device.**

Перевод: Точность расчетов была в пределах чувствительности устройства.

17. On day fifth we failed to register the drug in blood or its content was **below the detection limit of the method (device).**

Перевод: ...ниже предела (~возможности обнаружения) метода (прибора).

18. **The automated count of the cells was performed with a precision of 5%.**

Перевод: Автоматический подсчет клеток проводился с точностью...

Типичность

(нечто является характерным, типичным, отличительным)

1. **A typical (characteristic) feature of the granulated leukocytes is the multi-lobulated nucleus.**

Перевод: Типичной (характерной) чертой (~признаком)... является...

2. The patients **had (showed)** all the clinical and biochemical **stigmata characteristic of** heart failure.

Перевод: ...имели (показывали) признаки, характерные для...

3. Cachectia is frequently **characteristic of (for)** advanced cancer.

Перевод: ...часто (характерна для) – возможны оба предлога. – А. Н.

4. The nucleus **lost characteristic shape under these conditions.**

Перевод: ...утрачивало характерную форму в этих условиях.

5. **The (Another) distinctive (distinguishing) feature of the mitochondrion is resident DNA in the mitochondrial matrix.**

Перевод: (Еще одной) особой (различающей) чертой... является...

6. **The distinctive (distinguishing) features of these granules are** large size, great density, and elliptic or irregular shape.

Перевод: Специальными (отличающими) признаками... являются...

7. **The distinct (apparent) peroxisomes were seen in most cells.**

Перевод: Отчетливые (явные)... были видны...

8. This cytokine is **intrinsic to** the activated fibroblasts.

Перевод: является свойственным (=внутренне присущим) для...

9. Lactate dehydrogenase is a **representative** cytosolic enzyme.

Перевод: ...является представительным (=показательным)...

Обычность

(нечто обычно, не необычно)

1. These symptoms are **common** in patients suffering from asthma.

Перевод: Эти симптомы обычны у больных...

2. These structures were **of a common appearance** in these cells.

Перевод: Эти структуры были обычного вида...

3. These structures are **usual** in these cells.

Перевод: Эти структуры обычны...

4. These alterations are **not unusual**... Версия 1: ...under these conditions. Версия 2: ...in the light of recent data on the pathology under study [45, 48, 93].

Перевод: Эти изменения не необычны... Версия 1: ...в данных условиях. Версия 2: ...в свете недавних данных о...

5. This finding would seem **trivial** unless the technique employed.

Перевод: Эта находка казалась бы тривиальной (заурядной), если бы не...

6. **Routine technique (approach) was employed to register** the abnormal cells.

Перевод: Рутинная методика была применена для того, чтобы регистрировать...

Необычность

(нечто необычно, поразительно, странно, уникально)

1. These structures are **uncommon (unusual)** in these cells.

Перевод: ...Эти структуры редки (необычны) для...

2. These structures were **of uncommon appearance**.

Перевод: Эти структуры необычны по виду.

3. **Lack of the nucleus is structural trait** of the mammalian erythrocytes.

Перевод: Отсутствие... является структурной особенностью...

4. A **striking (An exceptional) feature (trait; capacity)** of primary lysosomes is that these structures are resistant to their own acid hydrolases.

Перевод: Поразительной (исключительной) чертой (особенностью; способностью)... является то, что...

5. A **lack of** the cytoplasmic organelle is **unique to** the mammalian red blood cells.

Перевод: Отсутствие... уникально для...

6. These inclusions are **unique in**... Версия 1: ...their texture. Версия 2: ...that they show a regular lattice.

Перевод: ...уникальны ...Версия 1: ...по своей фактуре. Версия 2: ...тем, что они показывают...

Топография (1)

(организация, ориентация, порядок, упорядоченность, зональность)

1. The **primary (secondary; tertiary) arrangement of DNA molecule was altered**.

Перевод: Первичная... организация (пространственная)... была изменена

2. **Spatial (re)arrangement** of this polypeptide has been shown recently.

Перевод: Пространственная организация (ре-организация)... была недавно показана.

3. The **polarized arrangement** of the cell has been recovered (altered; lost).

Перевод: Поляризованная организация... восстановилась (изменилась; была утрачена).

4. The elements of the RER were **arranged centrally (peripherally; in a random fashion)**.

Перевод: ...располагались центрально (периферически; случайным образом).

5. In most auditory-receptor organs, hair cells are **arranged in an orderly fashion**.

Перевод: клетки организованы (пространственно распределены) упорядоченным образом.

6. Numerous filaments are **either randomly arranged or organized into bundles**.

Перевод: ...или распределены случайным образом, или организованы в виде пучков.

7. **Spatial distribution (The arrangement)** of the mitochondria was nearly **random**.

Перевод: Пространственное распределение (Организация)... было почти случайным.

8. **Three-dimensional (3D) organization** of the sarcomere has been studied in detail.

Перевод: Трехмерная организация ...

9. These cells became (increasingly) **disorganized** within the next 24 hours.

Перевод: ...становились (все более) дезорганизованными...

10. The cells **lost their polar organization**.

Перевод: ...утрачивали свою полярную организацию.

11. The overall cell **polarity** was (not) affected.

Перевод: ...полярность (не) была нарушена (пострадала).

12. This area **displayed a certain amount of order**.

Перевод: ...показывала некоторую (~степень) упорядоченности.

13. The **orderly traffic** of transport vesicles was registered.

Перевод: Упорядоченный транспорт... регистрировался.

14. A **regular** (An **irregular**) **order** of (in) the **location** of mitochondria was apparent.

Перевод: Правильный (неправильный) порядок в расположении... был (~четко) виден (так по контексту, возможны оба предлога – А. Н.).

15. **Regular** (**irregular**) microvilli were **located** in the apical pole of the cell.

Перевод: Упорядоченно (неупорядоченно) расположенные... локализовались в...

16. **Spatial symmetry** (**asymmetry**) of (in) the **distribution** of the pseudopods was noted.

Перевод: Пространственная симметрия (асимметрия) расположения (в расположении)... отмечалась.

17. The RER elements are **oriented** in the **long axis** of the cell.

Перевод: ...ориентированы по длинной оси (длиннику) ...

18. The **longitudinal axis** of these cells **does not show a specific orientation** with respect to the radial canal.

Перевод: Продольная ось... не показывает специальной ориентации по отношению к...

19. A **clockwise** (An **anti-;** A **counter-clockwise**) **orientation** of the flagella was typical of most of these cells.

Перевод: Ориентация по (против) часовой стрелки... была типичной для большинства...

20. The majority of human genes **have been mapped** by now.

Перевод: ...были картированы к настоящему времени...

21. The **mapping** of the genes within the 21st chromosome **has been completed** recently.

Перевод: Картирование... было завершено недавно.

22. The cells **show (a distinct) zonation** of their organelles.

Перевод: ... показывают четкое распределение по зонам (зональность)...

23. **Local** (**Generalized**) **tissue damage** was noted in a few cases.

Перевод: Местное (повсеместное) повреждение ткани...

24. Some **remote injuries** can be avoided by using this drug.

Перевод: Некоторых отдаленных (по месту расположения) повреждений можно избежать...

25. The **3D organization** of this structure could be visualized only with use of sections cut in various planes.

Перевод: Трехмерная организация этой структуры могла бы быть визуализирована только с помощью срезов, нарезанных в различных плоскостях

26. On (in) **tangential** (**grazing**) sections these structures appear **elliptic**.

Перевод: На тангенциальных (касательных) срезах эти структуры выглядят эллиптическими.

27. Several granules could be seen **lined up in a row** awaiting discharge.

Перевод: Можно было видеть несколько гранул, выстроенных в ряд...

28. These elements were **regularly spaced** with a **lateral periodicity** of about 18 nm.

Перевод: Эти элементы были отделены друг от друга равными промежутками, с латеральной периодичностью (повторяемостью)...

Топография (2)

(позиция одних объектов по отношению к другим)

1. Dead cells are visible at the **base** of the alveolar epithelium.

Перевод: ...видны в основании...

2. The Golgi apparatus is **located** (**situated**) **in** the supranuclear **position**.

Перевод: ...находится (расположен) в... позиции.

3. A centriole is **located** (**situated**) **in** the **concavity** of the Golgi stack.

Перевод: ... находится (расположена) в вогнутой части...

4. The reaction product is **localized** within the **innermost** lamellae of the Golgi apparatus.

Перевод: ...локализуется в пределах самых внутренних...

5. The nucleus was **located near** the bile pole of the cell.

Перевод: ...было локализовано (=установлена позиция) рядом с...

6. Golgi apparatus may be **situated anywhere around** the nucleus.

Перевод: ...может находиться где угодно (в любом месте) вокруг...

7. They were **located at a distance** of around 10 μm from the apical pole of the cell.

Перевод: Они были локализованы (их позиция была установлена) на расстоянии... от...

8. The macronucleus is **localized to** the bud region of the cell.

Перевод: ...локализован (имеется в виду – исследователем. – А. Н.) в...

9. Numerous profiles of the GA (**generally occupied** a supranuclear **position**).

Перевод: ...(обычно) занимали... позицию.

10. The reaction product was (**clearly associated** with the lysosomes.

Перевод: ...был (четко) связан с...

11. This zone is **confined basally by** the nucleus and **laterally by** the RER.

Перевод: Эта зона базально (со стороны основания) ограничена..., а латерально (по бокам)...

12. The (A direct; A trilaminar) **continuity of** the fuzzy coat vesicles and the inner side of the Golgi apparatus was seen.

Перевод: ...непрерывная связь с... была видна.

13. These membranes **appeared discontinuous due to** the technique used.

Перевод: ...выглядели прерывистыми благодаря...

14. These filaments are **attached to** the cytoplasmic **face of** the membrane.

Перевод: ...присоединены (=прикреплены) к... поверхности...

15. The trans-area of the GA is in (**close association with (proximity to)** the innermost GA cistern.

Перевод: ...в (тесной) связи с (близости к) ...

16. The cells were **packed (tightly) together**.

Перевод: ...(плотно) упакованы вместе (= друг с другом)...

17. **Nearby (Neighboring)** vesicles could be found at this area in a process of coalescence.

Перевод: Рядом расположенные (соседствующие)... могли быть обнаружены в этой области в процессе...

18. The AG was (**consistently**) found **adjacent to** the nucleus.

Перевод: ...постоянно (~ закономерно) обнаруживался по соседству с...

19. The Golgi apparatus was **peripheral (lateral; medial) to** the nucleus.

Перевод: ...был (находился) в периферическом (боковом; медиальном) положении по отношению к...

20. The Golgi apparatus was **above (beneath)** the nucleus.

Перевод: ...был над (под)...

21. The Golgi apparatus was both above and lateral to the nucleus

Перевод: ...как над, так и (в то же время) сбоку от...

22. The RER cisternae **generally are arranged around** the nucleus.

Перевод: ...обычно организованы вокруг...

23. VLDL particles were also present **among (between)** the microvilli.

Перевод: ...также присутствовали среди (между)...

24. The dense homogenous granules are present **in (within)** the cisternae.

Перевод: ...присутствуют в (в пределах)...

25. Numerous filaments are **scattered throughout** the ground cytoplasm.

Перевод: ...рассеяны по всей...

26. Mitochondria are **interspersed among** the cisternae of the ER.

Перевод: ...рассеяны среди...

27. The sarcomers **alternate with the rows of** the mitochondria.

Перевод: ...чередуется с рядами...

28. These structures **occur intermingled with** secretory granules.

Перевод: ...находятся вперемешку с...

29. The microtubules **terminates blindly in** the cytoplasm.

Перевод: ...заканчивается (обрываются) слепо в...

30. Rather **constant (variable)** membrane-to-membrane **distance was typical of** these structures.

Перевод: постоянное (варьирующее) расстояние между... было типично для...

31. These structures were **loosely packed, with** membrane-to-membrane **distance of** about 3 μm .

Перевод: ...рыхло упакованы при расстоянии между...

Форма

(форма, контуры)

1. The lysosomes **present a pleomorphic picture**.

Перевод: ...представляют собой полиморфную (разнородную по формам) картину.

2. The nucleoids of peroxisomes **displayed a hexagonal (polygonal) pattern**.

Перевод: ...показывали шестиугольный (многоугольный) рисунок.

3. A **specific pattern of** the microtubular **arrangement has been disturbed**.

Перевод: Специфический рисунок в организации... был нарушен.

4. The prostatic cells **are cuboidal or flattened (elliptic; elongated; spherical).**

Перевод: ...кубовидные или уплощенные (эллиптические; удлиненные; сферические).

5. The residual bodies **were round- to irregularly-shaped.**

Перевод: ...были от круглой до неправильной формы...

6. Serial section reconstruction **showed these structures to be of (about) 5 µm long, 3 µm wide, and 2 µm thick.**

Перевод: ...показывали, что эти структуры были (приблизительно) ...в длину, ...в ширину и ...в высоту.

7. **On the concave (convex) surface** of the Golgi apparatus the abundant vesicles **were present.**

Перевод: На вогнутой (выпуклой) поверхности... находились (присутствовали).

8. The intercellular contacts **were of finger (wedge)-shaped configuration (profile).**

Перевод: ...были пальцевидной (клиновидной) конфигурации (профиля).

9. **Random-coil conformation** of the transmembrane segment of this protein **resulted from** partial denaturation of the molecule.

Перевод: Завиток с вероятностной (любой возможной) конформацией... был результатом...

10. This zone **is (normally) characterized by bowl-like cytoplasmic region that. Faces** the lumen.

Перевод: ... (в нормальных условиях) характеризуется чашеобразной... областью, которая обращена к ...

11. **A (somewhat) scalloped shape** of the sarcolemma was due to the pronounced contraction of the myofibrils.

Перевод: (Отчасти) фестончатая форма... была благодаря...

12. Lipofuscin droplets **usually appeared as lobulated bodies.**

Перевод: ...обычно выглядели как дольчатые тельца...

Состав

(объект содержит что-то, состоит из чего-то, включает в себя что-то)

1. The nucleus **contained two to three** nucleoli.

Перевод: ...содержало от двух до трех...

2. The biological membrane **contains** a phospholipid bilayer **as its basic structural unit.**

Перевод: ...содержит... в качестве основной структурной единицы.

3. The mitochondria **were found to contain** a few cristae.

Перевод: ...как было обнаружено, содержат небольшое количество...

4. **In most other cell types where (in which) lysosomes were found** the reaction product was missing.

Перевод: В большинстве других... где (в которых)... были обнаружены...

5. The moderately developed GA **consisted of three to five** lamellae.

Перевод: ...состоял из от трех до пяти...

6. **The membrane is single consisting of two** dense layers with intervening electron lucent one.

Перевод: Мембрана является одиночной, состоящей из двух...

7. The unit membrane **is comprised of** two layers of phospholipids.

Перевод: ...составлена из двух...

8. The granulation area **was made up mostly of** fibroblasts, collagen fibers, blood vessels and unfrequent inflammatory cells.

Перевод: ...состояла (была составлена), главным образом, из...

9. Microfilaments **constitute** the cytoskeleton of cells.

Перевод: ... составляют (целое из элементов. – А. Н.)...

10. These specializations **include regions of** the plasmalemma rich in NMDA receptors.

Перевод: ...включают в себя области...

11. The phagosomes **were abundantly packed with** bacteria.

Перевод: ...плотно (обильно) заполнены («забиты»)...

12. The reaction **products were deposited in** lysosomes.

Перевод: ...продукты откладывались (как залежи минералов в месторождениях. – А. Н.) в...

13. This structure was **free of** enzyme activity.

Перевод: ...свободна от...

14. The cisternae of RER **were devoid of** intracisternal GP activity.

Перевод: ... лишены (полностью – А. Н.)...

15. These particles **did not bear** the reaction product.

Перевод: ...не несли в себе...

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Неворотин АИ. Матричный фразеологический сборник. Пособие для написания научной статьи на английском языке. СпецЛит, СПб., 2001;208

Nevorotin AI. Matrix phraseological collection. Manual for writing a scientific article in English. Spetslit, St. Petersburg, 2001;208

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

Проф. Неворотин Алексей Иосифович, д-р биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: (812)3387044; e-mail: nevorotina@lspbmgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Авсиевич Ирина Владимировна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, старший лаборант. Тел.: 8(911)2501369; e-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Суханов Илья Михайлович, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана. Тел.: 8(903)0984245; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

About the authors:

Prof. Alexej I. Nevorotin, DBiolSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy. Phone: (812)3387044; e-mail: nevorotina@lspbmgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Irina V. Awsiewitsch

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Laboratory of Electron Microscopy, senior assistant. Phone: 8(911)2501369; e-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Ilia M. Sukhanov, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology. Phone: 8(903)0984245; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

Поступила в редакцию: 12.11.2019

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 12.11.2019

Accepted for publication: 22.07.2020

© А.С. Литвинов, А.В. Савин, А.А. Кухтина, Д.А. Ситовская, 2020
УДК 616.24 +616.61]-001 : 578.834.1

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-97-107

А.С. Литвинов^{1,2}, А.В. Савин^{3,4}, А.А. Кухтина⁵, Д.А. Ситовская^{6,7,8}*

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ И ПОЧЕК ПРИ COVID-19

¹Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Агидель»», Уфа, Россия; ²Партнерство с ограниченной ответственностью «MetacoLLP», г. Лондон, Великобритания; ³Общество с ограниченной ответственностью «ЮгЭкоСервис», г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁴Ограниченное партнерство «Медицинская клиника «Гармония»», г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁵кафедра поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; ⁶научно-исследовательская лаборатория патоморфологии нервной системы, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А. Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова); ⁷Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия; ⁸Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В статье рассмотрены имеющиеся литературные данные об особенностях вируса SARS-CoV-2 и сходствах его с предшественниками, о механизмах заражения в связи со строением и эпидемиологией возбудителя. С учётом этих данных описан патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19, на основании чего авторами сделано предположение о вероятных внелёгочных клетках-мишенях и органах-мишенях в зависимости от степени экспрессии ими белка-переносчика для вируса – АПФ-2. Описаны классическая клиническая картина заболевания, возможные осложнения течения и зафиксированные в доступных источниках экстрапульмональные проявления инфекции, в частности, кардиальные и иммунологические, а также почечные. Авторами прослежена и описана эволюция знаний о вовлечении почек в патологический процесс при COVID-19: на основании данных многочисленных исследований рассмотрено место острого почечного повреждения, коагулопатии, а также системного воспалительного ответа в спектре проявлений коронавирусной инфекции относительно почек у пациентов с COVID-19, в том числе, получающих заместительную почечную терапию в форме гемодиализа. В статье выстроены клиничко-морфологические ассоциации между поражением лёгких и почек в ходе инфекции COVID-19. Представлены новые данные о патоморфологических проявлениях COVID-19 в лёгких, в том числе собственные данные аутопсий пациентов, выделены и описаны специфические признаки воздействия вируса на альвеолоциты, его цитопатический эффект. Главное внимание в статье отведено почечным проявлениям инфекции: авторами приведены новые результаты собственных наблюдений, полученные при аутопсии пациентов с COVID-19: подробно описаны морфологические изменения в структурах почек, доказывающие, что почка человека является специфической мишенью для инфекции SARS-CoV-2, а также может служить вирусным резервуаром возбудителя, играя роль в его последующей персистенции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, почки, лёгкие, морфология, ангиотензинпревращающий фермент 2

A.S. Litvinov^{1,2}, A.V. Savin^{3,4}, A.A. Kukhtina⁵, D.A. Sitovskaya^{6,7,8}*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS OF LUNG AND KIDNEY DAMAGE IN COVID-19

¹Limited liability Company "Agidel Medical center", Ufa, Russia; ²Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom; ³YugEkoService Limited liability Company, Rostov-on-Don, Russia; ⁴Limited Partnership "Harmony Medical Clinic", Rostov-on-Don, Russia; ⁵Department of polyclinic therapy, Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia; ⁶Russian Research Neurosurgical Institute professor A.L. Polenov (a branch of the National Medical Research Center named V.A. Almazov), St. Petersburg, Russia; ⁷City Mariinsky Hospital, St. Petersburg, Russia; ⁸St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

This article reviews the available literature on the SARS-Cov-2 virus and its similarities with its predecessors. The mechanisms of infection due to the structure and epidemiology of the virus are described. Based on these data, the pathogenesis of COVID-19 infection is described. Based on this, the authors suggest probable extrapulmonary target cells and target organs for the virus depending on their expression of the vector protein, APF-2. The article describes a classic clinical picture of the disease, possible complications of its course, and the extrapulmonary (cardiac, immunological, renal) manifestations of the infection. The authors traced and described the chain of knowledge about the involvement of the kidneys in the pathological process at COVID-19. Based on numerous studies, we are looking at the site of acute renal injury, coagulopathy, systemic inflammatory response in the spectrum of manifestations of COVID-19 relative to kidneys in patients with COVID-19, including those with hemodialysis. The article builds clinical-morphological associations between lung and kidney damage at COVID-19. We present new data on the pathomorphological manifestations of COVID-19 in the lungs, including own autopsy data. Specific

*Литвинов А.С. Россия, 450000, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 48/2. Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Агидель»». Тел.: +7(347)246-38-16; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

*Litvinov A.S. Limited liability Company "Agidel Medical center". 48/2K. Marksast., 450000, Russia. Phone: +7(347)246-38-16; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

signs of the effects of the virus on alveolocytes and its cytopathic effect are highlighted and described. The article focuses on kidney signs of infection. The authors give new results of their own observations obtained during an autopsy of patients with COVID-19. Detailed morphological changes in kidney structures have been described, proving that the human kidney is a specific target for SARS-CoV-2 infection, and can also serve as a viral reservoir for the pathogen, playing a role in its subsequent persistence.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, kidney, lungs, morphology, angiotensin converting enzyme 2

Для цитирования: Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А., Ситовская Д.А. Клинико-морфологические параллели повреждения легких и почек при COVID-19. *Нефрология* 2020;24(5):97-107. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-97-107

For citation: Litvinov A.S., Savin A.V., Kukhtina A.A., Sitovskaya D.A. Clinical and morphological parallels of lung and kidney damage in COVID-19. *Nephrology* 2020; 24(5):97-107 (In Russ.) doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-97-107

ВВЕДЕНИЕ

SARS-CoV-2 – это бета-коронавирус (b-CoV), впервые описанный у пациентов с симптомами пневмонии в г. Ухане, Китай в декабре 2019 г. [1]. Две предыдущие эпидемии, вызванные бета-коронавирусами, ассоциировались с персистенцией и инфицированностью SARS-CoV, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) в 2002–2003 гг. [2], и MERS-CoV, вызывающим Ближневосточный респираторный синдром в 2012 г. по настоящее время [3]. 24 января 2020 г. была опубликована первая статья, документирующая новую инфекцию, ассоциированную с SARS-CoV-2, когда число инфицированных уже достигло 800 человек [4].

Предполагалось, что появление нового зоонозного бета-коронавируса может вызвать пандемию. Основываясь на исследованиях, посвященных изучению SARS-CoV и MERS-CoV; в 2015 году было показано, что циркулирующие b-CoV у летучих мышей имеют потенциал для заражения человека путем использования человеческого ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в качестве белка-переносчика с последующим связыванием образовавшегося комплекса с рецептором АПФ2 на мембране клетки-хозяина. Подобный механизм демонстрировал SARS-CoV, штамм 2002 г., и сродство к АПФ2 усилилось у штамма SARS-CoV 2003 г. [5].

Филогенетический анализ SARS-CoV-2 демонстрирует, что этот b-CoV имеет очень сходный рецептор-связывающий домен (спайковый гликопротеин) с доменом SARS-CoV [6]. Общий предок SARS-CoV-2 и SARS-CoV подобен b-CoV HKU9-1 летучих мышей [7]. Недавно опубликованные результаты расшифровки генетической последовательности SARS-CoV-2 показывают 80 % сходство с SARS-CoV и 50 % сходство с MERS-CoV, что делает SARS-CoV-2 седьмым представителем семейства b-CoV с антропозоонозным механизмом заражения, а также третьим b-CoV с доказанным происхождением от летучих мышей [8].

Первым этапом заражения SARS-CoV-2 является связывание с рецептором клетки-хозяина и проникновение в клетку-мишень. В-CoV имеют трехмерную структуру белка шипа, посредством которого они связываются с АПФ2. Клетки, экспрессирующие АПФ2, могут быть чувствительны к инфекции COVID-19. Причем это касается не только альвеолоцитов II типа, но и эпителиальных клеток кишечника, желудка, проксимальных почечных канальцев, яичек и яичников, языка и слизистой полости рта, сердца и сосудов, а также гладкомышечных клеток артерий [9, 10].

Таким образом, предположение о том, что SARS-CoV-2 может проникать не только в легкие, но и верхние дыхательные пути, кишечник, сердце и почки, особенно в случае виремии, основано на знании механизмов инфицирования и персистенции вируса в организме человека, а также данных цитогенетического морфологического сравнения родственных b-CoV.

Клиническая картина и экстрапульмональные проявления COVID-19

Классическое повреждение легких, ассоциированное с SARS-CoV-2, протекает в виде пневмонии. Осложнения течения COVID-19 включают в себя острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), аритмию, шок [11], острое повреждение почек (ОПП), острую сердечную недостаточность (ОСН), дисфункцию печени, присоединение вторичной инфекции, сепсис [1, 12]. SARS-CoV-2 обладает цитопатическим эффектом и вызывает прямое диффузное повреждение альвеолоцитов II типа [13]. Данные многочисленных исследований показывают, что при SARS-CoV-2-инфекции увеличиваются такие маркеры системного воспалительного ответа (СВО), как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон-γ (ИНФ-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), что приводит к развитию цитокиновой бури, значительно ухудшающей перспективы лечения и прогноз для жизни пациента с COVID-19 [14, 15].

Сложность течения пневмонии при COVID-19 обусловлена не только прямым цитопатическим действием SARS-CoV-2, но и выраженной лимфопенией и гипоксией, что приводит к прогрессированию дисфункции легких и вовлечению в патологический процесс других органов и систем. Предполагается, что SARS-CoV-2 способен проникать в лимфоциты и инициировать в них процессы апоптоза [16]. В ряде исследований было показано, что b-CoV вызывает прямое повреждение миокарда по типу миокардита [17, 18]. Кроме того, у пациентов с хроническим заболеванием сердца b-CoV значительно ухудшают прогноз [19–21]. При проведении сравнительного цитогенетического и морфологического анализа между SARS-CoV и SARS-CoV-2 и основываясь на клинических, патологических исследованиях и лабораторных особенностях инфекции SARS-CoV у пациентов с SARS в 2003 году, выявлено, что ОПП встречается редко, но характеризуется чрезвычайно высокой смертностью (33 из 36 случаев, т.е. 91,7%). В связи с высокой гомологией SARS-CoV-2 и SARS-CoV результаты этого исследования ассоциировались с представлением о непосредственном повреждении почек SARS-CoV-2 [22]. Исследования в небольших группах пациентов с COVID-19 показали, что протеинурия и гематурия являются общими признаками, обнаруживаемыми почти у 40 % пациентов при поступлении в стационар. Кроме того, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, чаще наблюдается ОПП при инфицированности SARS-CoV [23].

Таким образом, SARS-CoV-2 вызывает:

- прямое повреждение альвеоцитов II типа, что часто приводит к развитию вирусной пневмонии и ОРДС;
- СВО и обладает лимфопеническим действием, что может приводить к повреждению других органов и систем, развитию полиорганной недостаточности и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром) у пациентов с COVID-19 [24].

Вовлечение почек в патологический процесс при COVID-19

Основным проявлением повреждения почек при COVID-19 считается ОПП [25–27]. Высокая экспрессия АПФ2 в почках наблюдается в проксимальных канальцах и в меньшей степени в подоцитах. При этом в эндотелии клубочков и мезангии экспрессия АПФ2 минимальна. Этим объясняется преимущественное поражение канальцевого аппарата почек и развития ОПП по типу острого канальцевого некроза [28].

В ранних исследованиях китайские ученые наблюдали 138 больных с COVID-19 и выявили, что показатели азотемии у них находились в референтных пределах нормальных значений [29]. При анализе историй болезней уже 1099 пациентов с COVID-19 уровень креатинина сыворотки крови более 133 мкмоль/л наблюдался лишь у 1,6 % больных. На основании данных первых двух исследований, были сделаны выводы, что ОПП редко встречается при COVID-19, а инфицированность SARS-CoV-2 не ассоциируется с гиперазотемией [24].

Первое исследование было проведено в период с 6 января по 21 февраля 2020 г., куда были включены 193 пациента с COVID-19, из них 128 пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 и 65 пациентов – с тяжелым течением, включая 32 летальных исхода; и 28 пациентов с пневмониями, не ассоциированными с SARS-CoV-2, из них 15 – с не-SARS b-CoV пневмонией и 13 пациентов с пневмонией, вызванной микоплазмами. На момент поступления у 59 % пациентов выявлена протеинурия, у 44 % – гематурия, у 14 % – повышение мочевины плазмы крови и у 10 % – гиперкреатининемия. Важным представляется тот факт, что все показатели повреждения почек были более выраженными именно в группе больных с COVID-19 по сравнению с пациентами, страдающими не-SARS-ассоциированными пневмониями. Характеризовать выявленные при поступлении изменения как ОПП не было оснований, однако, по мере прогрессирования поражения легких и удлинения сроков госпитализации эти показатели имели тенденцию к ухудшению и в ряде случаев могли и трактовались как ОПП. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса исследователи выяснили, что протеинурия, гематурия, гиперазотемия, гиперурикемия, а также повышение уровня D-димера были достоверно ассоциированы с летальностью пациентов с COVID-19. Кроме того, риск смерти у пациентов с COVID-19, у которых развилось ОПП, в 5,3 раза превышал риск смерти, чем у пациентов без ОПП [30].

В другое исследование вошли 355 пациентов с подтвержденным COVID-19, у 56 больных (15,8 %) на момент госпитализации имелись признаки ОПП. Было выявлено, что уровень сатурации кислорода и экскреторная функция почек (ЭФП) у инфицированных SARS-CoV-2 достоверно не коррелировали между собой. При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа было установлено, что тремя

основными факторами риска (ФР), определяющими развитие и прогрессирование ОПП у пациентов с COVID-19, стали возраст старше 75 лет, наличие сахарного диабета и мужской пол. Важно отметить, что летальность среди 56 пациентов с ОПП и COVID-19 на 11-е сутки заболевания достигла 33,9%, что значительно выше среднего показателя риска смерти по сравнению с группой больных с COVID-19, но без ОПП. Наличие ОПП в группе пациентов с COVID-19 является независимым, прогностически неблагоприятным ФР, определяющим летальность пациентов с COVID-19 [31].

В еще одном исследовании анализировались данные 116 пациентов с COVID-19, из которых у 59 человек (50,8%) диагностировано легкое течение пневмонии, а у 46 человек (39,7%) – тяжелая степень; у 11 человек (9,5%) исходно диагностирован ОРДС, потребовавший лечения в условиях отделения интенсивной терапии. Коморбидность по другим соматическим патологиям наблюдалась у 51 пациента (43,9%). При этом на долю артериальной гипертензии приходилось 37,1%, сахарного диабета – 15,5%, онкологической патологии – 10,3%, острого нарушения мозгового кровообращения – 6,0% и хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии, требующей аппаратных методов замещения утраченных функций органа путем гемодиализа (ГД) и его модификаций, – 4,3%. В этом исследовании установлено, что у пациентов с COVID-19 без ХБП не было снижения ЭФП как после инфицирования SARS-CoV-2, так и в процессе лечения от пневмонии. У 12 пациентов (10,8%) без ХБП выявлено незначительное увеличение содержания мочевины в плазме крови и/или креатинина после инфицирования SARS-CoV-2, имеющее тенденцию к увеличению в период лечения от пневмонии. Важно отметить, что у всех пациентов с COVID-19 наблюдались признаки повышения уровня азотемии в течение 48 ч от момента госпитализации. Частыми диагностическими находками также явилась протеинурия [32].

С 14 января 2020 года по 17 февраля 2020 года было зарегистрировано 37 случаев COVID-19 среди 230 гемодиализных пациентов и 4 случая среди персонала [33]. У большинства пациентов симптомы COVID-19 были легкими, прочие поступали в отделения интенсивной терапии. Во время эпидемии умерли 7 гемодиализных пациентов, в том числе 6 – с COVID-19 и 1 – без COVID-19. Причины смерти, очевидно, не были связаны с пневмонией. Анализ образцов периферической крови пациентов, находящихся на ГД, инфицированных

SARS-CoV-2, показал заметное снижение количества Т-клеток, Т-хелперов, Т-клеток-киллеров и NK-клеток в мононуклеарных клетках периферической крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), а также более низкие сывороточные уровни воспалительных цитокинов по сравнению с пациентами без гемодиализа с COVID-19. Коллективно в этом исследовании сообщалось, что у пациентов, находящихся на ГД с COVID-19, наблюдается легкое заболевание, которое не перерастает в полномасштабную пневмонию, вероятно, из-за снижения функции иммунной системы и снижения эффектов «цитокиновых бурь» [33, 34].

Таким образом, эволюция знаний о вовлечении почек в патологический процесс при COVID-19 за короткий период времени претерпела значительные изменения. Понимание механизмов взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с клетками-мишенями, роль АПФ2 в повышении инфицированности, экспрессия АПФ2 на мембранах альвеоцитов, эпителии кишечника, почечных канальцев и многое другое позволяет предполагать широкое вовлечение органов и систем в патологический процесс с развитием как вторичных осложнений, ассоциированных с персистенцией вируса, активацией иммунной системы, гипоксией, так и проводимыми лечебными мероприятиями, лекарственной нагрузкой, первичном поражении этих клеток SARS-CoV-2.

Патоморфологическая картина легких при COVID-19

По состоянию на 15 февраля 2020 г. было подтверждено более 66580 случаев COVID-19 и 1524 смертей от этого заболевания [1, 35]. При патоморфологическом анализе образцов аутопсии, взятых из легких, печени и сердца 50-летнего пациента, скончавшегося на 14-е сутки после подтвержденной COVID-19, осложнившейся ТОРС, было выявлено двустороннее диффузное альвеолярное повреждение с наличием фибрина в просвете альвеол, а также интерстициальное воспаление и внутриальвеолярный отёк.

Исследовались срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты иммуногистохимических реакций с антителами к SARS-CoV-2 с использованием кроличьего поликлонального антитела против белка Rp3 NP, который является типовым для SARS-CoV и SARS-CoV-2. В качестве вторичных антител использовался Cy3-конъюгированный козий IgG (1:50, Abcam, ab6939). Для положительного контроля использовали клетки Huh7, которые инфицировали SARS-CoV-2 в течение 48 ч. После множественных

промывок клетки фиксировали 2,5% (масса/объем) глутаральдегидом. Инфицированные клетки окрашивали в красный цвет, а ядра окрашивали DAPI (Beyotime, Wuhan, China) в синий цвет. Для отрицательного контроля использовались фрагменты аутопсии легких, полученные от пациента с ВИЧ, умершего от грибковой инфекции, которые окрашивали параллельно с легкими от пациента с COVID-19 [36].

В образцах из правого легкого наблюдались десквамация альвеолоцитов и образование гиалиновых мембран, что подтверждает ОРДС. В тканях левого легкого наблюдались отек и образование гиалиновых мембран, соответствующее ранней стадии ОРДС. В ткани обоих легких были обнаружены интерстициальные мононуклеарные воспалительные инфильтраты, в которых преобладали лимфоциты. Также выявлены многоядерные синцитиальные клетки, атипично увеличенные альвеоциты с крупными ядрами и заметными ядрышками, располагающиеся в интраальвеолярных пространствах. В цитоплазме альвеолоцитов отмечалась амфотильная зернистость, свидетельствующая о цитопатическом действии вируса.

При исследовании биопсии легкого у пациента 72 лет, страдающего сахарным диабетом и артериальной гипертензией, взятой на 6-е сутки после манифестации COVID-19, выявлены диффузное альвеолярное повреждение в фазе организации, альвеолярные клетки с повреждением клеточной оболочки, реактивная гиперплазия альвеолоцитов II типа. Отмечались организующийся внутриальвеолярный фибринозный экссудат, интерстициальный фиброз и хроническая воспалительная инфильтрация [37].

По данным H.N. Yao и соавт., в структуре повреждений альвеол наблюдались различные варианты повреждений с незначительным серозным и фибринозным выпотом. Формирование гиалиновых мембран отмечалось в части альвеол. Клеточный инфильтрат в поврежденных альвеолах был представлен в основном мононуклеарами. Также наблюдались единичные гигантские многоядерные клетки, лимфоциты, эозинофилы и нейтрофилы. Большинство лимфоцитов в инфильтрате были CD4-позитивными Т-клетками. Отмечались выраженная пролиферация альвеолярного эпителия II типа и очаговая его десквамация. Кровеносные сосуды альвеолярных перегородок были полнокровны и расширены, в единичных сосудах — гиалиновые тромбы. В ткани легких наблюдались очаговые кровоизлияния, организующийся экссудат и легочный интерстициальный фиброз. При

проведении электронной микроскопии в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеолярном эпителии II типа были обнаружены вирусные частицы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к SARS-CoV-2 показало положительную экспрессию в части альвеолярного эпителия и макрофагов. ПЦР в реальном времени выявила нуклеиновую кислоту 2019-nCoV. В селезенке наблюдалось обеднение лимфоцитами, дегенерация клеток и очаги некроза. Кроме того, дегенерация и некроз паренхиматозных клеток, образование гиалиновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла наблюдались в других органах и тканях, в то время как признаков коронавирусной инфекции в этих органах не наблюдалось [38].

Dennis McGonagle и соавт. определили сосудистую иммунопатологию в легких, связанную с COVID-19, как диффузную легочную внутрисосудистую коагулопатию. Данная патология на ранних стадиях отличается от диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Ключевыми ранними признаками тяжелой легочной внутрисосудистой коагулопатии, связанной с COVID-19, являются повышенные концентрации циркулирующего D-димера (отражающие тромбоз легочного сосудистого русла с фибринолизом) и повышенные концентрации сердечных ферментов (отражающие увеличение нагрузки на правый желудочек, вызванное легочной гипертензией) в условиях нормального уровня фибриногена и тромбоцитов [39].

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или синдром активации макрофагов связан с гиперплазией органов, тромбоцитопенией, гемофагоцитозом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием с вовлечением легкого в половине случаев. Активация костного мозга, лимфоидных органов, печеночных клеток Купфера и циркулирующих мононуклеарных клеток приводит к тяжелой коагулопатии с низким уровнем фибриногена и ускорением его деградации. Кроме того, дисфункция печени усугубляет коагулопатию потребления. Быстрое начало диссеминированного внутрисосудистого свертывания с гиперферритинемией отражает генерализованный гемофагоцитоз с разрушением эритроцитов, тромбообразованием и кровоизлияниями (рис. 1, А).

Поражение легких без генерализованной гиперплазии лимфоидных органов типично для пневмонии COVID-19. Внутрилегочный гемофагоцитоз наблюдается и при других коронавирусных инфекциях. Однако системная коагулопатия

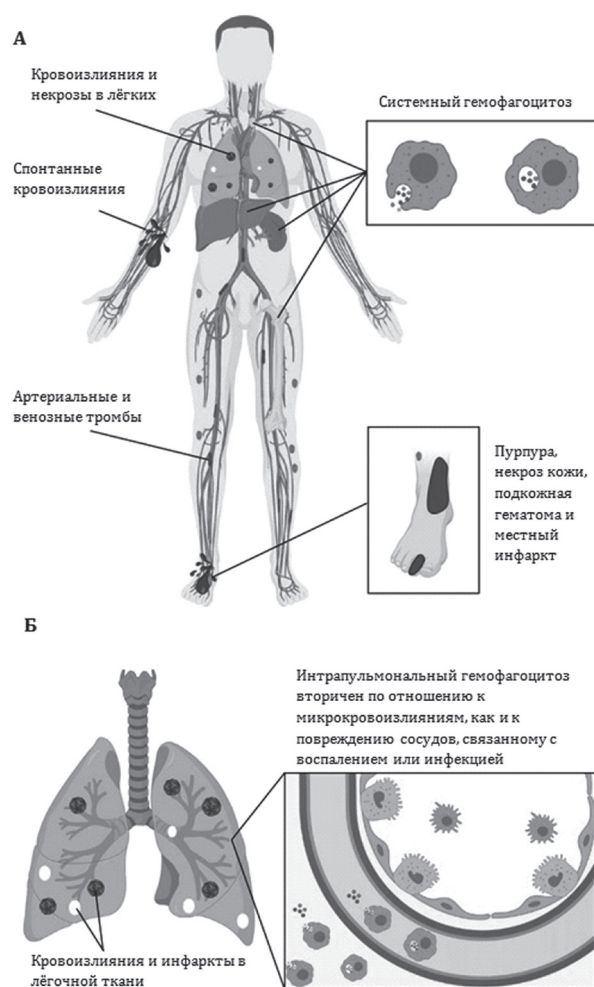


Рисунок 1. Пульмональные и экстрапульмональные механизмы повреждения органов при COVID-19 [39] низкое качество рисунка
Figure 1. Mechanisms of pulmonary and extrapulmonary organ damage of COVID-19 [39]

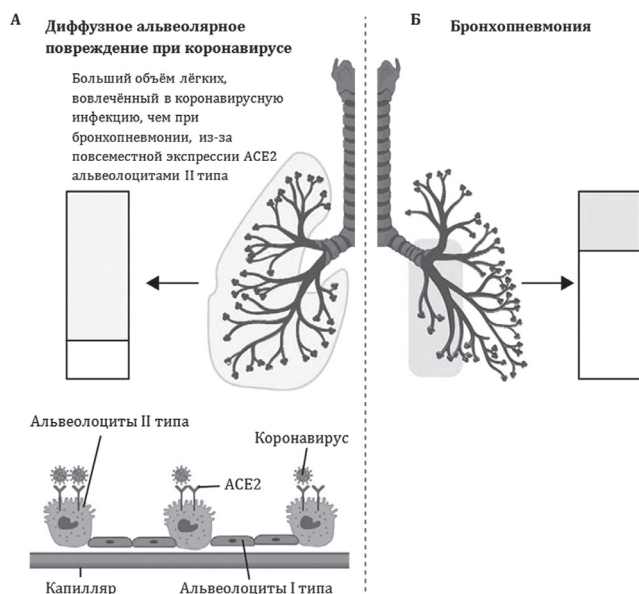


Рисунок 2. Варианты повреждения легких в зависимости от экспрессии АПФ2 [39]
Figure 2. Manifestations of lung damage depending on the ACE2 expression [39]

не характерна для ранних стадий. При внутрилегочном гемофагоцитозе происходит захват эритроцитов активированными макрофагами, после чего они концентрируются в регионарных лимфатических узлах. На поздних стадиях пневмонии COVID-19 у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом может развиваться картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. рис. 1,Б).

Некоторые представители семейства коронавирусов проникают в ткань легких через рецептор АПФ2, который наиболее широко экспрессируется в субпопуляции альвеолиоцитов II типа. Закрашенные прямоугольники (рис. 2, А, Б) указывают на повышенное тромбообразование.

Сегментарная бронхопневмония (например, бактериальная и гриппозная), как правило, имеет различное распределение в паренхиме легких с выраженным вовлечением бронхиального дерева, включая геморрагическое воспаление трахеи и крупных бронхов. При этом выявляются крупные участки с нормальной перфузией. Медленное прогрессирование COVID-19 с развивающейся альвеолярной гипоксией и микротромбозами может привести к легочной артериальной гипертензии и формированию «легочного» сердца. Тем не менее, мелкоочаговая бронхопневмония может привести к микротромбозам, достаточным для развития сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов (см. рис. 2,Б).

Схема, представленная на рис. 3, демонстрирует массивное повреждение легких COVID-19 в результате взаимодействия инфицированных альвеолиоцитов II типа и капиллярным руслом. При этом происходит интерстициальная активация иммунных клеток, сходная с синдромом активации макрофагов, которая является внешним триггером воспаления и тромбообразования, вследствие чего развивается правожелудочковая сердечная недостаточность, которая может привести к летальному исходу. Провоспалительные цитокины и прокоагулянты проникают в капиллярную сеть, а низкое давление в сосудах и их тонкие стенки вблизи от альвеолярной сети способствуют тромбообразованию. Повышенные фибринолитической активности, тем не менее, не справляется с массивным образованием микротромбов, что приводит к развитию инфарктов легких, кровоизлияний и легочной гипертензии. Таким образом, сердечно-

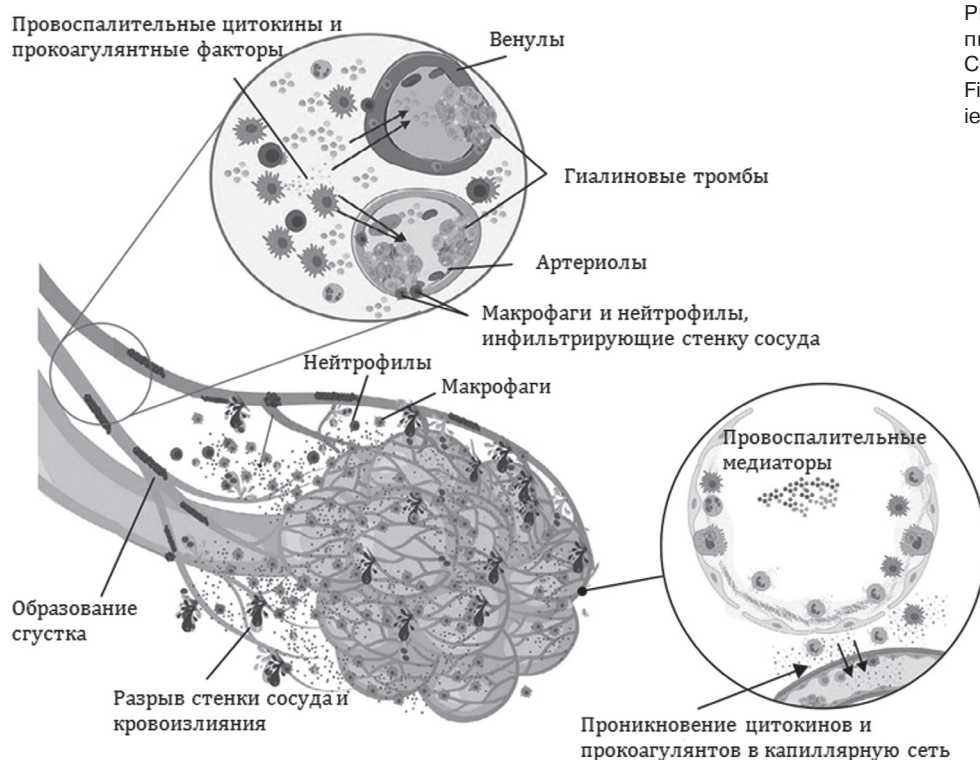


Рисунок 3. Повреждение капиллярного русла легких при COVID-19 [39]

Figure 3. Damage to lung capillaries with COVID-19 [39]

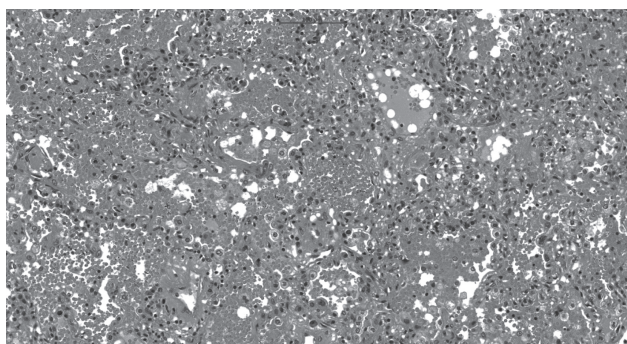


Рисунок 4А. Отёк, кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином, x200;
Figure 4A. Edema, hemorrhage. Stained with hematoxylin and eosin, x200

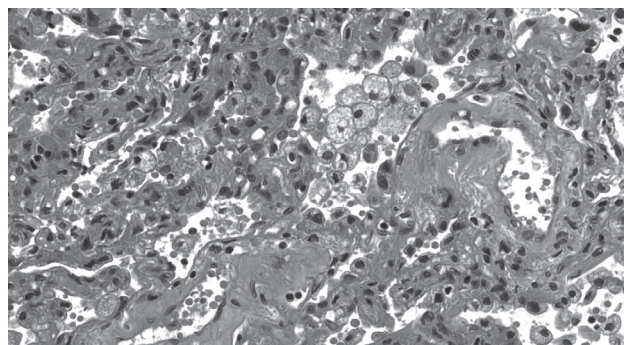


Рисунок 4Б. Десквамация альвеолоцитов, формирующиеся гиалиновые мембраны, макрофаги в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, x400;
Figure 4B. Desquamation of alveolocyttes, forming hyaline membranes, macrophages in the lumen of the alveoli. Stained with hematoxylin and eosin, x400;

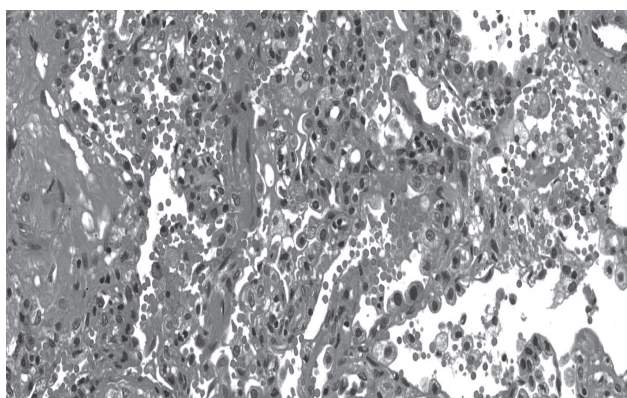


Рисунок 4В. Крупные альвеолоциты с гиперхромным ядром. Окраска гематоксилином и эозином, x400
Figure 4B. Large alveolocyttes with a hyperchromic nucleus. Hematoxylin and eosin stain, x400

сосудистые заболевания являются фактором риска летального исхода при COVID-19.

По результатам собственных наблюдений, при проведении аутопсии у пациента 51 года, умершего от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в легких выявлялись полиморфные изменения: десквамация альвеолоцитов, часть которых значительно увеличены в размерах, с гиперхромными ядрами, у части – просветлённая цитоплазма (рис. 4, Б, В). В просвете альвеол – гомогенные эозинофильные массы, скопления крупных альвеолярных макрофагов (см. рис. 4, А, Б). Также отмечено формирование гиалиновых мембран, резкое полнокровие сосудов с диапедезными и очаговыми кровоизлияниями (см. рис. 4, А–Б).

Патоморфологическая картина почек при COVID-19

При световой микроскопии в большинстве случаев отмечались явления доброкачественного гипертонического нефросклероза и аутолиза. Однако специфической гломерулярной патологии в почках не наблюдалось. Острый тубулярный некроз различной степени обнаружен во всех семи исследованных образцах. В случае №3 у пациента с сопутствующим миелодиспластическим синдромом в почках выявлено отложение парапротеинов. Во всех других случаях не было обнаружено интерстициального инфильтрата или интерстициального нефрита. Тщательное ультраструктурное исследование гломерулярных и канальцевых эпителиальных клеток не выявило вируса или вирусоподобных частиц. Иммунофлюоресцентные исследования на замороженных срезах не проводились из-за

высокой вирулентности образцов. Гибридизация *in situ* не выявила SARS-CoV-2 ни в одном из образцов. Во всех семи случаях в легких выявлено диффузное альвеолярное повреждение. Во фрагментах почек от четырех пациентов с развившейся дисфункцией почек отмечался умеренный или тяжелый острый тубулярный некроз, а также аутолиз, причем степень некроза и частота аутолиза коррелировали с уровнем креатинина сыворотки и скоростью его прироста при развитии ОПП [40].

По результатам собственных наблюдений при проведении аутопсии у пациента 67 лет, умершего от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в почечных клубочках были выявлены тромбообразование и выпадение нитей фибрина (рис. 5, А–Г).

В более ранних исследованиях во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году было установлено, что только 6% пациентов, инфицированных

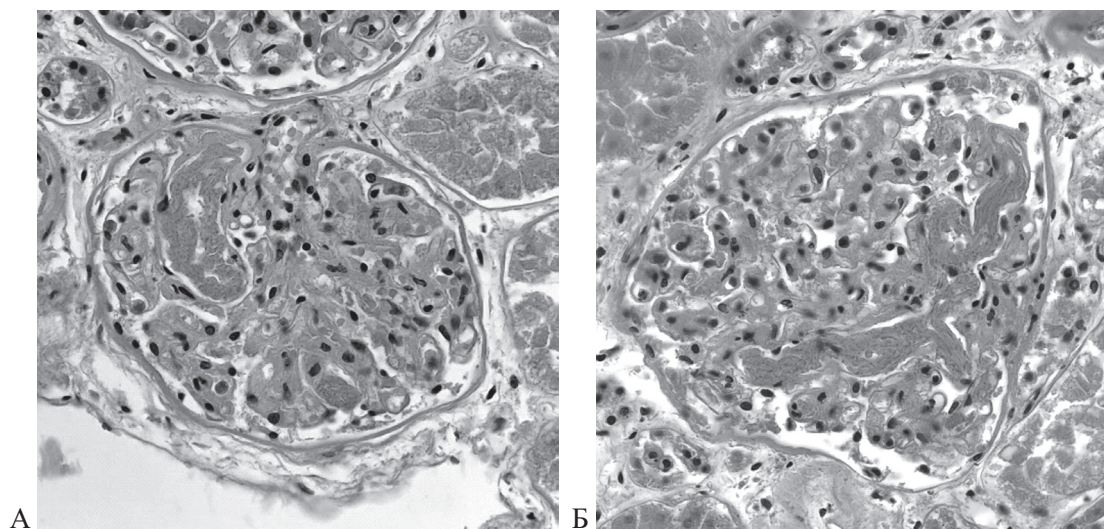


Рисунок 5А, 5Б. Тромбы в просвете сосудов почечных клубочков. Окраска гематоксилином и эозином, х400;
Figure 5A, 5B. Blood clots in the lumen of the vessels of the renal glomeruli. Stained with hematoxylin and eosin, x400.

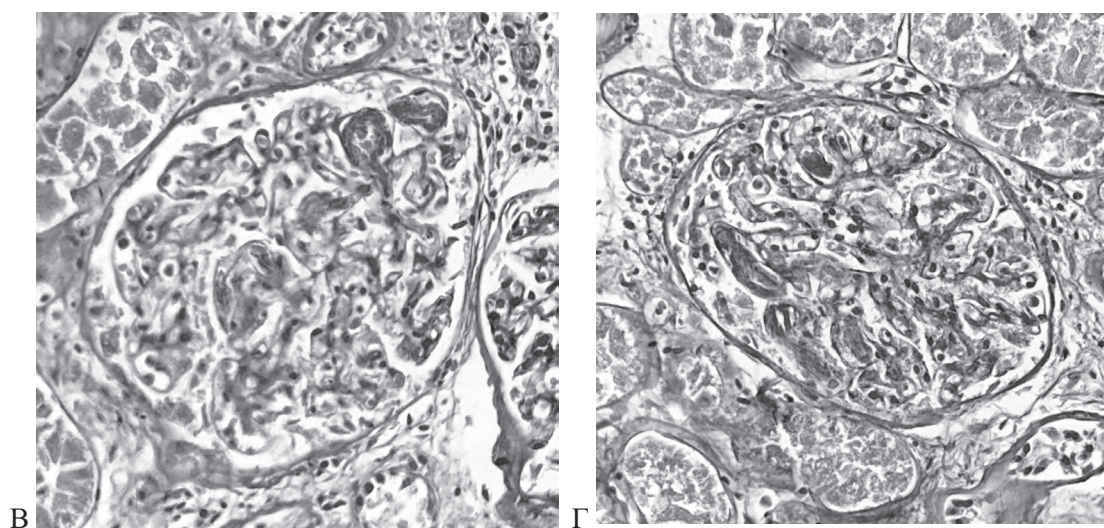


Рисунок 5В, 5Г. Отложение фибрина в клубочках. Окраска Пикро-Маллори, х400
Figure 5B, 5Г. Glomerular fibrin deposition. Stained Picro-Mallory coloring, x400

SARS-CoV, страдали ОПП. Хотя это было относительно необычным признаком заболевания, ОПП было идентифицировано как фатальное осложнение ОРВИ, учитывая, что почти 92% больных ОРВИ с ОПП умерли. Чтобы оценить, был ли ОПП вызван активной репликацией SARS-CoV в тубулярных клетках, которые экспрессируют высокие уровни АПФ2, Lai и коллеги исследовали присутствие вирусных частиц SARS-CoV с помощью электронной трансмиссионной микроскопии в образцах почек от умерших пациентов с ОРВИ с ОПП. SARS-CoV не был обнаружен ни у одного из проанализированных пациентов. Предположили, что почечная недостаточность, вероятно, связана с полиорганной недостаточностью [41].

Они также предположили, что ОПП у пациентов с ОРВИ может быть результатом специфических патогенных состояний, включая синдром высвобождения цитокинов [42], а не активной репликации вируса в почках. Действительно, рост вирусной инфекции в альвеолярных клетках приводит к массовому привлечению иммунных клеток, которые продуцируют большое количество цитокинов, вызывая полиорганную недостаточность. То, что это может иметь место в случае инфекции SARS-CoV, было обнаружено в последующем исследовании, которое показало, что вызванный интерфероном-гамма «цитокиновый шторм» был индуцирован SARS-CoV, что привело к серьезному повреждению органов у пациентов [43]. Этот процесс не является новым для нефрологов, поскольку опосредованное цитокинами воспалительное ОПП было зарегистрировано в ряде клинических состояний, таких как лечение ингибиторами контрольной точки иммунной системы и Т-клетками химерного рецептора антигена (CAR) у больных раком [44], а также при лечении тимоглобулином пациентов с трансплантированной почкой [45].

Что касается нового коронавируса, недавнее исследование показало, что почка человека является специфической мишенью для инфекции SARS-CoV-2 [46]. При исследовании вирусного нуклеокапсидного белка *in situ* в почке после смерти было обнаружено, что антигены SARS-CoV-2 накапливались в почечных канальцах [46–48]. Это позволяет предположить, что SARS-CoV-2 непосредственно поражает почку человека, вызывая ОПП, что способствует распространению вируса в организме. Разница между более высоким почечным тропизмом SARS-CoV-2 и SARS-CoV может быть объяснена повышенным сродством SARS-CoV-2 к АПФ2, что позволяет усиливать поражение почек и действовать как вирусный

резервуар. Иммуногистохимический анализ показал, что антиген SARS-CoV-2 NP накапливается в почечных канальцах. Вирусная инфекция не только вызывает активацию CD68⁺-макрофагов с их инфильтрацией в тубулоинтерстиций, но также усиливает отложение комплемента C5b-9 в канальцах [49].

ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологические изменения в легких при COVID-19 определяются не только прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2 на альвеолы II типа, но развитием диффузной легочной внутрисосудистой коагулопатии [40], сопровождающейся повышением уровня D-димера, ассоциированным с тромбозом и фибринолизом легочного сосудистого русла, и повышением уровня сердечных ферментов, отражающих повреждение миокарда в условиях легочной гипертензии. Дополнительным механизмом, утяжеляющим течение ДВС-синдрома, является развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с развитием коагулопатии и снижением уровня фибриногена с его ускоренной деградацией, а вовлечение печени в патологический процесс способствует развитию коагулопатии потребления. Важно отметить, что системная коагулопатия не характерна на ранних стадиях течения COVID-19, но при развитии ОРДС появление ДВС-синдрома является ведущим фактором риска, определяющим неблагоприятные исходы течения COVID-19. Повреждение легких при COVID-19 сопровождается альвеолярной гипоксией и микротромбозами, что при длительном или затяжном ее течении приводит к развитию «легочного» сердца, а мелкоочаговая бронхопневмония часто приводит к развитию сердечной недостаточности особенно у пожилых пациентов. Сочетанное повреждение капиллярного русла при COVID-19 часто приводит к развитию инфарктов легких, кровоизлияниям и легочной гипертензии. Таким образом, наличие сердечно-сосудистой патологии является доказанным предиктором худшего прогноза течения и исходов COVID-19.

Собственное исследование подтверждает литературные данные. Выявлены десквамация эпителия альвеол, скопление в просвете альвеол гомогенных эозинофильных масс. Отмечено формирование гиалиновых мембран и резкое полнокровие сосудов с диapedезными и очаговыми кровоизлияниями.

В почках при COVID-19 не наблюдалось специфической гломерулярной патологии. При этом острый тубулярный некроз выявлен во всех образцах почечной ткани, что совпадает с данными

литературных источников [28, 31]. Важно отметить, что аутолиз и тяжесть тубулярного некроза оказались связаны с уровнем креатинина и скоростью его прироста в качестве клинической оценки острого повреждения почек, что также находит отражение в ранних работах по повреждению почек при COVID-19 [32].

По собственным данным в почечных клубочках выявлено тромбообразование и выпадение нитей фибрина, что указывает на гломерулярное повреждение, о чем не сообщалось в ранних исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение почек при COVID-19 является неотъемлемой частью патологического процесса, и тяжесть повреждения легких определяет вовлеченность почек.

Клинико-морфологические ассоциации между патоморфологическими изменениями в легких и почках позволили выявить общие закономерности повреждения сосудистого русла с повышенным тромбообразованием и фибринолизом, что может быть связано не только с системными проявлениями ДВС-синдрома, но и являться самостоятельным повреждением почек при COVID-19. Острое повреждение почек ассоциируется с тяжестью повреждения легких, и его появление следует рассматривать в рамках полиорганной недостаточности. Отдельным механизмом повреждения почечной ткани при COVID-19 является «цитокиновый шторм», ассоциированный, в свою очередь, с вирусной нагрузкой. Накопление SARS-CoV-2 в почечных канальцах может служить вирусным резервуаром, а активация CD68⁺-макрофагов приводит к их инфильтрации в тубулоинтерстиции и усиливает отложение C5b-9 в канальцах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953–1966. doi: 10.1056/NEJMoa030781
- Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814–1820
- Wang C, Horby PW, Hayden FG. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395(10223):470–473
- Menachery VD, Yount BL, Debbink K. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015;21(12):1508–1513
- Wan Y, Shang J, Graham R. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;March:1–9
- Xu X, Chen P, Wang J et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):457–460
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;February:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
- Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020 Mar;579:270–273
- Zou X, Chen K, Zou J et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020, Epub ahead of print
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama. 2020.1585
- Guo Y-R, Cao QD, Hong Z-S et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res* 2020;7:11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
- Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;2600(20):19–21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Ruan Q, Yang K, Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125452/>
- Wu C, Chen X, Cai Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;1–10
- Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;2600(20):1–7
- Ukumura A, Satomi H, Ooi Y. Myocarditis associated with influenza A H1N1pdm2009. *Influenza Res Treat* 2012;2012:1–8
- Rao S, Sasser W, Diaz F. Coronavirus associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous immunoglobulin and extracorporeal membrane oxygenation. *Chest* 2014;146(4):336A. doi: 10.1378/chest.1992018
- Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36(1):78–80
- Gilca R, de Serres G, Boulianne N. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5(4):247–255
- Yu CM, Wong RSM, Wu EB. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82(964):140–144
- Chu KH, Tsang WK, Tang CS et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67(2):698–705
- Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z, Wu M et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv* 2020;2020.02.08.20021212
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020:1–13
- Li Z, Wu M, Guo J et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *MedRxiv* 2020, Epub ahead of print
- Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020;2020.02.18.20023242
- Yao XH, Li TY, He ZC et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. 32172546
- Ye M, Wysocki J, William J et al. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(11):3067–3075
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneu-

monia in Wuhan, China. *JAMA* 2020, Epub ahead of print

30. Li Z, Wu M, Yao J et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients Anti-2019-nCoV Volunteers. *medRxiv* 2020.02.08.20021212; doi: 10.1101/2020.02.08.20021212

31. Xu S, Fu L, Fei J et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. *medRxiv* 2020.03.24.20042408; doi: 10.1101/2020.03.24.20042408

32. Wang LA, Li XA, Chen HC et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *American Journal of Nephrology*. Free Access. doi: 10.1159/000507471

33. Ma Y, Diao B, Lv X et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv* 2020;2020.02.24.20027201

34. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron* 2020. doi: 10.1159/000507305

35. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–523

36. Corman VM, Landt O, Kaiser M et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

37. Zhang H, Zhou P, Wei Y et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-0533. doi: 10.7326/M20-0533

38. Yao XH, Li TY, He ZC et al. A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimal Invasive Autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49(5):411–417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193

39. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; Published Online May 7, 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1

40. Chu KH, Tsang WK, Tang CS et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67(2):698–705. doi: 10.1111/j.1523-175.2005.67130.x

41. Chu KH, Tsang WK, Tang CS et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67(2):698–705

42. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012;76(1):16–32

43. Huang KJ, Su IJ, Theron M et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005;75(2):185–194

44. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(8):2039–2052

45. Moicean AD, Popp AM, Sinescu I. Thymoglobulin—new approaches to optimal outcomes. *J Med Life* 2009;2(3):319–324

46. Diao B, Feng Z, Wang C et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv* 2020;2020.03.04.20031120

47. Xu D, Zhang H, Gong H et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. Preprints. 2020 Feb. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1>

48. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94(7). doi: 10.1128/JVI.00127-20

49. Diao B, Wang C, Wang R et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv* 2020.03.04.20031120. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120

Сведения об авторах:

Литвинов Александр Сергеевич, канд. мед. наук 450000, Россия, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 48/2. Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр “Агидель”», ведущий научный специалист; заместитель генерального директора по медицинской части. Партнерство с ограниченной ответственностью «MetacoLLP», г. Лондон, Великобритания. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Савин Александр Владимирович 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Красноармейская, д. 170. Общество с ограниченной ответственностью «Юг Эко Сервис», врач-нефролог, ограниченное партнерство «Медицинская клиника “Гармония”», ведущий специалист. Тел.: 89198963582; e-mail: Aleqsandr.savin@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2705-1038

Кухтина Алина Алексеевна 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, кафедра поликлинической терапии, врач-ординатор. Тел.: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5963-6634

Ситовская Дарья Александровна 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А.Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова), научно-исследовательская лаборатория патоморфологии нервной системы, научн. сотр. Тел 89817613197; e-mail: daliya_16@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9721-3821

About the authors:

Alexander S. Litvinov, MD, PhD Affiliations: 450000, Russia, Ufa, st. Karl Marx, 48/2. Limited liability Company "Agidel Medical center". Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom. Leading Scientific Specialist, researcher; Deputy Medical Director. Phone: (812)346-39-26; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Alexander V. Savin, nephrologist Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 170 Krasnoarmey-skayast., YugEkoService Limited liability Company, Limited Partnership "Harmony Medical Clinic". Leading Scientific Specialist, researcher. Phone: 89198963582; e-mail: aleqsandr.savin@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Alina A. Kukhtina, resident Affiliations: 127473, Russia, Moscow, 20/1 Delegatskayast. Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov, Department of polyclinic therapy. Phone: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5963-6634

Daria A. Sitovskaya, researcher Affiliations: 191014, Russia, St. Petersburg, 12 Mayakovskogost. Russian Research Neurosurgical Institute professor A.L. Polenov (a branch of the National Medical Research Center named V.A. Almazov), Leading Scientific Specialist. Phone: 89817613197; e-mail: daliya_16@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9721-3821

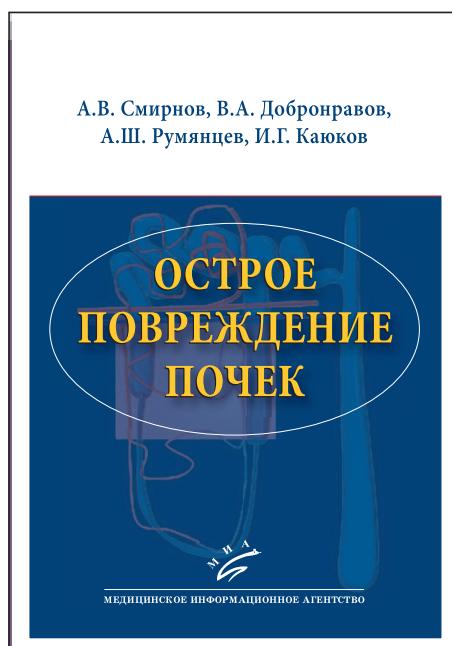
**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Поступила в редакцию: 13.06.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 13.06.2020

Accepted for publication: 22.07.2020



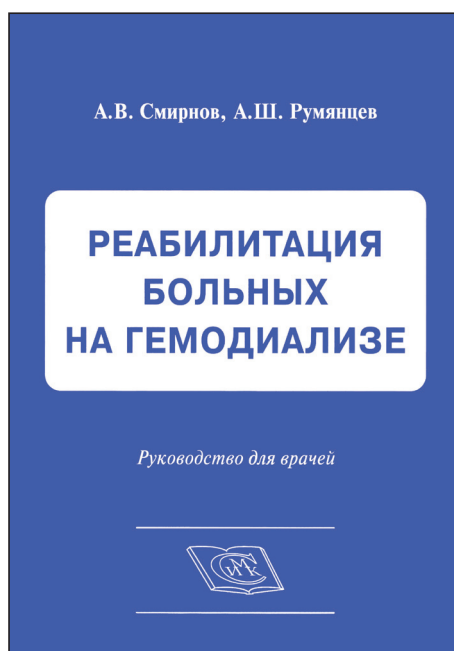
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, 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 Редакционной коллегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. 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»).

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