

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ  
РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ  
*Monoclonal gammopathy of renal significance*

ЛЮПУС-НЕФРИТ  
*Lupus nephritis*

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК  
И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ  
*Acute kidney injury in acute coronary syndrome*

WNT СИГНАЛИНГ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА  
*WNT signaling and myocardial remodeling*

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ  
НА ДИАЛИЗЕ  
*Hemodialysis patients: arthroplasty*

АНЕМИЯ НА ДИАЛИЗЕ  
*Hemodialysis anemia*

КОРРЕКЦИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА  
*Treatment of secondary hyperparathyroidism*

СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА У ДЕТЕЙ  
*Alport syndrome in children*

6

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. V.A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci**

**EDITORIAL BOARD**

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)  
Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)  
Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)  
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)  
Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)  
Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)  
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)  
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)  
Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)  
Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)  
Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)  
Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)  
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)  
Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)  
Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)  
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)  
Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)  
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)  
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

**EXECUTIVE SECRETARY**

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

**EXECUTIVE MANAGING EDITOR**

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

**EDITORIAL COUNCIL**

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

**DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT  
ORGANIZATION "NEPHROLOGY"**

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

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

«PUBLISHER  
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2020

**Volume 24 • № 6 • 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 В.А. Добронравов**

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; М.М. Батюшин (Ростов-на-Дону, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России); И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Ватазин (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Г. Гадаев (Ташкент, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор; А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; В.М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Я.Ф. Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; И.Г. Каюков (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Набоков (Ганновер-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. Толоян (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 20.10.2020. Подписан в печать 30.11.2020.  
Формат бумаги 60x90 1/8. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Печ. л. 15,25. Тираж 500 экз.  
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»  
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15  
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».  
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,  
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».  
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,  
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2020

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

**УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2020 ГОД  
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПБГМУ  
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	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. Есяян

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](mailto:journal@nephrolog.ru). После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Электронная подписка на печатную версию журнала «Нефрология» доступна на сайтах «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/> и «Прессы России» <https://www.akc.ru/>, куда Вы можете перейти по указанным ссылкам с официального сайта журнала <http://journal.nephrolog.ru/> либо ввести указанные данные в адресную строку браузера.

I. Порядок оформления подписки на сайте «Почта России» <https://podpiska.pochta.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы: место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

II. Порядок оформления подписки на сайте «Пресса России» <https://www.akc.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. Перейти на карточку издания. Желтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещен в «Корзину».
4. Перейти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.
7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

ВАСИЛЬЕВА И.А., ДОБРОНРАВОВ В.А.  
Исходы хронической болезни почек с точки зрения  
пациента

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования**

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., ХРАБРОВА М.С.  
Клинико-морфологическая характеристика  
и отдаленный прогноз при моноклональной  
гаммапатии ренального значения: опыт одного центра

ВОРОБЬЕВ Е.А., ГАЛКИНА О.В., ЗУБИНА И.М.,  
БОГДАНОВА Е.О., ЛЕВЫКИНА Е.Н., КУЧЕР А.Г.  
Использование биомаркеров миокардиального  
повреждения и сердечной недостаточности  
в предиктивной и ранней диагностике острого  
повреждения почек при остром коронарном синдроме

ДОБРОНРАВОВ В.А., КАРУННАЯ А.В., СИПОВСКИЙ В.Г.  
Клинико-морфологическая презентация люпус-  
нефрита (одноцентровое исследование 157 случаев)

МУШТИН Н.Е., ЦЕД А.Н., ДУЛАЕВ А.К.,  
ЛЕОНТЬЕВА Н.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш.  
Возможности использования фракционированных  
и нефракционированных гепаринов после  
первичного эндопротезирования тазобедренного  
и коленного суставов у пациентов, получающих  
программный гемодиализ

ШОРМАНОВ И.С., ДУБРОВ А.И., ЖИГАЛОВ С.А.  
Эффективность и безопасность применения  
метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у больных  
на диализе при конверсии с эпоэтинов короткого  
действия

ГАЛКИНА О.В., БОГДАНОВА Е.О., ЗУБИНА И.М.,  
ЛЕВЫКИНА Е.Н., ЛАПИН С.В., ТКАЧЕНКО О.Ю.,  
МАЗИНГ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., СМИРНОВ А.В.  
Сравнительный анализ иммунологических методов  
определения циркулирующих антител к рецептору  
фосфолипазы A<sub>2</sub>

АКСЕНОВА М.Е., КОНЬКОВА Н.Е., ТУТЕЛЬМАН К.М.  
Уровень артериального давления и прогрессирование  
патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом  
Альпорта

**REVIEWS AND LECTURES**

9 VASILIEVA I.A., DOBRONRAVOV V.A.  
Patient-reported outcomes in chronic kidney disease

**ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations**

19 SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A., KHRABROVA M.S.  
Clinical and morphological spectrum and long-  
term outcome in monoclonal gammopathy of renal  
significance: one center study

28 VOROBYEV E.A., GALKINA O.V., ZUBINA I.M.,  
BOGDANOVA E.O., LEVYKINA E.N., KUCHER A.G.  
Application of myocardial damage and heart failure  
biomarkers in preventive and early diagnosis of aki in  
acute coronary syndrome

40 DOBRONRAVOV V.A., KARUNNAYA A.V., SIPOVSKII V.G.  
Clinical and morphological presentation of lupus  
nephritis: a single-center study of 157 cases

55 MUSHTIN N.E., TSED A.N., DULAEV A.K.,  
LEONTYEVA N.V., RUMYANTSEV A.Sh.  
Comparison of using fractionated and unfractionated  
heparins after primary hip and knee arthroplasty in  
patients receiving programmed hemodialysis

65 SHORMANOV I.S., DUBROV A.I., ZHIGALOV S.A.  
The efficiency and safety of methoxy polyethylene  
glycol-epoetin beta usage in patients with dialysis,  
who are transitioning from short-acting epoethins

71 GALKINA O.V., BOGDANOVA E.O., ZUBINA I.M.,  
LEVYKINA E.N., LAPIN S.V., TKACHENKO O.Yu.,  
MAZING A.V., DOBRONRAVOV V.A., SMIRNOV A.V.  
Comparative analysis of immunoassay methods for  
the determination of circulating antibodies to the  
phospholipase A<sub>2</sub> receptor

78 AKSENOVA M.E., KONKOVA N.E., TUTELMAN K.M.  
Blood pressure level and progression of renal disease  
in children with X-linked Alport syndrome

<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b> <b>Экспериментальные исследования</b>	<b>ORIGINAL ARTICLES</b> <b>Experimental investigations</b>
БОГДАНОВА Е.О., БЕРЕСНЕВА О.Н., ЗУБИНА И.М., ИВАНОВА Г.Т., ПАРАСТАЕВА М.М., ГАЛКИНА О.В., ДОБРОНРАВОВ В.А. Канонический WNT сигналинг и ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии и хронической дисфункции почек	85 BOGDANOVA E.O., BERESNEVA O.N., ZUBINA I.M., IVANOVA G.T., PARASTAEVA M.M., GALKINA O.V., DOBRONRAVOV V.A. Canonical WNT signaling and myocardial remodeling in arterial hypertension and chronic kidney dysfunction
КУЛИКОВ А.Н., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., ИВАНОВА Г.Т., КУЧЕР А.Г., КАРАЛ-ОГЛЫ Д.Д., КАЮКОВ И.Г., СМИРНОВ А.В., ОРЛОВ С.В. Влияние длительного потребления рациона с высоким содержанием хлорида натрия на сердечнососудистую систему яванских макак ( <i>Macaca fascicularis</i> )	93 KULIKOV A.N., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., IVANOVA G.T., KUCHER A.G., KARAL-OGLY D.D., KAYUKOV I.G., SMIRNOV A.V., ORLOV S.V. Effects of long-term high dietary sodium chloride intake on the cardiovascular system of cynomolgus macaques ( <i>Macaca fascicularis</i> )
<b>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</b>	<b>PRACTICAL NOTES</b>
ЕГШАТЯН Л.В. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом	100 EGSHTYAN L.V. Treatment secondary hyperparathyroidism in a patient receiving hemodialysis with combination therapy – paricalcitol and cinacalcet
<b>УКАЗАТЕЛИ</b>	<b>INDEXES</b>
Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 24 журнала «Нефрология» в 2020 г.	107 The systematic sequence index of articles published in Vol. 24 of the "Nephrology» journal in 2020
Именной указатель	110 Author index
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	116 GUIDELINES FOR AUTHORS

© И.А. Васильева, В.А. Добронравов, 2020  
УДК 616.61-036.12-036.8 : 616-052

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-9-18

*И.А. Васильева<sup>1\*</sup>, В.А. Добронравов<sup>1,2</sup>*

## ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПАЦИЕНТА

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре приведено определение понятия «исходы с точки зрения пациента» (patient-reported outcomes – PRO). К основным компонентам PRO относят качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем; симптоматику, оцениваемую пациентом; функциональный статус; удовлетворенность лечением. Представлено описание наиболее часто применяемых опросников для оценки КЖ пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Показано, что на додиализных стадиях ХБП страдает, в первую очередь, физическая составляющая КЖ. По мере прогрессирования ХБП снижаются суммарный показатель физического здоровья опросника SF-36, а также оценки шкал физического функционирования, влияния физического здоровья на повседневную деятельность, боли, общего здоровья. Из специфических для ХБП шкал КЖ отмечается ухудшение оценок шкал «симптомы/проблемы», «бремя заболевания почек», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Убедительных данных в пользу снижения показателей психосоциальной компоненты КЖ у больных с ХБП в литературе не представлено. В обзоре приведено определение понятия «всесторонняя консервативная помощь», предложенное экспертами, присутствовавшими на состоявшейся в 2013 году Согласительной конференции KDIGO по поддерживающей помощи. Показано, что всесторонняя консервативная помощь может быть достаточно эффективным методом выбора для пожилых пациентов с 5-й стадией ХБП. Продемонстрировано, что снижение суммарного показателя физического здоровья опросника SF-36 независимо ассоциировано с прогрессированием ХБП и повышением риска смерти. Вместе с тем, исследования КЖ пациентов с ХБП додиализных стадий немногочисленны. Сопоставимость данных затруднена вследствие использования различных опросников для оценки КЖ. Практически отсутствуют рандомизированные клинические исследования, что снижает ценность полученных результатов.

**Ключевые слова:** исходы с точки зрения пациента, качество жизни, хроническая болезнь почек, SF-36, KDQOL-SF, KDQOL-36, всесторонняя консервативная помощь, выживаемость

*I.A. Vasilieva<sup>1\*</sup>, V.A. Dobronravov<sup>1,2</sup>*

## PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

<sup>1</sup>Research Institute of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The review provides a definition of the concept of «patient-reported outcomes (PRO)». The main components of PRO include health-related quality of life (QoL), symptoms assessed by the patient, functional status, satisfaction with treatment. The review presents a description of the most frequently used questionnaires for assessing QoL in patients with chronic kidney disease (CKD). It has been shown that the physical component of QoL decreases in predialysis stages of CKD. As CKD progresses, the Physical Component Summary (PCS) of the SF-36 questionnaire deteriorates, as well as the scale scores of Physical functioning, Pain, General health, and Role limitations caused by Physical problems (RP). Among the CKD-specific QoL scales, a deterioration in the scores of Symptoms/Problems, Burden of Kidney Disease, Effects of kidney disease on daily life is observed. There are no convincing data in the literature in favor of a decrease in psychosocial aspects of QoL in patients with CKD. The review presents the definition of «comprehensive conservative care» proposed by the experts convened at the 2013 KDIGO Controversies Conference on Supportive Care. It has been shown that comprehensive conservative care can be a fairly effective method of choice for elderly patients with Stage 5 CKD. It has been demonstrated that a decrease in PCS is independently associated with CKD progression and an increased risk of death. However, the information on QoL in predialysis CKD is insufficient. The use of different questionnaires for QoL assessment complicates data comparison. Randomized clinical trials are practically absent, which reduces the value of the results obtained.

**Keywords:** patient-reported outcomes, quality of life, chronic kidney disease, SF-36, KDQOL-SF, KDQOL-36, comprehensive conservative care, survival

Для цитирования: Васильева И.А., Добронравов В.А. Исходы хронической болезни почек с точки зрения пациента. *Нефрология* 2020;24(6):9-18. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-9-18

For citation: Vasilieva I.A., Dobronravov V.A. Patient-reported outcomes in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):9-18 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-9-18

### Контактная информация:

\*Васильева И.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности. Тел.: +7(812)338-69-34; e-mail: ira707@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9039-6613

### Corresponding author:

\*I.A. Vasilieva. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency. Phone: +7(812)338-69-34; e-mail: ira707@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9039-6613

В системе оценки качества медицинской помощи всё более заметное место занимает пациент-центрированный подход. В 70-е годы XX столетия было предложено понятие «patient-reported outcomes (PRO)» – «исходы с точки зрения пациента». Они определяются как «любая информация о состоянии здоровья пациента, непосредственно исходящая от больного (без интерпретации его слов врачом или кем-либо ещё)» [1, с. 2]. В названии «исходы с точки зрения пациента» подчеркнуты два важных момента. Во-первых, это оценка исходов. К основным клиническим исходам относятся, как известно, заболеваемость, инвалидизация, ремиссия, выздоровление, смерть. Во-вторых, это всегда оценка, исходящая от пациента. Это роднит понятия PRO и связанного со здоровьем качества жизни (КЖ). Поэтому ряд авторов рассматривают их как синонимы [2]. Другие разделяют эти понятия, считая связанное со здоровьем КЖ одним из компонентов PRO [3–5]. Помимо КЖ, в числе основных исходов, с точки зрения пациента, – симптомы, их частота и степень выраженности. При этом симптоматика оценивается с точки зрения пациента, то, что соотносится с понятием «жалобы больного». К основным исходам, с точки зрения пациента, также относятся функциональный статус, характеризующий способность больного справляться с различными видами повседневной активности, оценка пациентом своего состояния здоровья и удовлетворенности лечением [3, 6, 7].

Следует отметить, что и в России, и за рубежом понятие КЖ, связанного со здоровьем, используют значительно чаще, чем PRO. Так, например, проведенный в PubMed поиск публикаций показал, что в 2013 г. PRO было посвящено менее 900 публикаций, тогда как КЖ, связанному со здоровьем, в три раза больше [8]. Проведенный нами аналогичный поиск в PubMed в июне 2020 г. показал, что понятие PRO упоминается более чем в 79 тысячах публикаций, тогда как КЖ – в 395 тысячах работ.

PRO оценивают при помощи опросников, заполняемых пациентами. Опросники позволяют получить важную дополнительную информацию о положительных моментах и недостатках применяемой терапии, включающих субъективную симптоматику и функциональный статус пациентов. Анализ исходов с точки зрения пациента дает возможность учитывать мнение пациента при выборе конечных точек клинического исследования с оценкой положительных сторон и негативных моментов того или иного вмешательства.

### **Опросники, предназначенные для оценки КЖ пациентов с хронической болезнью почек (ХБП)**

Среди инструментов для измерения связанного со здоровьем КЖ выделяют общие опросники, пригодные для оценки КЖ больных с различными заболеваниями и здоровых лиц, и специальные – предназначенные для конкретного заболевания, для группы болезней или определенного вида лечения.

В числе наиболее распространенных общих опросников – SF-36 Health Survey [9], включающий 36 вопросов, на основании ответов на которые рассчитываются оценки восьми шкал. Опросник включает следующие шкалы: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование (характеризует ограничивающее влияние физического состояния на повседневную деятельность), интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность, общее состояние здоровья, общая активность/энергичность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование (характеризует ограничивающее влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность) и психическое здоровье. Оценка каждой шкалы производится в баллах от 0 до 100: чем выше балл, тем лучше КЖ. На основе шкальных оценок рассчитывают два интегральных показателя КЖ: PCS (Physical Component Summary) – суммарный показатель физического здоровья и MCS (Mental Component Summary) – суммарный показатель психического здоровья [10]. Показатели методики SF-36 условно подразделяют на две группы: физическая составляющая КЖ и психосоциальная составляющая КЖ. Физическая – включает оценки шкал физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли, общего состояния здоровья и суммарный показатель физического здоровья PCS. Психосоциальная составляющая включает показатели общей активности/энергичности, социального функционирования, психического здоровья, ролевого эмоционального функционирования и суммарный показатель психического здоровья MCS. Еще один общий опросник для измерения КЖ – ВОЗКЖ-100 (WHOQOL-100), разработанный Всемирной организацией здравоохранения для оценки КЖ людей вне зависимости от социального, культурного, демографического и политического контекста [11]. Полная версия включает 100 вопросов. Сокращенный вариант (WHOQOL-BREF) состоит из 26 вопросов. Он позволяет получить оценку КЖ респондента в целом и частные оценки удовлетворенности жизнью по отдельным сферам:

физическому и психологическому здоровью, социальным отношениям, окружающей среде. В этом опроснике более высокие показатели также свидетельствуют о лучшем КЖ. Таким образом, общие опросники для измерения КЖ как одного из вариантов исходов с точки зрения пациента позволяют сравнивать больных различной нозологической принадлежности между собой и со здоровой популяцией. Однако они недостаточно чувствительны к изменениям КЖ в процессе заболевания и лечения. У общих опросников могут быть выражены так называемые «эффекты пола» (когда оценки большинства респондентов приближены к минимальным) и «эффекты потолка» (большинство респондентов имеют максимальные или приближенные к ним оценки по шкале). Примером эффекта пола является ситуация, когда при возможном диапазоне колебаний оценок по шкале от 0 до 100 баллов 90% выборки имеет показатели по этой шкале от 0 до 10. Выраженный эффект потолка будет иметь место, если показатели по этой шкале у большинства респондентов будут находиться в диапазоне от 90 до 100. Итак, общие опросники обладают недостаточной дифференцирующей способностью.

Специальные опросники, как правило, более точны при определении специфического влияния конкретного заболевания на повседневную деятельность, при оценке динамики состояния больного на фоне терапии, в меньшей степени подвержены эффектам пола и потолка. Поэтому наиболее полезными для практического применения принято считать такие инструменты для измерения КЖ, которые включают и общие, и специфические для конкретного заболевания или вида лечения параметры. Такой опросник для всесторонней оценки КЖ больных, получающих диализную терапию, был создан R. Nays и соавт. [12, 13]. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), версия 1.3 включает 36 вопросов из SF-36 (общие вопросы для измерения КЖ независимо от вида заболевания), 43 вопроса, отражающие специфику диализной терапии, и один вопрос, позволяющий дать оценку состояния здоровья в целом. Русскоязычная версия методики разработана в НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова [14–16]. Опросник состоит из восьми шкал, предназначенных для диализных пациентов («симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «бремя заболевания почек», «трудовой статус», «когнитивные функции», «качество социального взаимодействия», «сексуальные функции», «сон»), трех дополнительных

шкал («социальная поддержка», «поддержка со стороны диализного персонала», «удовлетворенность качеством медицинской помощи»), шкалы «самооценки состояния здоровья в целом» и восьми шкал опросника SF-36. Шкала «симптомы/проблемы» позволяет оценить жалобы больного, связанные с заболеванием почек и лечением диализом, включая мышечные боли, боли в груди, спине, суставах, головные боли, судороги во время диализа, кожный зуд, одышку, тошноту, отсутствие аппетита, жажду, онемение кистей или стоп, проблемы с сосудистым доступом. Шкала «влияние заболевания почек на повседневную деятельность» дает возможность проанализировать, насколько беспокоят больного ограничения в потреблении жидкости, необходимость соблюдать диету, влияние болезни на внешность, зависимость от медперсонала, ограничение возможности путешествовать. Шкала «бремя заболевания почек» характеризует степень, в которой заболевание почек мешает жить полноценной жизнью, и уровень стресса, причиняемого заболеванием и лечением. При оценке трудового статуса учитывается, работал ли пациент в течение последних четырех недель, и позволяет ли, с точки зрения больного, состояние его здоровья работать. Специально для опросника KDQOL-SF разработаны вопросы шкалы «поддержки со стороны диализного персонала». Удовлетворенность пациента качеством медицинской помощи оценивалась при помощи вопроса, заимствованного из опросника, разработанного I.D. Coulter и соавт. [17]. «Сырые» оценки по каждой шкале переводятся в стандартные, так что оценка каждой сферы жизни производится в баллах от 0 до 100: чем выше балл, тем лучше КЖ. В дальнейшем была продемонстрирована возможность применения этого опросника для измерения КЖ реципиентов почечного трансплантата [18] и пациентов с ХБП на додиализном этапе лечения [19, 20].

На базе KDQOL-SF была разработана краткая версия – KDQOL-36 [21]. Она включает 12 вопросов общего опросника SF-12 (краткой версии SF-36), на основе которых рассчитываются суммарные показатели PCS-12 и MCS-12. Еще 24 вопроса, заимствованные из KDQOL-SF, отражают специфику заместительной почечной терапии (ЗПТ). На основании ответов на эти вопросы формируются оценки трех шкал: «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «бремя заболевания почек». Показатели шкал варьируют в диапазоне от 0 до 100: более высокие баллы указывают на лучшее КЖ.

A.W. Wu и соавт. создали пациент-центрированный опросник для больных, получающих диализную терапию, – CHOICE Health Experience Questionnaire [22]. Психодиагностическая методика состоит из 83 вопросов, охватывающих 21 сферу жизни. Исследователи заимствовали вопросы из опросника SF-36, характеризующие общие для больных с различной патологией аспекты КЖ (удовлетворенность физическим и психическим здоровьем, жизненным тонусом, степень выраженности ограничений в повседневной деятельности из-за физического или эмоционального состояния, интенсивность боли). Дополнительно в опросник была включена информация еще о восьми областях (когнитивное функционирование, сексуальное функционирование, сон, работа, развлечения, путешествия, материальное положение и интегральный показатель КЖ). Кроме того, были разработаны вопросы для оценки тех сфер жизни, которые в наибольшей степени страдают у диализных больных. Эти вопросы касались строгой диеты, ограничений свободы передвижения, изменения внешности, функционирования артерио-венозной фистулы или перитонеального катетера, а также физиологических симптомов. Возможный диапазон колебания оценок шкал – от 0 до 100: чем выше показатель, тем лучше КЖ.

Dialysis Symptom Index предназначен для оценки физического и эмоционального бремени болезни почек и диализной терапии [23]. Он позволяет оценить степень выраженности 30 симптомов по пятибалльной шкале. Суммарная оценка может находиться в диапазоне от 0 до 150: чем выше балл, тем более выражена симптоматика.

Разработанный G.H. Franke и соавт. End-Stage Renal Disease Symptom Checklist – Transplantation Module (ESRD-SCL(R)) предназначен для оценки КЖ пациентов после успешной трансплантации почки [24]. Особое внимание в нем уделяется побочным эффектам иммуносупрессивной терапии. Опросник состоит из 43 вопросов, сгруппированных в 6 разделов: ограничение физических возможностей, ухудшение когнитивных функций, сердечно-сосудистая и ренальная дисфункции, побочные эффекты кортикостероидов, усиление роста волос и кровоточивость десен, психологический дистресс, связанный с трансплантацией. Каждый раздел оценивается по пятибалльной шкале. Более высокие оценки свидетельствуют о более низком КЖ.

Предпринимались попытки создания опросников, предназначенных для пациентов с ХБП на додиализном этапе лечения. В качестве примера можно привести опросник, разработанный

R. Agarwal, включающий 137 вопросов и позволяющий оценить физический и ментальный компоненты КЖ [25, 26]. Показатели варьируют от 0 до 100: чем выше балл, тем лучше КЖ.

Подводя итог, следует отметить, что для оценки КЖ больных с ХБП чаще всего используются общий опросник SF-36 и опросники KDQOL-SF и KDQOL-36, включающие специфические для ХБП вопросы. В ряде международных инициатив по разработке стандартизованных мер оценки исходов пациентов с ХБП продемонстрированы достаточно высокие психометрические качества этих инструментов для измерения КЖ [26–28].

#### **Качество жизни больных на додиализных стадиях ХБП**

КЖ пациентов с ХБП – предмет немалого числа исследований, причем в центре внимания большинства авторов – больные, получающие диализную терапию. Показано, что КЖ диализных пациентов значительно снижено по сравнению с общей популяцией, особенно по показателям физической активности, влияния физического состояния на выполнение повседневной деятельности, общего состояния здоровья [16, 29–31]. Оценки физической составляющей КЖ являются независимыми предикторами риска смерти и госпитализаций у этих больных, их предиктивная сила сопоставима с таковой в отношении показателей общесоматического статуса [32, 33].

Гораздо меньшее число исследований посвящено изучению КЖ пациентов с ХБП, находящихся на этапе консервативного лечения. Мнения авторов относительно связи КЖ больных с ухудшением функционального состояния почек не вполне однозначны.

В подавляющем большинстве работ получены данные о снижении показателей физической составляющей КЖ на поздних стадиях ХБП [34–38]. Так, например, по данным исследования S.K. Mujais и соавт., проведенного с использованием опросника KDQOL-SF, прогрессирование ХБП от 3-й к 5-й стадии было ассоциировано с ухудшением суммарного показателя физического здоровья PCS, а также оценок шкал физического функционирования, влияния физического состояния на повседневную деятельность, общего здоровья [35]. В. Stengel и соавт. указывают на снижение показателя PCS опросника KDQOL-36 при переходе от 3-й к 4-й стадии ХБП [37]. В исследовании KLoSHA (Korean Longitudinal Study on Health and Aging) на материале больных пожилого возраста (старше 65 лет) показано, что объединенная выборка больных с ХБП 3б, 4-й и 5-й стадиями отличалась в худшую

сторону от пациентов с ХБП 3а стадией по шкалам физического функционирования, влияния физического состояния на повседневную деятельность, боли и суммарному показателю физического здоровья PCS опросника SF-36 [34]. И только в работе R.L. Perlman и соавт., одном из первых исследований, посвященных изучению КЖ на додиализных стадиях ХБП, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не была ассоциирована с показателями физической компоненты КЖ у пациентов с 3-й–5-й стадиями ХБП [39].

В отношении показателей психосоциальной составляющей КЖ исследователи не столь единодушны. Представлены данные о снижении этих показателей на поздних стадиях ХБП [35, 37]. Результаты большинства работ свидетельствуют об отсутствии существенной негативной динамики оценок психосоциальной компоненты КЖ в процессе прогрессирования ХБП [34, 38–41]. В исследовании KLoSHA суммарный показатель психического здоровья MCS не был ассоциирован с СКФ после проведения коррекции на ряд социально-демографических и клинических показателей [34]. А в исследовании AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), включавшем больных с гипертензией и СКФ от 20 до 65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, показатель MCS опросника SF-36 был даже выше, чем в общей популяции США: 51,3±10,2 против 50,0±10,0,  $p<0,001$  [40]. Относительная сохранность параметров психосоциальной компоненты КЖ, вероятно, связана с тем, что в ее формирование наибольший вклад вносят характеристики эмоционального состояния и личности, а не клинические факторы, характеризующие тяжесть соматического состояния пациента (включая СКФ) [42, 43]. Механизмы психической адаптации, использование конструктивных копинг-стратегий позволяют противостоять стрессогенному влиянию болезни и лечения и помогают поддерживать психосоциальные показатели на более высоком, чем параметры физического здоровья, уровне [43, 44].

Вопрос состоит не только в том, какие именно показатели КЖ снижаются на додиализных стадиях ХБП. Для своевременного принятия клинических решений весьма важна информация, в какой момент начинается ухудшение КЖ по сравнению со здоровыми лицами и когда происходит наиболее резкое его падение.

Малое число работ, посвященных ранним стадиям ХБП, не позволяет сделать однозначные выводы в отношении того уровня СКФ, при котором начинается снижение КЖ. Результаты исследования AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and

Lifestyle study) свидетельствуют о том, что даже наиболее мягкая форма ХБП отрицательно сказывается на показателе PCS опросника SF-36 [38, 45]: среднее значение этого показателя при ХБП 1-й стадии составило 47,0±10,0 против 50,0±10,0 в общей популяции ( $p<0,05$ ). В другой работе не были установлены статистически значимые различия по большинству показателей SF-36 (включая PCS) между группами больных с СКФ≥90, 75–89, 60–74, 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [34]. Снижение PCS и ряда парциальных показателей физической составляющей КЖ произошло лишь при падении СКФ до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Таким образом, по данным большинства исследователей, у пациентов додиализных стадий ХБП в наибольшей степени страдает физическая компонента КЖ. В ряде работ показано, что СКФ является значимым независимым предиктором суммарного показателя физического здоровья PCS у этих больных [34, 36]. Для клиницистов, работающих с этими пациентами, существенное значение имеет информация, какой уровень СКФ является той разделительной линией, с которой начинается резкий спад PCS и других параметров физической составляющей КЖ. В вышеупомянутом исследовании KLoSHA таким значением было 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В двух работах рубеж проходил по уровню в 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [41, 46]. Так, например, в исследовании AusDiab снижение PCS в течение 5 лет было более выраженным у больных с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами с СКФ ≥60 (снижение на 2,7 балла против 0,8 соответственно,  $p<0,001$ ) [46]. Еще в одной работе сравнивались группы пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ≥30 [37]. В указанных работах не представлено обоснование, почему именно данное значение (30, 45 или 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) использовалось при разделении пациентов на две группы и дальнейшем сравнении этих групп. По всей вероятности, решение принималось исходя из условий проведения исследования (объема выборки, стадий ХБП, включенных в исследование).

Вышеперечисленные исследования проводились с использованием SF-36 либо опросников, в которых SF-36 или его краткая версия SF-12 сочетаются со специальными шкалами КЖ, – KDQOL-SF, KDQOL-36. Эти психодиагностические методики чаще всего применяются при измерении КЖ пациентов с ХБП. Из специфических для ХБП шкал КЖ исследователи отмечают, прежде всего, негативные изменения по шкале «симптомы/проблемы», позволяющей оценить степень выраженности жалоб больного, шкале «влияние заболевания почек на

повседневную деятельность», характеризующей различные ограничения в связи с болезнью и лечением, и шкале «бремя заболевания почек», оценивающей психотравмирующее влияние болезни [35, 37, 47]. В качестве примера применения другого опросника (WHOQOL-BREF) можно привести исследование Y.C. Tsai и соавт., в котором отмечено существенное снижение удовлетворенности жизнью в процессе прогрессирования ХБП по двум из четырех шкал опросника: физическому здоровью и взаимодействию с окружающей средой [48].

Неоднозначность результатов исследований соотношения КЖ больных с ухудшением функционального состояния почек на додиализных стадиях ХБП, вероятно, связана с применением различных опросников для оценки КЖ, различиями в методологических подходах и качестве исследований (включая дизайн исследования, объемы выборок больных, методы статистической обработки данных). Например, одни исследователи рассматривали СКФ как непрерывную переменную, другие – проводили сравнение групп с СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $\geq 60$  или  $<45$  и  $\geq 45$  и т.д. и использовали эти дихотомизированные переменные при проведении методов многомерного анализа. Аналогично, показатели КЖ в большинстве работ включались в анализ как непрерывные переменные. Но в некоторых исследованиях анализировали их градации (низкое КЖ, среднее, высокое). Все эти работы, с точки зрения дизайна, представляли собой одномоментные или проспективные наблюдательные исследования либо были фрагментами больших популяционных проспективных когортных исследований.

#### **Сравнительные исследования КЖ больных с 5-й стадией ХБП на консервативном лечении и на диализе**

Представляют интерес сравнительные исследования КЖ больных с 5-й стадией ХБП, выбравших в качестве метода оказания медицинской помощи консервативную терапию, и пациентов, получающих диализное лечение. Такие работы немногочисленны, в них применялся проспективный когортный либо одномоментный дизайн, выборки больных, как правило, не превышали 400 человек.

В многоцентровое исследование пожилых больных GOLD (Geriatric assessment in OLder patients starting Dialysis) были включены пациенты, только начинавшие диализную терапию (n=192), и больные с 5-й стадией ХБП, которые предпочли консервативную помощь (n=89) [49]. Диализные пациенты были моложе ( $75 \pm 7$  лет против  $82 \pm 6$  лет,  $p < 0,01$ ). Для оценки КЖ применялся общий

опросник EQ-5D, в котором деление на физическую и психосоциальную составляющие КЖ не производится, а рассчитывается общий индекс КЖ – EQ-5D индекс [50]. При включении в исследование группы не различались по этому показателю КЖ. Через 6 мес терапии индекс EQ-5D в диализной группе остался стабильным, тогда как в группе консервативного лечения ухудшился. Различия между группами по динамике КЖ были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ).

Однако, по результатам большинства исследований, пациенты, получавшие консервативную терапию и диализ, не различались по показателям КЖ. В проспективном наблюдательном исследовании Y.Y. Seow и соавт. изучалась динамика показателей опросника KDQOL-SF в течение двух лет [51]. Из 101 больного с ХБП 5-й стадии, включенного в исследование, 38 впоследствии начали получать диализную терапию. Сравнивали показатели КЖ в группах больных, оставшихся на консервативном лечении и приступивших к диализной терапии. Оценка КЖ проводилась каждые три месяца. Больные на консервативной терапии были старше (медиана возраста составила 78 лет против 71,  $p < 0,001$ ). Группы не различались по исходному значению суммарного показателя физического здоровья PCS. Исходный суммарный показатель психического здоровья MCS был выше в группе консервативного лечения. Авторы указывают на меньшую вариативность показателей КЖ в группе консервативной терапии. В целом, после проведения коррекции на возраст и совокупность клинических показателей различия по динамике показателей PCS и MCS между группами больных оказались незначимыми. По большинству специфических для ХБП шкал опросника достоверных различий также не наблюдалось. Исследователи приходят к выводу о сопоставимости временных траекторий КЖ обеих групп.

Еще в ряде публикаций приводятся данные об отсутствии различий по КЖ между пациентами с 5-й стадией ХБП, находившимися на консервативной терапии и на диализе, и об относительной стабильности КЖ больных, получавших консервативную помощь [52–54]. Особенно это касается ментального компонента КЖ, который в одном из исследований даже улучшался в ходе консервативной терапии [55]. Это обстоятельство связывают с улучшением качества консервативной помощи: использованием мультидисциплинарных бригад специалистов, созданием образовательных программ для больных, совершенствованием паллиативной помощи больным и их семьям [56, 57]. Авторы от-

мечают отсутствие общей терминологии и четкого общепринятого алгоритма ведения больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), не получающих диализ. Выделяют такие понятия, как консервативная помощь, недиализная помощь, консервативное ведение (conservative management), максимальное консервативное ведение (maximal conservative management), паллиативная помощь, поддерживающая помощь и др. [56, 57]. Многообразие терминологии затрудняет сопоставление результатов, полученных различными исследователями. В 2013 году эксперты, принявшие участие в Согласительной конференции KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по поддерживающей помощи, предложили понятие «всесторонняя консервативная помощь» («comprehensive conservative care») [58]. Она базируется на планомерном, целостном, пациент-центрированном подходе к ведению больных с 5-й стадией ХБП и включает «лечебные мероприятия, ставящие своей целью замедлить прогрессирование болезни почек и минимизировать риски побочных эффектов и осложнений, предполагает совместное принятие решений врачом, пациентом, его семьей, активную симптоматическую терапию, подробное информирование пациента о лечении, его перспективах, психологическую поддержку, поддержку со стороны микросоциального окружения, культуральные и духовные аспекты» [58, с. 453].

Таким образом, имеющиеся данные дают основания предположить, что, несмотря на то, что пациенты на консервативном ведении, как правило, старше и отличаются большей коморбидностью по сравнению с диализными пациентами, современные методы консервативной помощи позволяют предотвратить снижение КЖ. Всесторонняя консервативная помощь может быть неплохим методом выбора для пожилых больных с ТПН, тем более, что психосоциальные аспекты КЖ могут даже улучшаться в ходе консервативной терапии [55]. Ранее было показано, что психическая адаптация к тяжелой, неизлечимой болезни у пациентов старших возрастных групп протекает легче, поскольку они воспринимают возрастное ухудшение здоровья как естественный ход событий [42]. Однако следует иметь в виду, что эти выводы являются предварительными. Необходимы более длительные многоцентровые проспективные исследования с включением больших групп больных, в том числе с 4-й стадией ХБП. Целесообразно деление диализных пациентов на подгруппы в зависимости от этапа лечения: подготовка к диализной терапии, адаптация к диализу (первые 3 мес лечения), ста-

бильный диализ и проведение сравнения каждой из этих подгрупп с больными на консервативной терапии. Фрагменты такого дизайна исследований имелись лишь в двух работах [51, 53]. Кроме того, следует проводить сравнение не только с объединенной выборкой диализных пациентов, а отдельно с больными на ГД и на перитонеальном диализе, поскольку эти два типа ЗПТ существенно различаются по специфике лечения и стресс-факторам, характерным для них.

#### **Качество жизни как предиктор прогрессирования ХБП и выживаемости больных**

В двух международных инициативах по разработке стандартизованных мер оценки исходов пациенты с ХБП 4-й–5-й стадий ранжировали различные исходы по степени их значимости [27, 59]. Наиболее существенными для пациентов исходами оказались качество жизни и выживаемость. Они поделили первое место. Пятое место в этом рейтинге заняло функциональное состояние почек.

Между тем, вопрос о взаимосвязи КЖ со скоростью прогрессирования ХБП и с выживаемостью пациентов, находящихся на додиализных стадиях ХБП, изучен недостаточно. В большинстве исследований факторов риска прогрессирования ХБП/смерти показатели КЖ даже не включались в модели в качестве потенциальных предикторов [60–62]. Результаты имеющихся работ не вполне однозначны. В популяционном проспективном когортном исследовании, включавшем жителей одного из регионов Южной Кореи, было показано, что у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оба суммарных показателя опросника SF-36 (PCS и MCS) являлись независимыми предикторами трехлетней выживаемости: с повышением КЖ риск смерти снижался [63]. Однако в подгруппе участников исследования, в состав которой входили пациенты с ХБП ранних стадий и здоровые лица, прогностическая значимость была установлена только в отношении показателя PCS. В работе исследователей из Тайваня снижение показателей шкал физического и психического благополучия опросника WHOQOL-BREF было независимо связано с возрастанием риска наступления ТПН и смерти [48]. Согласно данным вышеупомянутого длительного проспективного исследования AASK, сниженный показатель PCS был ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых событий, прогрессирования ХБП и смерти [64]. Во взаимосвязанных исследованиях CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) и H-CRIC (Hispanic Chronic Renal Insufficiency Cohort), включавших пациентов со 2-й–4-й стадиями ХБП, все пять показателей опросника KDQOL-36

(PCS, MCS, «симптомы/проблемы», «бремя заболевания почек», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность») не были связаны с прогрессированием ХБП [47]. В то же время, четыре из них (за исключением шкалы «бремя заболевания почек») были независимыми предикторами риска смерти. В многоцентровом проспективном исследовании KNOW-CKD (KoreaN Cohort Study for Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease) были представлены пациенты всех стадий ХБП; при этом больные, получавшие диализную терапию, в исследование не включались [65]. Показатель PCS опросника SF-36 был высокозначимым прогностическим фактором прогрессирования ХБП.

Хотя в большинстве работ выборки больных были репрезентативными, результаты совпадают лишь частично. В основе неоднозначности результатов лежат, по всей вероятности, различия в дизайне исследований, возрастном составе участников, в критериях определения прогрессирования ХБП, а также применение различных (хотя и во многом дублирующих друг друга) опросников для оценки КЖ. Напомню, что подавляющее большинство их созданы на базе SF-36 и их результаты сопоставимы. Нельзя исключить и фактор этнических различий.

Подводя итог, следует отметить, что во всех пяти рассмотренных работах суммарный показатель физического здоровья PCS был независимо связан с риском смерти пациентов с ХБП на додиализных стадиях. В трех из четырех публикаций была продемонстрирована прогностическая роль этого показателя КЖ в отношении прогрессирования ХБП. Показатель PCS складывается, главным образом, из оценок шкал физической активности, боли, общего состояния здоровья, выраженности ограничений в повседневной деятельности в связи с физическим состоянием. Этот субъективный показатель физического благополучия является своего рода индикатором тяжести соматического состояния, бремени болезни. Установлена связь PCS с клиническими параметрами [66] и объективными показателями физической активности (скоростью ходьбы, временем, необходимым для перехода в вертикальное положение) [67, 68]. PCS относится к числу потенциально модифицируемых факторов риска прогрессирования ХБП и смерти пациента. Мониторинг этого показателя КЖ может быть дополнительным инструментом для выявления пациентов с неблагоприятным течением болезни, что позволит своевременно проводить с ними превентивные лечебно-диагностические и реабилитационные мероприятия [65]. Вопрос о соотношении

показателей психосоциальной составляющей КЖ и параметров специфических для ХБП шкал с риском прогрессирования ХБП и выживаемостью пациентов, находящихся на додиализных стадиях ХБП, нуждается в дальнейшем изучении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из основных «исходов с точки зрения пациента» (patient-reported outcomes) является КЖ, связанное со здоровьем. В числе наиболее часто используемых для оценки КЖ пациентов с ХБП – опросники SF-36, KDQOL-SF и KDQOL-36. По мере развития и прогрессирования ХБП ухудшаются показатели физической составляющей КЖ и оценки таких специфических для ХБП шкал, как «симптомы/проблемы», «бремя заболевания почек», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Результаты большинства работ свидетельствуют о том, что снижения показателей психосоциальной составляющей КЖ по мере прогрессирования ХБП не наблюдается. «Всесторонняя консервативная помощь» может быть весьма эффективным инструментом для стабилизации состояния пожилых больных с 5-й стадией ХБП, а также пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Учитывая, что суммарный показатель физического здоровья опросника SF-36 является независимым и потенциально модифицируемым предиктором прогрессирования ХБП и риска смерти больных, мониторинг этого показателя КЖ должен стать неотъемлемой частью превентивных клинических мероприятий.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. United States Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. United States Food and Drug Administration, Rockville, MD, 2009. Available from: <https://www.fda.gov/media/77832/download>
2. Halyard MY. The use of real-time patient-reported outcomes and quality-of-life data in oncology clinical practice. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011;11(5):561-570. doi: 10.1586/erp.11.62
3. Bottomley A, Pe M, Sloan J et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol* 2016;17(11):e510-e514. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30510-1
4. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: a new era in clinical research. *Perspect Clin Res* 2011;2(4):137-144. doi: 10.4103/2229-3485.86879
5. Schick-Makaroff K, Thummapol O, Thompson S et al. Strategies for incorporating patient-reported outcomes in the care of people with chronic kidney disease (PRO kidney): a protocol for a realist synthesis. *Syst Rev* 2019;8(1):20. doi: 10.1186/s13643-018-0911-6
6. Salek S, Ionova T, Oliva E et al. Patients' needs in hematology: whose perspectives? *Haematologica* 2013;98(6):828-830. doi: 10.3324/haematol.2013.090399
7. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW et al. ISOQOL recommends

minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res* 2013;22(8):1889-1905. doi: 10.1007/s11136-012-0344-y

8. Burke L. History of patient-reported outcome measurement at FDA: My perspective. *Patient Reported Outcomes (PRO) Newsletter* 2014;5:2:6

9. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, MA, 1993; 316 p

10. Ware JE, Kosinski M. *The SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1*, 2nd ed. Quality-Metric Incorporated, Lincoln, RI, 2001; 238 p

11. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA; WHOQOL group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004;13(2):299-310. doi:10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00

12. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL et al. Development of the kidney disease quality of life instrument. *Qual Life Res* 1994;3(5):329-338

13. Hays RD, Kallich J, Mapes DL et al. *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: A Manual for use and scoring*. RAND, Santa Monica, CA., 1997; 43 p

14. Васильева ИА. Российская версия опросника Kidney Disease and Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. *Нефрология* 2007;11(1): 64-70. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70

Vasilieva IA. Russian version of the questionnaire the Kidney Disease and Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) a valuable diagnostic instrument for assessing quality of life of dialysis patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007;11(1):64-70. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70

15. Vasilieva IA. Validation of the Russian version of the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) Instrument. *Patient Reported Outcomes (PRO) Newsletter* 2006;36:14-15

16. Васильева ИА, Смирнов АВ. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SF™. *Нефрология* 2017;21(4):55-60. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60

Vasilieva IA, Smirnov AV. Evaluation of quality of life in hemodialysis patients using the KDQOL-SF™ questionnaire. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):55-60. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60

17. Coulter ID, Danielson C. The Chiropractic Satisfaction Questionnaire. *Topics in Clinical Chiropractic* 1994;1(4):40-43

18. Barotfi S, Molnar MZ, Almasi C et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form questionnaire in kidney transplant patients. *J Psychosom Res* 2006;60(5):495-504. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.09.009

19. Abd ElHafeez S, Sallam SA, Gad ZM et al. Cultural adaptation and validation of the "Kidney Disease and Quality of Life-Short Form (KDQOL-SF™) version 1.3" questionnaire in Egypt. *BMC Nephrol* 2012;13:170. doi: 10.1186/1471-2369-13-170

20. Cheung YB, Seow YY, Qu LM, Yee ACP. Measurement properties of the Chinese version of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form (KDQOL-SF™) in end-stage renal disease patients with poor prognosis in Singapore. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(6):923-932. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.12.282

21. Ricardo AC, Hacker E, Lora CM et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 (KDQOL-36™) US Spanish and English versions in a cohort of Hispanics with chronic kidney disease. *Ethn Dis* 2013;23(2):202-209

22. Wu AW, Fink NE, Cagney KA et al. Developing a health-related quality-of-life measure for end-stage renal disease: The CHOICE Health Experience Questionnaire. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):11-21. doi: 10.1053/ajkd.2001.20631

23. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM et al. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: the Dialysis Symptom Index. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(3):226-240. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.07.00

24. Franke GH, Reimer J, Kohnle M et al. Quality of life in end-stage renal disease patients after successful kidney transplantation:

development of the ESRD symptom checklist – transplantation module. *Nephron* 1999;83(1):31-39. doi: 10.1159/000045470

25. Agarwal R. Developing a self-administered CKD symptom assessment instrument. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(1):160-166. doi: 10.1093/ndt/gfp426

26. Aiyegbusi OL, Kyte D, Cockwell P et al. Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) used in adult patients with chronic kidney disease: a systematic review. *PLoS One* 2017;12(6):e0179733. doi: 10.1371/journal.pone.0179733

27. Verberne WR, Das-Gupta Z, Allegretti AS et al. Development of an international standard set of value-based outcome measures for patients with chronic kidney disease: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) CKD Working Group. *Am J Kidney Dis* 2019;73(3):372-384. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.10.007

28. Breckenridge K, Bekker HL, Gibbons E et al. How to routinely collect data on patient-reported outcome and experience measures in renal registries in Europe: an expert consensus meeting. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(10):1605-1614. doi: 10.1093/ndt/gfv209

29. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003;64(5):1903-1910. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00289.x

30. van Loon I, Hamaker ME, Boereboom FTJ et al. A closer look at the trajectory of physical functioning in chronic hemodialysis. *Age Ageing* 2017;46(4):594-599. doi: 10.1093/ageing/afx006

31. Tsuji-Hayashi Y, Sizer Fitts S, Takai I et al. Health-related quality of life among dialysis patients in Seattle and Aichi. *Am J Kidney Dis* 2001;37(5):987-996. doi: 10.1016/s0272-6386(05)80015-0

32. Добронравов ВА, Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ. Физическое функционирование как предиктор отдаленной общей выживаемости больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2015;19(1):54-60

Dobronravov VA, Vasilieva IA, Babarykina EV. Physical functioning as a predictor of long-term overall survival in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):54-60. (In Russ.)

33. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003;64(1):339-349. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00072.x

34. Chin HJ, Song YR, Lee JJ et al. Moderately decreased renal function negatively affects the health-related quality of life among the elderly Korean population: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(9):2810-2817. doi: 10.1093/ndt/gfn132

35. Mujais SK, Story K, Brouillette J et al. Health-related quality of life in CKD patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(8):1293-1301. doi: 10.2215/CJN.05541008

36. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C et al. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:71. doi: 10.1186/1477-7525-10-71

37. Stengel B, Metzger M, Combe C et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: the French CKD-REIN cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(2):277-286. doi: 10.1093/ndt/gfy058

38. Wyld MLR, Morton RL, Clayton P et al. The impact of progressive chronic kidney disease on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. *Qual Life Res* 2019;28(8):2081-2090. doi: 10.1007/s11136-019-02173-1

39. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L et al. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):658-666. doi: 10.1053/ajkd.2004.12.021

40. Kusek JW, Greene P, Wang SR et al. Cross-sectional study of health-related quality of life in African Americans with chronic renal insufficiency: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. *Am J Kidney Dis* 2002;39(3):513-524. doi: 10.1053/ajkd.2002.31401

41. Chow FY, Briganti EM, Kerr PG et al. Health-related quality of life in Australian adults with renal insufficiency: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):596-604. doi: 10.1053/ajkd.2003.50121

42. Васильева ИА. Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом. *Изв Рос гос пед ун-та им АИ Герцена* 2008;(57):75-86  
Vasil'eva. Life quality peculiarities among patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities & Sciences* 2008;(57):75-86 (In Russ.)
43. Poppe C, Crombez G, Hanouille I et al. Improving quality of life in patients with chronic kidney disease: influence of acceptance and personality. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):116-121. doi: 10.1093/ndt/gfs151
44. Gemmell LA, Terhorst L, Jhamb M et al. Gender and racial differences in stress, coping, and health-related quality of life in chronic kidney disease. *J Pain Symptom Manage* 2016;52(6):806-812. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.029
45. Wyld MLR, Morton RL, Aouad L. The impact of comorbid chronic kidney disease and diabetes on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;gfaa031. doi: 10.1093/ndt/gfaa031
46. Wong MG, Ninomiya T, Liyanage T et al. Physical component quality of life reflects the impact of time and moderate chronic kidney disease, unlike SF-6D utility and mental component SF-36 quality of life: an AusDiab analysis. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(6):605-614. doi: 10.1111/nep.13445
47. Porter AC, Lash JP, Xie D et al. CRIC Study Investigators. Predictors and outcomes of health-related quality of life in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(7):1154-1162. doi: 10.2215/CJN.09990915
48. Tsai YC, Hung CC, Hwang SJ et al. Quality of life predicts risks of end-stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1621-1626. doi: 10.1093/ndt/gfp671
49. van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ et al. Quality of life after the initiation of dialysis or maximal conservative management in elderly patients: a longitudinal analysis of the Geriatric assessment in OLder patients starting Dialysis (GOLD) study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):108. doi: 10.1186/s12882-019-1268-3
50. EQ-5D-3L User Guide. Version 2.1. Available at: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>
51. Seow YF, Cheung YB, Qu LM, Yee AC. Trajectory of quality of life for poor prognosis stage 5D chronic kidney disease with and without dialysis. *Am J Nephrol* 2013;37(3):231-238. doi: 10.1159/000347220
52. De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C et al. Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1313-1317. doi: 10.1093/ndt/gfm772
53. Yong DS, Kwok AO, Wong DM et al. Symptom burden and quality of life in end-stage renal disease: a study of 179 patients on dialysis and palliative care. *Palliat Med* 2009;23(2):111-119. doi: 10.1177/0269216308101099
54. Brown MA, Collett GK, Josland EA et al. CKD in elderly patients managed without dialysis: survival, symptoms, and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(2):260-268. doi: 10.2215/CJN.03330414
55. Da Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H et al. Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(12):2002-2009. doi: 10.2215/CJN.01130112
56. Murtagh FE, Burns A, Moranne O et al. Supportive care: comprehensive conservative care in end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(10):1909-1914. doi: 10.2215/CJN.04840516
57. Song MK. Quality of life of patients with advanced chronic kidney disease receiving conservative care without dialysis. *Semin Dial* 2016;29(2):165-169. doi: 10.1111/sdi.12472
58. Davison SN, Levin A, Moss AH et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015;88(3):447-459. doi: 10.1038/ki.2015.110
59. Evangelidis N, Tong A, Manns B et al. Standardized Outcomes in Nephrology-Hemodialysis (SONG-HD) Initiative. Developing a set of core outcomes for trials in hemodialysis: an International Delphi Survey. *Am J Kidney Dis* 2017;70(4):464-475. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.029
60. Schell JO, Da Silva-Gane M, Germain MJ. Recent insights into life expectancy with and without dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(2):185-192. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835ddb69
61. Lerner B, Desrochers S, Tangri N. Risk prediction models in CKD. *Semin Nephrol* 2017;37(2):144-150. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.12.004
62. Kim KM, Oh HJ, Choi HY et al. Impact of chronic kidney disease on mortality: a nationwide cohort study. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):382-390. doi: 10.23876/j.krcp.18.0128
63. Han SS, Kim KW, Na KY. Quality of life and mortality from a nephrologist's view: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2009;10:39. doi: 10.1186/1471-2369-10-39
64. Porter A, Fischer MJ, Wang X et al. AASK Study Group. Quality of life and outcomes in African Americans with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(8):1849-1855. doi: 10.1681/ASN.2013080835
65. Oh TR, Choi HS, Kim CS et al. Association between health related quality of life and progression of chronic kidney disease. *Sci Rep* 2019;9(1):19595. doi: 10.1038/s41598-019-56102-w
66. Broers NJ, Usvyat LA, Kooman JP et al. Quality of life in dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephron* 2015;130(2):105-112. doi: 10.1159/000430814
67. Painter P, Carlson L, Carey S et al. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis* 2000;36(3):600-608. doi: 10.1053/ajkd.2000.16200
68. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008;21(4):550-559

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

#### Сведения об авторах:

Васильева Ирина Андреевна, д-р психол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности, старший научный сотрудник. Тел.: +7(812)338-69-34; e-mail: ira707@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9039-6613

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

#### About the authors:

Irina A. Vasilieva, PhD, DSc  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, Senior Researcher. Phone: +7(812)338-69-34; e-mail: ira707@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9039-6613

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Deputy Director for research; Department of Propeudetics of Internal Diseases with the clinic, Professor. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Поступила в редакцию: 07.08.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 07.08.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, М.С. Храброва, 2020  
УДК 616.61-02 : 616.153.962.4]-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27

А.В. Смирнов<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>, М.С. Храброва<sup>2\*</sup>

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ РЕНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ И ЦЕЛЬ.** Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой отдельную гетерогенную нозологическую группу, при которой поражение почек обусловлено моноклональным иммуноглобулином (ИГ), продуцируемым «небольшим» клоном В-клеточной линии дифференцировки. Анализ отдаленного почечного прогноза при различных клинико-морфологических формах заболевания и разной степени гематологического ответа (ГО) в российской популяции больных стал целью настоящего исследования. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровое проспективное исследование за период 01.01.2011–01.03.2020 гг. были отобраны пациенты, удовлетворяющие критериям МГРЗ: морфологически верифицированное поражение почек моноклональным ИГ, содержание aberrантного клона в костном мозге и/или уровень продуцируемого им парапротеина сыворотки/мочи, не удовлетворяющие онкогематологическим критериям для начала терапии. Проанализированы морфологический спектр МГРЗ, виды терапии, гематологический и почечный ответы. ГО оценивали в зависимости от типа моноклонального ИГ согласно принятым критериям. Наличием почечного ответа (ПО) считали снижение суточной протеинурии >30 % от исходного уровня или менее 0,5 г при отсутствии снижения рСКФ > 25 % на момент конца наблюдения. Прогрессирование дисфункции почек документировали при снижении рСКФ >25 % от исходного значения. Регистрировали почечный исход (начало заместительной почечной терапии или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент конца наблюдения) и наступление летального исхода. Почечную выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера. Медиана периода наблюдения составила 18 (4; 38) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота МГРЗ составила 4,9 % (n=102) от всех выполненных нефробиопсий (n=2042), большинство случаев составили пациенты с AL-амилоидозом (AL, n=73; 71,6 %). Среди случаев неамилоидного варианта МГРЗ (дрМГРЗ, n=29, 28,4 %) наиболее частыми типами поражения почек были болезнь отложения легких цепей (27,6 %) и пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных ИГ (27,6 %). Большинство пациентов (80,4 %) получили клон-ориентированное лечение, в 13 случаях была выполнена аутологичная трансплантация костного мозга. ГО достигнут у 74 % и 80 % получивших терапию больных с AL и дрМГРЗ соответственно. ПО был получен у 42 % пациентов с AL и 62 % пациентов группы дрМГРЗ. Пятилетняя кумулятивная почечная выживаемость достоверно не отличалась между группами и составила 66 % при AL и 44 % при дрМГРЗ (p=0,78). Кумулятивная почечная выживаемость у пациентов, не достигших ГО, составила 42 % и достоверно отличалась от таковой у больных, достигших полного ГО (86 %), p=0,0014. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** МГРЗ представляет собой клинически и морфологически гетерогенную нозологическую группу, которая характеризуется неблагоприятным почечным прогнозом, особенно при отсутствии клон-ориентированного лечения. Терапия МГРЗ должна быть проведена своевременно при участии онкогематолога и нефролога и преследовать целью предотвращение утраты функции почек и увеличение сроков жизни пациента.

**Ключевые слова:** AL-амилоидоз, неамилоидные варианты моноклональной гаммапатии ренального значения, моноклональный иммуноглобулин, почечный ответ, гематологический ответ, клон-ориентированное лечение

А.В. Смирнов<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>, М.С. Храброва<sup>2\*</sup>

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL SPECTRUM AND LONG-TERM OUTCOME IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF RENAL SIGNIFICANCE: ONE CENTER STUDY

<sup>1</sup>Research Institute of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

### Контактная информация:

\*Храброва М.С. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: hhrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

### Corresponding author:

\*M.S. Khrabrova. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: hhrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND AIM.** Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS), heterogeneous nosological entity, is caused by monoclonal immunoglobulin (IG) produced by a "small" B-cell lineage clone. The analysis of long-term renal prognosis in various clinical and morphological types of disease and in different degrees of hematological response (HR) in the Russian patient cohort became the goal of this study. **PATIENTS AND METHODS.** Patients met the criteria of MGRS (morphologically verified monoclonal IG related kidney damage, an aberrant clone in the bone marrow and/or the level of serum/urine paraprotein not met the oncohematological criteria for treatment initiation) were enrolled in this one-center prospective study from 01.01.2011 till 01.03.2020. The morphological spectrum of MGRS, types of therapy, hematological and renal responses (RR) were analyzed. HR was assessed depending on the type of monoclonal IG according to the accepted criteria. The presence of RR was considered as a decrease in daily proteinuria > 30% from the initial level or less than 0.5 g in the absence of a decrease in eGFR > 25% at the time of the end of follow-up. The progression of renal dysfunction was documented with a decrease in eGFR > 25% from baseline. Renal outcome (initiation of renal replacement therapy or eGFR < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> at the end of follow-up) and death were determined. Long-term renal survival was assessed by the Kaplan-Meier method. The median follow-up period was 18 (4; 38) months. **RESULTS.** The incidence of MGRS was 4.9% (n = 102) of all performed kidney biopsies (n = 2042), the majority of cases represented with AL amyloidosis (AL, n = 73; 71.6%). In cases of non-amyloid variant of MGRS (non-AL MGRS, n=29, 28.4%) the most common types of renal injury were light chain deposition disease (27,6%) and proliferative glomerulonephritis with deposition of monoclonal IG (27.6%). The majority of patients (80.4%) was treated with clone-specific agents, autologous bone marrow transplantation was performed in 13 cases. HR was achieved in 74% and 80% of the treated patients with AL and non-AL MGRS, respectively. RR was obtained in 42% of patients with AL and in 62% of patients with non-AL MGRS. The five-year cumulative renal survival did not differ significantly between the groups: 66% in AL and 44% in non-AL MGRS ( $p=0,78$ ). Cumulative renal survival in patients who did not achieve HR was significantly lower (42%) than in cases with complete HR (86%),  $p=0.0014$ . **CONCLUSION.** MGRS is a clinically and morphologically heterogeneous nosological entity characterized by a poor renal prognosis, especially in the absence of clone-specific therapy. Treatment in MGRS should be carried out in a timely manner with the participation of a hematologist and nephrologist in order to prevent loss of kidney function and increase life expectancy.

**Keywords:** AL-amyloidosis, non-amyloid types of monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal immunoglobulin, renal response, hematological response, clone-specific treatment

Для цитирования: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. *Нефрология* 2020;24(6):19-27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27  
For citation: Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Khrabrova M.S. Clinical and morphological spectrum and long-term outcome in monoclonal gammopathy of renal significance: one center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6): 19-27 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27

**ВВЕДЕНИЕ**

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) – относительно новая нозологическая группа, находящаяся на стыке нефрологии и онкогематологии. Термин МГРЗ был введен относительно недавно [1]. Под МГРЗ следует понимать патологическое состояние, обусловленное пролиферацией клона В-клеток или плазматических клеток, не достигающего критериев, необходимых для начала лечения по онкогематологическим показаниям, но продуцирующего нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин (ИГ), что приводит к специфическому повреждению почек с неуклонным прогрессированием ренальной дисфункции и ухудшением прогноза болезни [2]. Механизмы патологического воздействия моноклонального ИГ на почечную паренхиму крайне разнообразны [3–6], что обуславливает гетерогенность как клинических, так и морфологических проявлений. Известно, что поражение почек при моноклональной гаммапатии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в отношении функции почек [7–9], особенно при отсутствии лечения, направленного на эли-

минацию aberrантного клона. Данных по оценке почечного прогноза при различных вариантах МГРЗ, особенно неамилоидных, представлено немного [7, 9]. Целью настоящей работы стал анализ клинических и морфологических особенностей различных вариантов МГРЗ, а также оценка отдаленного почечного прогноза при различных клинико-морфологических формах заболевания и наличии/отсутствии лечения (гематологического ответа). Исследование выполнено на базе клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и является продолжением проспективного исследования, начатого в 2011 году [9].

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

В открытое одноцентровое проспективное исследование, проведенное в клинике НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 01.01.2011 по 01.03.2020 г., были включены пациенты, которые удовлетворяли следующим критериям [10]: 1) парапротеин в сыворотке менее 30 г/л; 2) плазматические клетки/ лимфоплазмциты в костном мозге по данным миелограммы/ гистологического

исследования костного мозга менее 10%; 3) наличие aberrантного клона в костном мозге по данным иммунофенотипирования; 4) отсутствие органных поражений, ассоциированных с клоном; 5) наличие поражения почек, ассоциированных с моноклональным ИГ, верифицированным при морфологическом исследовании.

У пациентов регистрировали такие клинические параметры, как пол, возраст на момент морфологического исследования почечной ткани; креатинин и расчетную СКФ<sub>СКД-ЕРІ</sub> (рСКФ) [11], суточную протеинурию (СП), альбумин в сыворотке на момент биопсии почки и в конце наблюдения. При диагностике МГРЗ и рестадировании определяли следующие показатели: парапротеин в крови и моче методом иммунофиксации с типированием парапротеина, легкие цепи иммуноглобулина (ЛЦ) в сыворотке методом Freelite® и/или иммуноферментным анализом, соотношение ЛЦ kappa/lambda ( $k/\lambda$ ), разницу между вовлеченной ЛЦ и невовлеченной ЛЦ, уровень плазматизации костного мозга по данным миелограммы, процентное содержание aberrантного клона от всех ядродержащих клеток в костном мозге при иммунофенотипировании.

**Морфологическая диагностика** нефробиоптатов включала световую микроскопию, иммуноморфологическое (иммунофлюоресценция и иммуногистохимия) и в некоторых случаях – ультраструктурное исследования нефробиоптата, для чего использовали стандартные методики обработки и окрашивания материала (гематоксилин/эозин, Конго-рот, ШИК-реакция, по Массону, серебрение по Джонсу), применяемые в морфологической лаборатории НИИ нефрологии [12]. Все морфологические исследования и их анализ были выполнены под руководством заведующего лабораторией клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии к.м.н. В.Г. Сиповского.

#### Лечение и исходы

У всех пациентов учитывали факт проведения полихимиотерапии (ПХТ), включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с высокодозной химиотерапией (аутоТГСК/ВДХТ). Гематологический ответ оценивали в зависимости от типа моноклонального ИГ [13]: при AL-амилоидозе и других вариантах МГРЗ, ассоциированных с IgA/IgG  $k/\lambda$ , согласно критериям, предложенным Palladini и соавт. [14]; при МГРЗ, ассоциированном с IgM  $k/\lambda$  – в соответствии с принятыми критериями [15–17].

Почечный ответ оценивали по следующим критериям [18]: 1) наличием ответа считали сни-

жение суточной протеинурии >30% от исходного уровня или менее 0,5 г при отсутствии снижения рСКФ > 25% на момент конца наблюдения; 2) прогрессирование дисфункции документировали при снижении рСКФ >25% от исходного значения; 3) остальные случаи считали отсутствием ответа по протеинурии при стабильной функции почек.

Оценивали достижение почечного исхода – начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на момент конца наблюдения и наступление летального исхода. Медиана периода наблюдения составила 18 (4; 38) мес.

#### Статистический анализ

Данные представлены в виде частот (%), медианы и интерквартильного размаха (М; 25–75%), средней величины и стандартного отклонения ( $m \pm SD$ ). Для сравнения групп в зависимости от типа переменной и характера распределения применяли следующие тесты: t-критерий Стьюдента для парных и непарных сравнений, тест Манна–Уитни, точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$ . Почечную выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Мейера. При этом дату летального исхода, наступившего при функционирующих почках, принимали за конец наблюдения, а такой случай учитывали как цензурированный. Достоверными различия считали при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 102 пациента, соответствующих критериям МГРЗ, что составило 4,9% от числа всех нефробиопсий ( $n=2042$ ), выполненных в клинике НИИ нефрологии за указанный период времени. Большинство случаев (71,6%) МГРЗ были представлены AL-амилоидозом (AL,  $n=73$ ), другие неамилоидные варианты были диагностированы в 29,4% случаев (дрМГРЗ,  $n=29$ ), из них у 9 пациентов поражение почек было опосредовано моноклональным IgM  $k/\lambda$ . Клинические параметры на момент биопсии почки представлены в табл. 1. Тип моноклонального ИГ в исследуемых группах указан в табл. 2. У 6 пациентов группы дрМГРЗ и у 5 пациентов группы AL парапротеин в сыворотке или моче не регистрировали, в том числе при повторных исследованиях. В этих случаях диагноз моноклональной гаммапатии основывался на совокупности данных иммуноморфологического исследования, иммунофенотипирования костного мозга и анализа свободных легких цепей в сыворотке.

По данным морфологического исследования нефробиоптата в группе AL в одном случае на-

Таблица 1 / Table 1

**Клинические параметры у пациентов с моноклональной гаммапатией ренального значения на момент морфологического исследования почечной ткани**  
**Clinical and demographic data in patients with monoclonal gammopathy of renal significance at the time of kidney biopsy**

Показатель	AL, n=73	дрМГРЗ, n=29	p, M-U
Пол, ж/м	46/27	11/18	0,064
Возраст, лет (m±SD)	61±9	57±11	0,037
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M, 25–75 %)	63 (32; 79)	33 (20; 61)	0,057
СП, г/сут (M, 25–75 %)	10 (6; 15)	8,2 (2,4; 12,4)	0,28
Альбумин сыворотки, г/л (M, 25–75 %)	19 (16; 26)	28 (22; 32)	0,002
% плазматических клеток по данным миелограммы (M, 25–75 %)	5 (2,6; 7,7)	2 (1,2; 4,8)	0,005
% aberrантного клона по данным иммунофенотипирования костного мозга (M, 25–75 %)	0,4 (0,8; 0,86)	0,24 (0,1; 0,83)	0,26
Парапротеин сыворотки, г/л (M, 25–75 %)	0,96 (0; 7,57)	0 (0; 5,4)	0,76
Парапротеин мочи, г/л (M, 25–75 %)	0 (0; 0,46)	0 (0; 1,54)	0,76

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения; СП – суточная протеинурия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2 / Table 2

**Тип выявленного при иммунофиксации парапротеина у больных с моноклональной гаммапатией ренального значения**  
**Type of paraprotein detected by immunofixation in patients with monoclonal gammopathy of renal significance**

Тип парапротеина, %	AL (n=68)	дрМГРЗ (n=23)
IgA/k	2,9	4,3
IgA/λ	10,4	–
IgG/k	7,3	13,1
IgG/λ	20,6	4,3
k	13,2	30,4
λ	45,6	13,1
IgM/k	–	21,7
IgM/λ	–	13,1

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения.

блюдали сочетание паттерна мембранопротрофического гломерулонефрита и AL-амилоидоза. Морфологическая структура неамилоидных вариантов МГРЗ представлена на рис. 1. В группе дрМГРЗ в двух случаях регистрировали болезнь отложения легких цепей в сочетании с тромботической микроангиопатией (ТМА).

**Лечение и гематологический ответ**

В качестве лечения большинство пациентов (80,4%) получили клон-ориентированное лечение: при AL-амилоидозе (n=58) и МГРЗ, ассоциированной с IgA/G k/λ (n=15) – бортезомиб-содержащими схемами (рис. 2), а также аутоТГСК/ВДХТ (12,7%). 5 пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ, ассоциированным с IgA/G k/λ, получили терапию глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. В ходе лечения пациенты могли получать последовательно разные схемы ПХТ. Пациенты с IgM-ассоциированной МГРЗ в 8 случаях получили терапию ритуксимаб+преднизолон, в 1 случае в связи с противопоказаниями к назначе-

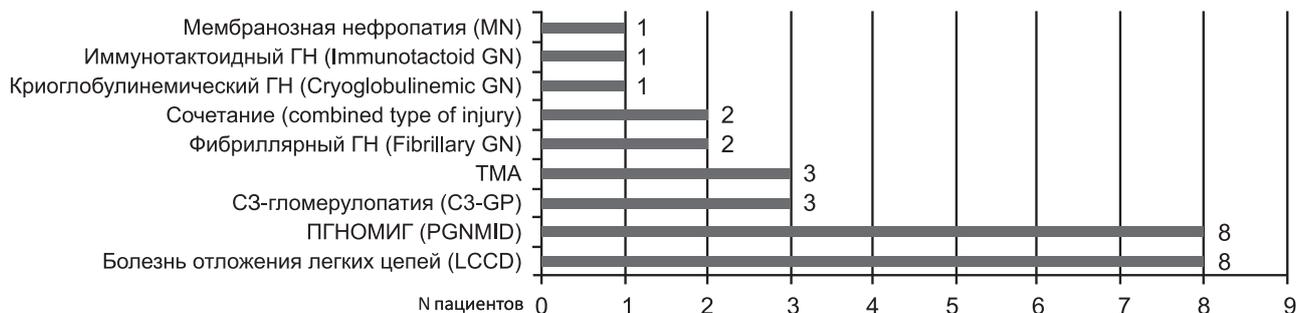


Рисунок 1. Структура поражения почек при неамилоидных вариантах МГРЗ

Figure 1. Spectrum of kidney injury in not amyloid type of monoclonal gammopathy of renal significance

ГН – гломерулонефрит; ПГНОМИГ – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; ТМА – тромботическая микроангиопатия.

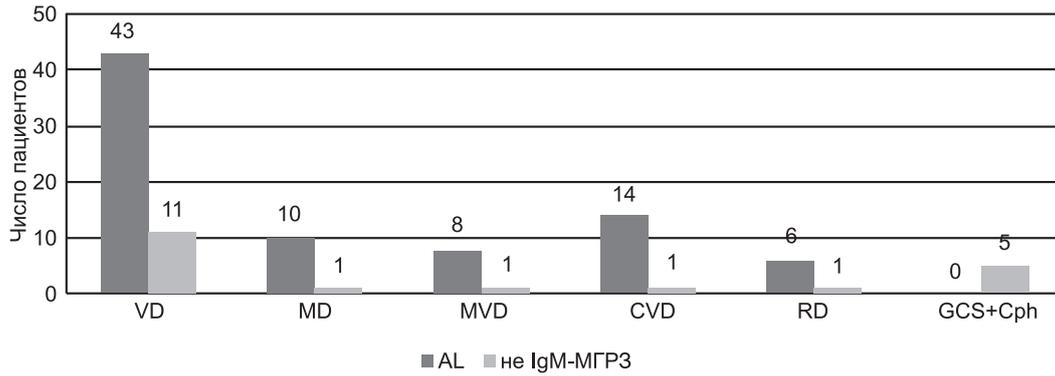


Рисунок 2. Клон-ориентированная терапия в группах AL-амилоидоза и МГРЗ, ассоциированной с IgA/G к/λ

Figure 2. Clone-specific treatment in AL-amyloidosis and MGRS associated with IgA/G k/λ

Примечание. AL – группа AL-амилоидоза; не IgM-MГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения, ассоциированная с IgA/G к/λ; CVD – циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон; GCS – кортикостероиды; Cph – циклофосфамид; MD – мелфалан+дексаметазон; MVD – мелфалан + бортезомиб + дексаметазон; RD – леналидомид + дексаметазон; VD – бортезомиб + дексаметазон.

Таблица 3 / Table 3

**Гематологический ответ у пациентов с моноклональной гаммапатией ренального значения**

**Hematological response in patients with monoclonal gammopathy of renal significance**

Гематологический ответ	AL (n=50), %	дрМГРЗ (n=15), %
Полный ответ	52	53,3
Очень хороший частичный ответ	8	20
Частичный ответ	14	6,7
Отсутствие ответа	20	20
Рецидив после получения ответа	6	0

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения.

Таблица 4 / Table 4

**Почечный ответ у пациентов с моноклональной гаммапатией ренального значения**

**Renal response in patients with monoclonal gammopathy of renal significance**

Почечный ответ	AL (n=50), %	дрМГРЗ (n=21), %
Наличие ответа	42	62
Прогрессирование дисфункции почек	46	23,8
Стабильная протеинурия без ухудшения функции почек	8	14,2

Примечание. AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения

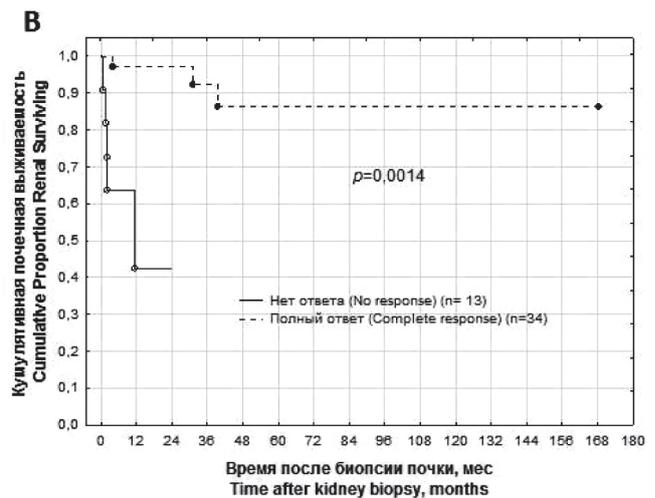
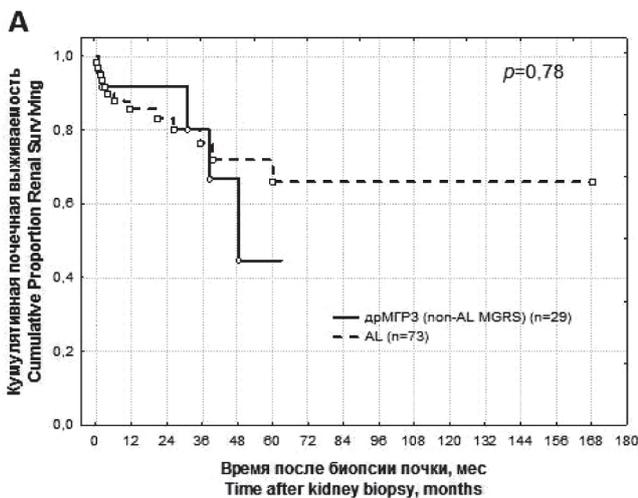


Рисунок 3. А – кумулятивная почечная выживаемость в группах МГРЗ; В – кумулятивная почечная выживаемость у пациентов с МГРЗ, достигших полного гематологического ответа (complete response) и без такового (no response). AL – пациенты с AL-амилоидозом; дрМГРЗ (non-AL MGRS) – пациенты с неамилоидным вариантом моноклональной гаммапатии ренального значения

Figure 3. A – Cumulative renal survival in MGRS groups; B – Cumulative renal survival in MGRS patients with complete hematological response and with no response

нию анти-CD20 моноклонального антитела была проведена терапия бортезомиб+дексаметазон.

У части пациентов оценка гематологического ответа не была проведена по следующим причинам: 1) пациент выбыл из-под наблюдения, не получив лечения ( $n=16$ , 15,7%); 2) пациенту было начато лечение, но он выбыл из-под наблюдения до первого рестадирирования ( $n=15$ , 14,7%). У шести пациентов группы дрМГРЗ оценить ответ было невозможно в связи с отсутствием детектируемого парапротеина в сыворотке и моче на момент постановки диагноза и отсутствием других диагностических возможностей на момент рестадирирования. Данные по гематологическому ответу представлены в табл. 3. Летальный исход был зафиксирован у 7 пациентов в группе AL, включая 4 случая, наступивших до начала лечения, и у 2 пациентов в группе дрМГРЗ.

**Почечный ответ** на момент конца наблюдения регистрировали у всех пациентов, получивших лечение и оставшихся под наблюдением (табл. 4). В семи случаях ЗПТ была начата до первого рестадирирования. Почечный ответ у 5 пациентов группы дрМГРЗ, которые получили терапию глюкокортикостероиды + циклофосфамид, был достигнут только в 2 случаях, у двоих больных сохранялся прежний уровень протеинурии и функции почек, одному пациенту была начата ЗПТ.

При оценке почечной выживаемости различий между изучаемыми группами МГРЗ выявлено не было (рис. 3А). Почечный прогноз у пациентов, достигших полного гематологического ответа, был достоверно лучше, чем при отсутствии такового (см. рис. 3В).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В современном представлении группа нозологий, объединенных термином МГРЗ, не включает такие случаи, когда имеет место критериальный онкогематологический диагноз – множественная миелома или какой-либо вариант лимфопролиферативного заболевания [1, 10]. Тем не менее, МГРЗ не является эксклюзивным вариантом вторичного поражения почек, несмотря на относительную новизну данной нозологической группы в нефрологии и онкогематологии. По представленным здесь данным распространенность обсуждаемой патологии составила почти 5% от числа выполненных морфологических исследований, что соотносится и с результатами других исследований в этой области [8, 19–21]. «Львиную долю» в структуре МГРЗ составил AL-амилоидоз, что также подтверждается другими данными [2, 20].

Диагностика МГРЗ, помимо обязательного выполнения морфологического исследования почечной ткани [2, 10, 22], требует подтверждения моноклональной гаммапатии [10, 23], что и было выполнено в нашем исследовании во всех случаях. Однако, почти у 10% пациентов, несмотря на неоднократные тесты, выявить моноклональный ИГ в сыворотке или моче не удалось, а в остальных случаях уровень парапротеина в сыворотке чаще всего не достигал 10 г/л (см. табл. 1). Отсутствие парапротеина при иммунофиксации белков сыворотки/мочи может быть объяснено его низкой продукцией «небольшим» аберрантным клоном, аккумуляцией части моноклонального ИГ в тканях и соответствующей низкой концентрацией, а также чувствительностью метода [23, 24]. Описания серии случаев МГРЗ в литературе указывают на отсутствие парапротеина в сыворотке/моче у 20–25% обследованных больных [7, 20]. Подобная ситуация не исключает диагноза МГРЗ при наличии других данных в пользу поражения почек моноклональным ИГ, однако, в некоторых случаях вызывает затруднение в оценке гематологического ответа, как у 6 пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ в нашем исследовании.

Результат воздействия моноклонального ИГ на почечную паренхиму в силу реализации различных патологических механизмов может иметь крайне разнообразные морфологические проявления [3–6, 25], что и отражает богатый спектр неамилоидных вариантов МГРЗ в исследуемой нами когорте (см. рис. 1). Наиболее часто встречающимися типами неамилоидного поражения почек в представляемом здесь исследовании стали болезнь отложения легких цепей и пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных ИГ, что совпадает и с данными литературы [7, 20, 21]. В связи с тем, что воздействие моноклонального ИГ на почку может не ограничиваться только одним патологическим механизмом, нередко случаи сочетания двух различных морфологических паттернов [21, 26, 27]. Сочетание болезни отложения легких цепей и тромботической микроангиопатии, выявленное у двух пациентов в нашем исследовании, является довольно редким вариантом течения МГРЗ [27]. Спектр морфологических проявлений, ассоциированных с моноклональным IgM, у немногочисленной группы таких пациентов в нашем исследовании также соотносится с данными, представленными в литературе [28, 29]. Такой морфологический паттерн, как мембранозная нефропатия, ассоциированная с моноклональным ИГ, считается не-

типичной формой при МГРЗ [10]. В то же время описания случаев мембранозной нефропатии, ассоциированной с моноклональным IgM, как у одного пациента в нашей когорте, в литературе представлены [28, 30].

Достаточно изученным и обоснованным является факт неблагоприятного прогноза в отношении почечной функции как при AL-амилоидозе, так и при неамилоидных вариантах МГРЗ [8, 31–33], особенно при отсутствии клон-ориентированного лечения [2, 9, 24, 34–36]. В представляемом исследовании большая часть пациентов получила какой-либо вид терапии, направленный на элиминацию aberrантного клона, включая аутоТГСК/ВДХТ (см. рис. 2). Гематологический ответ был достигнут у большинства пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ, подвергнутых рестадированию, и в большинстве случаев при AL-амилоидозе (табл. 3). В задачи данного исследования не входил подробный анализ качества и количества курсов ПХТ и ее эффективности в плане достижения гематологического эффекта, который, в целом, не отличался от данных, полученных другими авторами у пациентов с МГРЗ [7, 34].

Оценку почечного ответа проводили согласно критериям, предложенным в 2014 году Palladini и соавт. [14]. Существуют и другие подходы к оценке ренального ответа на терапию при МГРЗ [37]. Оба основаны на динамике протеинурии и дисфункции почек, однако, на текущий момент ни один не являются окончательно валидизированным для обсуждаемой категории больных, особенно в при неамилоидном типе поражения почек моноклональным ИГ [38]. Согласно выбранным критериям почечный ответ был достигнут у большинства пациентов в группе неамилоидного варианта МГРЗ, наличие ответа или стабильный уровень протеинурии регистрировали у половины пациентов с AL-амилоидозом (см. табл. 4). Отдаленный почечный прогноз при МГРЗ нельзя назвать благоприятным: 5-летняя кумулятивная почечная выживаемость не отличалась при AL-амилоидозе и других типах МГРЗ и составила лишь 66% и 44%, соответственно (см. рис.3А). В нашем случае неблагоприятный отдаленный почечный прогноз при МГРЗ может быть скорее объяснен поздней диагностикой заболевания, осуществленной на продвинутых стадиях хронической болезни почек, что является нередким у данной категории пациентов, чем неэффективностью лечения. Так, на момент нефробиопсии пациенты с неамилоидным вариантом МГРЗ имели более низкую рСКФ, чем больные в группе AL,

но в большем проценте случаев достигли почечного ответа на фоне клон-ориентированной терапии (см. табл. 1).

Стандартные бортезомиб/мелфалан-содержащие схемы ПХТ не были применены у 5 пациентов с неамилоидным вариантом МГРЗ, ассоциированным с IgA/G k/λ, в связи с отсутствием возможности назначить данные виды лечения этой категории пациентов по причинам, которые подробно обсуждены в Консенсусе гематологов и нефрологов РФ по проблеме МГРЗ [2]. Лечение этих пациентов заключалось в применении доступных нефрологам кортикостероидов и цитостатической терапии циклофосфамидом. Почечный ответ не был достигнут в трех случаях, при этом одному пациенту была начата ЗПТ, что еще раз подтверждает необходимость применения при МГРЗ определенных схем клон-ориентированной терапии [3, 5, 13], которые, вероятно, в скором времени будут расширены в связи с появившимися данными об эффективности таких новых препаратов для лечения множественной миеломы, как даратумумаб и др. [39–42]. Важность проведения клон-ориентированной терапии и достижения гематологического ответа в отношении как почечного прогноза, так и прогноза жизни продемонстрирована и в работах других авторов [7, 34, 40] и подтверждена нами: в случае достижения полного гематологического ответа 5-летняя кумулятивная почечная выживаемость составила более 85% и только 42% при отсутствии ответа (см. рис. 3В). Эти результаты бесспорно указывают на необходимость своевременного начала клон-ориентированного лечения при любой форме МГРЗ, преследующего целью элиминацию aberrантного клона, подавление продукции им моноклонального ИГ и прекращение его повреждающего воздействия на почечную паренхиму, пролонгацию сроков функционирования почек и жизни пациента.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

МГРЗ представляет собой клинически и морфологически гетерогенную нозологическую группу, диагностика и лечение которой должны проводиться на мультидисциплинарной основе. МГРЗ характеризуется неблагоприятным прогнозом в отношении почек, особенно при отсутствии клон-ориентированного лечения, которое должно быть своевременно начато онкогематологом и нефрологом и преследовать целью предотвращение утраты функции почек и увеличение сроков жизни пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
REFERENCES

1. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292-4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
2. Смирнов АВ, Афанасьев БВ, Поддубная ИВ и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология* 2019; 23(6): 9-28. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28
- Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):9-28. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28
3. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478-1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
4. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013;88(11):1284-1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002
5. Jain A, Haynes R, Kothari J et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv* 2019; 3(15): 2409-2423. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914
6. Zuo C, Zhu Y, Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;149: 102926. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102926
7. Khera A, Panitsas F, Djebbari F et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2019;186(5):706-716. doi: 10.1111/bjh.15987
8. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9(2):2344-2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412
9. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология* 2018; 22(6): 38-46. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
- Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018; 22(6):38-46. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
10. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-612
12. Сиповский ВГ, Добронравов ВА, Карунная АВ, Смирнов АВ. Клинико-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. *Нефрология* 2013;17(4):89-94. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94
- Sipovskiy VG, Dobronravov VA, Karunnaya AV, Smirnov AV. Clinical and morphological analysis of changes of peritubular microcirculation vessels of kidney interstitial tissue in patients with IgA-nephropathy (IgAN) with estimation of lectin pathway of complement activation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17(4): 89-94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94
13. Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122(22):3583-90. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
14. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on freelight chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4541-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614
15. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;1-11. doi: 10.1002/ajh.25292
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 4.2014. Non-Hodgkin's lymphomas. Режим доступа (available at): <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>
17. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the Vth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160(2): 171-176. doi: 10.1111/bjh.12102
18. Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124(15):2325-2332. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010
19. Fish R, Pinney J, Jain P et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11):1977-1980. doi: 10.2215/CJN.00650110
20. Yu XJ, Zhang X, Li DY et al. Renal pathologic spectrum and clinical outcome of monoclonal gammopathy of renal significance: A large retrospective case series study from a single institute in China. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25(3):202-211. doi: 10.1111/nep.13633
21. Zakharaeva EV, Makarova TA, Stolyarevich ES, Vorobyeva OA. Monoclonal immunoglobulin-mediated kidney disease: What is beyond amyloidosis in real practice? *Journal of Onco-Nephrology* 2019; 3(3):105-112. doi:10.1177/2399369319870188
22. Menè P, De Alexandris L, Moiola A et al. Monoclonal Gammopathies of Renal Significance: Renal Biopsy and Beyond. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1741. doi: 10.3390/cancers12071741
23. Leung N, Barnidge DR, Hutchison CA. Laboratory testing in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6): 929-937. doi: 10.1515/cclm-2015-0994
24. Gumber R, Cohen JB, Palmer MB et al. A clone-directed approach may improve diagnosis and treatment of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2018;94(1):199-205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
25. Yui JC, Garceau D, Jhaveri KD et al. Monoclonal gammopathy-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol* 2019;94(10): E250-E253. doi: 10.1002/ajh.25569
26. Gnemmi V, Leleu X, Provot F et al. Cast nephropathy and light-chain deposition disease in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):487-491. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.01.030
27. Kanjanabuch T, Bunruang R, Srisawat N et al. The combination of thrombotic microangiopathy and nodular sclerosis in light chain deposition disease. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 Suppl 2:S248-52
28. Vos JM, Gustine J, Rennke HG et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol* 2016;175(4):623-630. doi: 10.1111/bjh.14279
29. Chauvet S, Bridoux F, Ectièrre L et al. Kidney diseases associated with monoclonal immunoglobulin M-secreting B-cell lymphoproliferative disorders: a case series of 35 patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):756-767. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.035
30. Lee B, Smith RS, Tanphaichitr N et al. Waldenström's macroglobulinemia and nephrotic syndrome with membranous nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(6): 473-477. doi: 10.3109/00365599.2011.568954
31. Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3357-3364. doi: 10.3109/10428194.2015
32. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(7):1482-1492

33. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:231-239

34. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016;91(11):1123-1128. doi: 10.1002/ajh.24528

35. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015;88:1135-1143

36. Ziogas DC, Kastritis E, Terpos E et al. Hematologic and renal improvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease after treatment with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2017;58(8):1832-1839. doi: 10.1080/10428194.2016.1267349

37. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M et al. Renal outcomes in patients with AL amyloidosis: Prognostic factors, renal response and the impact of therapy. *Am J Hematol* 2017;92(7):632-639. doi: 10.1002/ajh.24738

38. Zhu Z, Yue C, Sun Y, Li X, Li M. Light-chain amyloidosis with renal involvement: renal outcomes and validation of two renal staging systems in the Chinese population. *Amyloid* 2019;26(4):186-191. doi: 10.1080/13506129.2019.1639149

39. Amaador K, Peeters H, Minnema MC et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med* 2019;77(7): 243-254

40. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;136(1):71-80. doi: 10.1182/blood.2019004460

41. Milani P, Basset M, Curci P et al. Daratumumab in light chain deposition disease: rapid and profound hematologic response preserves kidney function. *Blood Adv* 2020;4(7):1321-1324. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001553

42. Kastritis E, Theodorakakou F, Roussou M et al. Daratumumab-based therapy for patients with monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2020 doi: 10.1111/bjh.17052

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

#### Сведения об авторах:

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, дирек-

тор. Тел.: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Доц. Храброва Мария Сергеевна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

#### About the authors:

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Director. Phone: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Deputy Director for Research. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Associate professor Maria S. Khrabrova, MD, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

Поступила в редакцию: 01.08.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 01.08.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© Е.А. Воробьев, О.В. Галкина, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, Е.Н. Левыкина, А.Г. Кучер, 2020  
УДК 616.127-001 +616.12-008.46-039] -06 : 616.61-036.11 : 616.132.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39

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

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРЕДИКТИВНОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** От 15 до 35% случаев острого коронарного синдрома (ОКС) осложняются развитием острого повреждения почек (ОПП), профилактика и раннее вмешательство в течение которого являются наиболее эффективной стратегией ведения пациентов с ОПП при ОКС. **ЦЕЛЬ:** изучение возможности использования клинических факторов и биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике ОПП при ОКС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включали пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. При исключении ОКС пациентов определяли в группу сравнения, при подтверждении диагноза ОКС – в группу исследования. Забор биоматериала (кровь и моча) проводили при поступлении (Т1), через 1 сут (Т2) и 2 сут после поступления (Т3). Для диагностики ОПП использовали критерии ОПП KDIGO 2012 года. Определяли концентрации sST2, тропонина I, NT-proBNP. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 132 человека, диагноз ОКС подтвержден у 91 человека, развитие ОПП – у 30 (все из группы ОКС). Наиболее значимой для предиктивной диагностики развития ОПП любой стадии были: риск по шкале GRACE > 133 баллов (AUC=0,760, p=0,001), уровень sST2 > 27,2 нг/мл (AUC=0,737, p=0,001), риск по шкале Mehran > 5 (AUC=0,916, p=0,001), модификация шкалы Mehran (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня sST2 > 27,2) увеличивает эффективность в отношении предсказательной способности развития ОПП, Mehran+sST2 > 7 баллов – AUC=0,928, p=0,001. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Использование сочетания клинических данных (параметры гемодинамики, наличие явлений СН, рутинные лабораторные данные, наличие факторов риска ОПП) и определения биомаркеров, в частности уровня sST2, представляется эффективным методом предиктивной диагностики ОПП и требует дальнейших исследований.

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

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

## APPLICATION OF MYOCARDIAL DAMAGE AND HEART FAILURE BIOMARKERS IN PREVENTIVE AND EARLY DIAGNOSIS OF AKI IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Nephrology Research Institute, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** From 15 to 35% of cases of acute coronary syndrome (ACS) are complicated by the development of acute kidney injury (AKI), prevention and early intervention remain the most effective strategy for managing patients with AKI in ACS. **THE AIM:** This study aimed to explore a risk factors and biomarkers for predictive and early diagnostic of AKI in ACS. **PATIENTS AND METHODS.** The study included patients hospitalized with a diagnosis of ACS in Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. In case of exclusion of ACS, patients were determined in the comparison group, in case of confirmation of the diagnosis of ACS – in the study group. Biomaterial (blood) was taken at admission (T1), 1 day after admission (T2) and 2 days after admission (T3). For the diagnosis of AKI, KDIGO 2012 criteria were used. The measured biomarkers at each point were sST2, troponin I, NT-proBNP. **RESULTS.** The study included 132 patients, the diagnosis of ACS was confirmed in 91 patients and AKI development was in 30 patients, all from the ACS group. The most significant for predictive diagnosis was the assessment of GRACE score > 133

### Контактная информация:

\*Воробьев Е.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7(952)2061842; e-mail: vorobyeval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

### Corresponding author:

\*E.A. Vorobyev. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute. Phone: +7(952)2061842; e-mail: vorobyeval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

points (AUC=0.760, p=0.001), sST2 level > 27.2 ng / ml (AUC=0.737, p=0.001), Mehran score > 5 (AUC=0.916, p=0.001), modification of the Mehran score (adding 2 points if the patient has sST2 > 27.2) increases the predictive ability of AKI, Mehran+sST2 > 7 points – AUC=0.928, p=0.001. **CONCLUSIONS.** The use of a combination of clinical data (hemodynamic parameters, presence of heart failure, routine laboratory data, presence of AKI risk factors) and assessment of biomarkers level, in particular the sST2 level, seems to be an effective method for predictive diagnosis of AKI and requires further research.

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

Для цитирования: Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Левыкина Е.Н., Кучер А.Г. Использование биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме. *Нефрология* 2020;24(6):28-39. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39

For citation: Vorobyev E.A., Galkina O.V., Zubina I.M., Bogdanova E.O., Levy'kina E.N., Kucher A.G. Application of myocardial damage and heart failure biomarkers in preventive and early diagnosis of aki in acute coronary syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):28-39 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39

## ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением острого коронарного синдрома (ОКС) и в среднем, по данным различных исследований, встречается примерно в 30% случаев [1–4]. Развитие ОПП при ОКС увеличивает риск внутригоспитальной летальности от любых причин, а также с увеличением длительности госпитализации, частоты сердечно-сосудистых осложнений и развитием ХБП [5–7].

ОПП при ОКС в настоящее время рассматривается как многофакторный патологический процесс, основными компонентами которого являются контраст-индуцированное ОПП и кардиоренальный синдром 1 типа (КРС-1) [8–10]. Под последним подразумевается «острое ухудшение функции сердца, приводящее к развитию ОПП» [11]. Однако, несмотря на явную патогенетическую связь с нарушением внутривисцеральной гемодинамики на фоне острой сердечной недостаточности, вызванной острым инфарктом миокарда со значительными зонами нарушения кинетики и снижением фракции выброса левого желудочка, достаточно значительная часть (до 50%) всех случаев ОПП при ОКС происходят без значимых нарушений параметров системной гемодинамики [3, 10, 12]. С учетом изучаемого в последние годы влияния выраженности миокардиального повреждения и воспалительного постинфарктного ответа на развитие ОПП [13, 14] целесообразно, кроме оценки параметров гемодинамики и расчета вероятности контраст-индуцированного ОПП, применять биомаркеры сердечной недостаточности и повреждения миокарда [14, 15].

Высокочувствительный тропонин I широко применяется как маркер миокардиального повреждения, и в настоящее время его определение используется как основной лабораторный метод диагностики некроза миокарда при ОКС, что отражено в четвертом универсальном определении

инфаркта миокарда [16]. NT-proBNP широко используется в настоящее время для диагностики сердечной недостаточности (СН), преимущественно в случаях хронической сердечной недостаточности, а также для оценки эффективности лечения хронической СН, оценки риска сердечно-сосудистых осложнений и диагностики инфильтративных кардиомиопатий [17, 18]. sST2 (растворимый супрессор туморогенеза-2) является членом семейства рецептора интерлейкина-1, его экспрессия повышается у больных с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [19, 20]. В нескольких исследованиях сообщалось, что повышение уровня sST2 тесно связано с прогнозом и развитием осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Однако данные относительно возможности использования sST2 в качестве прогностического маркера ОПП у пациентов с ОКС ограничены, а результаты исследований противоречивы [19–22].

Данное исследование направлено на оценку эффективности биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности в предиктивной и ранней диагностике ОПП при ОКС.

Цели и задачи исследования: оценить частоту развития ОПП при ОКС, эффективность использования биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности для предиктивной и ранней диагностики ОПП при ОКС.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 132 пациента, госпитализированные с диагнозом острый коронарный синдром в отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. Павлова. В дальнейшем сформированы следующие группы пациентов (рис. 1):

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

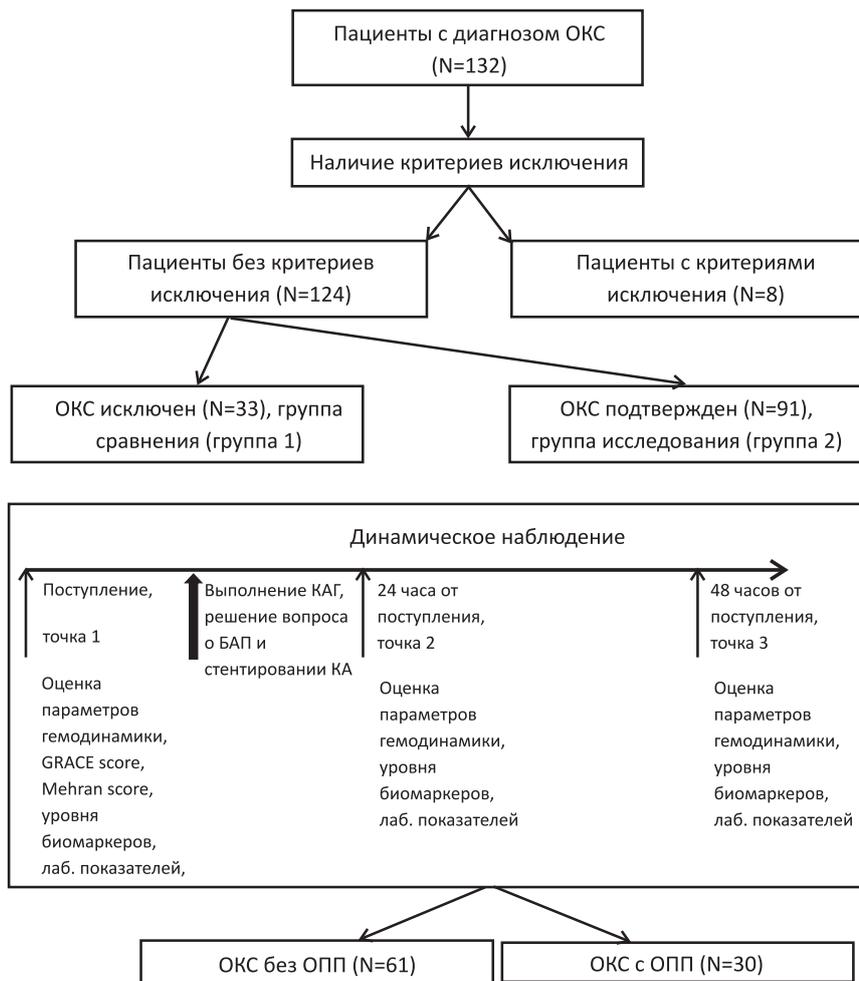


Рисунок 1. Группы пациентов и дизайн исследования  
 Figure 1. Patient groups and study design

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

Критериями исключения из исследования были:

- тяжелая дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ, не связанная с проявлениями острой сердечной недостаточности;
- печеночная недостаточность, соответствующая проявлениям цирроза печени на уровне В-С класса по Чайлд–Пью;
- психические нарушения с медицинскими признаками невменяемости;
- лица, не подписавшие информированное согласие;
- текущее ОНМК (в течение двух недель до поступления);

- анурия на фоне длительного течения ХБПС5д с получением ЗПТ гемодиализом или перитонеальным диализом.

При исключении ОКС пациенты включались в группу сравнения (группа 1, 33 человека), при подтверждении диагноза ОКС – в группу исследования (группа 2, 91 человек) (рис. 1). При поступлении проводились оценка параметров гемодинамики, осмотр кардиологом, электрокардиография, эхокардиография, оценка риска по шкале GRACE (стратификация риска внутриспиральной летальности пациентов с острым коронарным синдромом) [23], а также выполнялся забор биоматериала

Точки забора биоматериала (кровь):

- 1 – T1 – при поступлении;
- 2 – T2 – через 1 сут после поступления;
- 3 – T3 – через 2 сут после поступления.

Коронароангиография выполнялась в течение первых суток, решение вопроса о стентировании коронарных артерий принималось совместно кардиологом и врачом РХМДЛ. По данным ЧКВ выполнялся расчет Mehran score (шкала риска КИ–ОПП) [24].

Для диагностики ОПП использовались критерии ОПП KDIGO 2012 года.

Исследование уровня биомаркеров проводилось в сыворотке крови. Кровь центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, после чего выполняли лабораторные исследования либо хранили аликвоты при температуре –80 °С до момента проведения теста (не более 6 мес). В каждой точке определяли: уровень sST2, тропонина I (высокочувствительный), NT-proBNP. sST2, NT-proBNP и тропонин I – определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы с использованием SAS/STAT, версия 14.2, SAS Institute Inc. 2016, Cary, NC, USA.

Поскольку статистическое распределение данных изученных параметров не соответствовало нормальному, данные приведены в виде медианы

и 25,75-квартилей, в случае частотных показателей приведен процент соответствующих наблюдений.

Оценка значимости различий внутри группы ОКС между пациентами, у которых развилось ОПП, и пациентами, у которых ОПП не развилось, а также проверка гипотез об отсутствии различий между группами и подгруппами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления частотных характеристик использован тест  $\chi^2$ . Проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществ-

лялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок. Оценка корреляции производилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия или связи при значении  $p < 0,05$ .

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

Таблица 1 / Table 1

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

Показатель, медиана (25–75 %) или %	Группа 1 (ОКС исключен) (N=33)	Группа 2 (ОКС) (N=91)	Значимость различий, p
Возраст, лет	64 (56–73,2)	65 (58–73,3)	0,701
Пол (мужской, %)	64,7	62,9	0,784
АГ (%)	88,2	92,2	0,142
СД (%)	23,5	40,4	0,184
ИБС (%)	41,2	68,2	0,006*
ХСН (%)	41,7	68,2	0,04*
Курение (%)	47,1	52,3	0,423
ОКС с элевацией ST (%)	4,3	28,3	0,009*
Развитие ОПП любой стадии	1 (3%)	30 (33%)	
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	2 (2,1%)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,3 (24,4–30,2)	28,4 (24,8–32,7)	0,59
ЧСС, уд/мин	70 (65–77)	74 (68–80)	0,101
САД, мм рт. ст.	140 (120–148)	140 (125–150)	0,659
СрАД, мм рт. ст.	103 (90–106)	100 (93–111)	0,614
GRACE, баллов	101 (79–130)	122 (98,8–139)	0,19
Объем рентгеноконтрастного вещества при ЧКВ, мл		100 (150–200)	
Mehran score, баллов		4,5 (1–9)	
Гемоглобин, г/л	137 (129–154)	134,5 (120,8–147)	0,318
Гематокрит, %	41,8 (39,3–46,3)	41,7 (37,7–44,6)	0,457
Натрий, ммоль/л	137,5 (135,6–140,7)	138 (136–149,7)	0,083
Калий, ммоль/л	4,0 (3,4–4,4)	4,2 (3,9–4,6)	0,106
Мочевина, ммоль/л	5,0 (3,8–5,8)	5,2 (4,1–6,8)	0,872
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	95 (74–118)	85 (73–98)	0,129
Креатинин, max $\Delta$ , мкмоль/л	6 (0–19)	17,5 (10–30)	0,017*
Холестерин, ммоль/л	3,5 (3,2–4,6)	4,3 (3,7–5,1)	0,426
ЛНП, ммоль/л	2,2 (1,6–3,0)	2,1 (1,6–2,9)	0,595
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7–1,7)	1,6 (1,3–2,5)	0,112
Тропонин I, вч, нг/мл	0,002 (0,001–0,004)	0,009 (0,002–0,06)	0,007*
sST2, нг/мл	24,8 (13,6–41,7)	24,9 (15,5–51,7)	0,939
NT-proBNP, пкг/мл	5,7 (3,2–9,6)	7,9 (3,8–25,1)	0,08

Примечание. Данные приведены в виде медианы и 25,75-квартилей за исключением показателей пол, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (АГ), наличие сахарного диабета в анамнезе (СД), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (ИБС), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2 и выше функционального класса по NYHA (ХСН), наличие курения в анамнезе (курение), наличие элевации сегмента ST на ЭКГ при поступлении (ОКС с элевацией ST), развитие ОПП любой стадии в данную госпитализацию, а также количество летальных исходов в группе, в случае которых приведен % соответствующих наблюдений или количество наблюдений + % соответствующих наблюдений; \* значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления частотных характеристик использован тест  $\chi^2$ .

Прочие сокращения. ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; Mehran score – риск по шкале Mehran при выполнении ЧКВ; ЧКВ – срезкожное коронарное вмешательство; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max  $\Delta$  – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и лабораторные характеристики групп пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов в группе ОКС (2) составила 65 лет, в группе – 62,9% мужчин, в анамнезе у 92,2% имела место артериальная гипертензия (АГ), у 68,2% – ишемическая болезнь сердца (ИБС) любой формы, у 40,4% – сахарный диабет (СД), у 52,3% – длительный стаж курения (более 10 лет). Проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) от 2 и выше функционального класса (ФК по NYHA) имели место у 68,2%, а от 3 и выше – у 24,2%.

Наличие в анамнезе ИБС в группе 2 (ОКС) было значительно выше ( $p<0,01$ ) по сравнению с группой 1 (ОКС исключен). Также наличие ХСН 2 ФК и выше встречалось значительно чаще ( $p<0,05$ ) у пациентов с ОКС. Частота диагноза поступления «ОКС с элевацией сегмента ST» в группе 2 составила 28,3% и была значительно ( $p<0,01$ ) больше, чем в группе 1 (3%) (см. табл. 1).

При сопоставлении лабораторных, клинических характеристик и уровня биомаркеров при поступлении (точка 1) выявлены значимые различия между группами 1 и 2 для уровня тропонина, который был больше ( $p<0,01$ ) у пациентов с ОКС (см. табл. 1). Максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации также было значительно больше ( $p<0,05$ ) у пациентов с ОКС.

В группе 2 имело место развитие 30 случаев ОПП, из них 1 стадии ОПП по KDIGO соответствовал 21 случай, 7 – 2 стадии ОПП и 2 – 3 стадии ОПП. Также в группе ОКС имели место 2 летальных исхода, у обоих пациентов имело развитие ОПП (2 и 3 стадии).

При оценке клинических показателей внутри группы ОКС между подгруппами с развившимся ОПП и без него не выявлено значимых различий по частоте наличия в анамнезе АГ, ИБС, СД, по

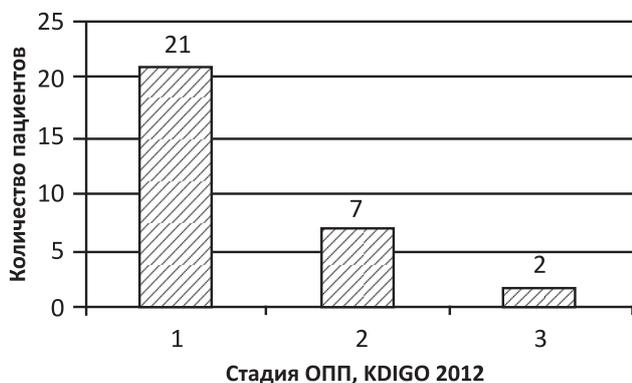


Рисунок 2. Распределение пациентов с ОПП по стадиям, KDIGO 2012

Figure 2. Distribution of patients with AKI by stage, KDIGO 2012

возрасту и ИМТ также не было выявлено значимых различий. Наличие в анамнезе ХСН чаще встречалось в подгруппе ОПП ( $p<0,01$ ). Доля пациентов с элевацией сегмента ST на ЭКГ при поступлении составила 67% у пациентов с ОПП и была значительно больше, чем у пациентов с ОКС без ОПП – 17,7% ( $p<0,01$ ) (табл. 2).

Подгруппы значительно различались по некоторым гемодинамическим параметрам. В подгруппе с развившимся ОПП значительно меньше были среднее АД ( $p<0,05$ ) и больше – частота сердечных сокращений ( $p<0,01$ ). Выраженность проявлений левожелудочковой СН по Killip была значительно выше в подгруппе с ОПП (рис. 3), а оценка риска внутригоспитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом по шкале GRACE была также выше в подгруппе ОПП ( $p<0,01$ ) (см. табл. 2).

Подгруппы значительно различались по объему вводимого рентгенконтрастного вещества – его было значительно больше в подгруппе ОКС+ОПП ( $p<0,01$ ), оценка риска КИ–ОПП по шкале Mehran была также закономерно выше в этой подгруппе ( $p<0,01$ ).

В отношении биомаркеров – в подгруппе с развившимся ОПП значительно выше был уровень тропонина I высокочувствительного ( $p<0,05$ ) и sST2 ( $p<0,01$ ) в сыворотке при поступлении (см. табл. 2). Значимых различий между уровнем NT-proBNP в точке 1 между подгруппами по развитию ОПП выявлено не было (см. табл. 2).

В подгруппе с ОПП был значительно ниже уровень гематокрита ( $p<0,01$ ), при этом значимых различий по уровню гемоглобина выявлено не было.

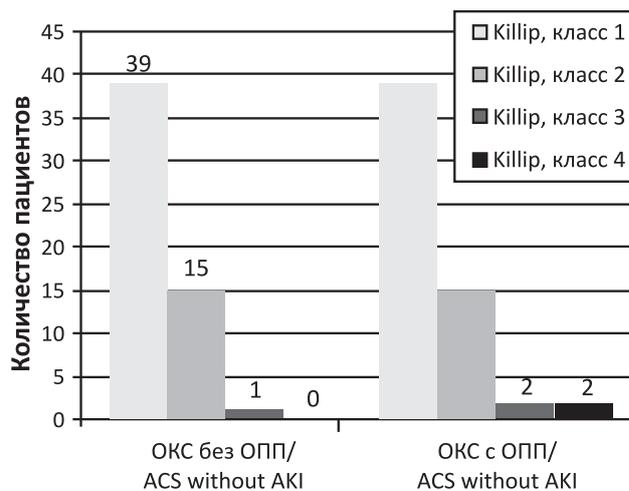


Рисунок 3. Распределение пациентов по выраженности проявлений острой сердечной недостаточности (класс Killip) в соответствии с развитием ОПП

Figure 3. The distribution of patients according to the severity of manifestations of acute heart failure (Killip class) in accordance with the development of AKI

Таблица 2 / Table 2

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

Показатель, медиана (25–75 %) или %	ОКС без ОПП (N=61)	ОКС + ОПП (N=30)	Значимость различий, p
Возраст, лет	64 (58–73)	65 (57–74)	0,679
Пол (мужской, %)	67,3	60	0,922
АГ (%)	90,1	93,3	0,727
СД (%)	38	44	0,286
ИБС (%)	70	67	0,284
ХСН (%)	64	77	0,008*
Курение (%)	52	53	0,775
ОКС с элевацией ST (%)	17,7	67	0,007*
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	3 (10)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,4 (26,13–32,46)	28,6 (24,2–32,9)	0,465
ЧСС, уд/мин	72 (67,5–76,5)	80 (68–91)	0,009*
САД, мм рт. ст.	140 (125–150)	130 (110–150)	0,071
СрАД, мм рт. ст.	103 (95–110,8)	96 (78–107)	0,04*
GRACE, баллов	109 (88,5–129)	134 (122–162)	0,001*
Объем рентгеноконтрастного вещества при ЧКВ, мл	100 (50–150)	150 (100–200)	0,007*
Mehran score, баллов	3 (1–4,5)	10 (5,75–13)	0,001*
Гемоглобин, г/л	139 (122–147,5)	131 (119–142)	0,056
Гематокрит, %	43,1 (38–45)	39,8 (37–42,8)	0,009*
Натрий, ммоль/л	138,3 (136,2–140)	138 (135–139)	0,158
Калий, ммоль/л	4,3 (4–4,6)	4,0 (3,7–4,3)	0,09
Мочевина, ммоль/л	5,4 (4,3–6,8)	5,0 (3,8–5,9)	0,201
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	85 (73–92)	84 (70–101)	0,976
Креатинин, max Δ, мкмоль/л	12 (7–18)	37 (30–53)	0,001*
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,3–4,9)	4,5 (3,8–5,6)	0,189
ЛНП, ммоль/л	2 (1,4–2,8)	2,4 (1,7–3,1)	0,23
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,3–2,4)	1,7 (1,4–2,6)	0,504
Тропонин I, вч, нг/мл	0,005 (0,002–0,028)	0,03 (0,05–0,22)	0,04*
sST2, нг/мл	20,2 (14,2–29,9)	47,4 (26,6–79,9)	0,001*
NT-proBNP, пкг/мл	7,2 (3,7–14,4)	14,1 (4,3–174)	0,224
EF Simpson, %	59,5 (50,8–65)	55 (48–63)	0,138
HbA1C, %	6,3 (5,7–6,5)	6,3 (5,5–6,7)	0,832

Примечание. Данные приведены в виде медианы и 25,75-квартелей, за исключением показателей пол, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (АГ), наличие сахарного диабета в анамнезе (СД), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (ИБС), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2 и выше функционального класса по NYHA (ХСН), наличие курения в анамнезе (Курение), наличие элевации сегмента ST на ЭКГ при поступлении (ОКС с элевацией ST), развитие ОПП любой стадии в данную госпитализацию, а также количество летальных исходов в группе, в случае которых приведен % соответствующих наблюдений или количество наблюдений + % соответствующих наблюдений; \* – значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления частотных характеристик использован тест  $\chi^2$ .

Прочие сокращения. ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; Mehran score – риск по шкале Mehran при выполнении ЧКВ; ЧКВ – срезкожное коронарное вмешательство; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации; EF Simpson – фракция выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ при поступлении по Simpson; HbA1C – уровень гликированного гемоглобина.

Уровень гематокрита при поступлении значимо отрицательно коррелировал с концентрацией NT-proBNP в точке 1 (коэффициент корреляции Спирмена –0,789,  $p < 0,01$ ).

В подгруппах ОКС с ОПП и без ОПП имело место значимое нарастание уровня Тропонина I, достигающего своих максимальных значений к

точке 3 (48 ч), что соответствует закономерному его динамике при ОКС. Имели место значимые различия между подгруппами по уровню Тропонина I в точке 1 ( $p < 0,05$ ) и точке 2 ( $p < 0,01$ ), которые исчезают к точке 3 (табл. 3, рис. 4).

Значимое нарастание уровня креатинина отмечалось в группе ОПП начиная со вторых суток и

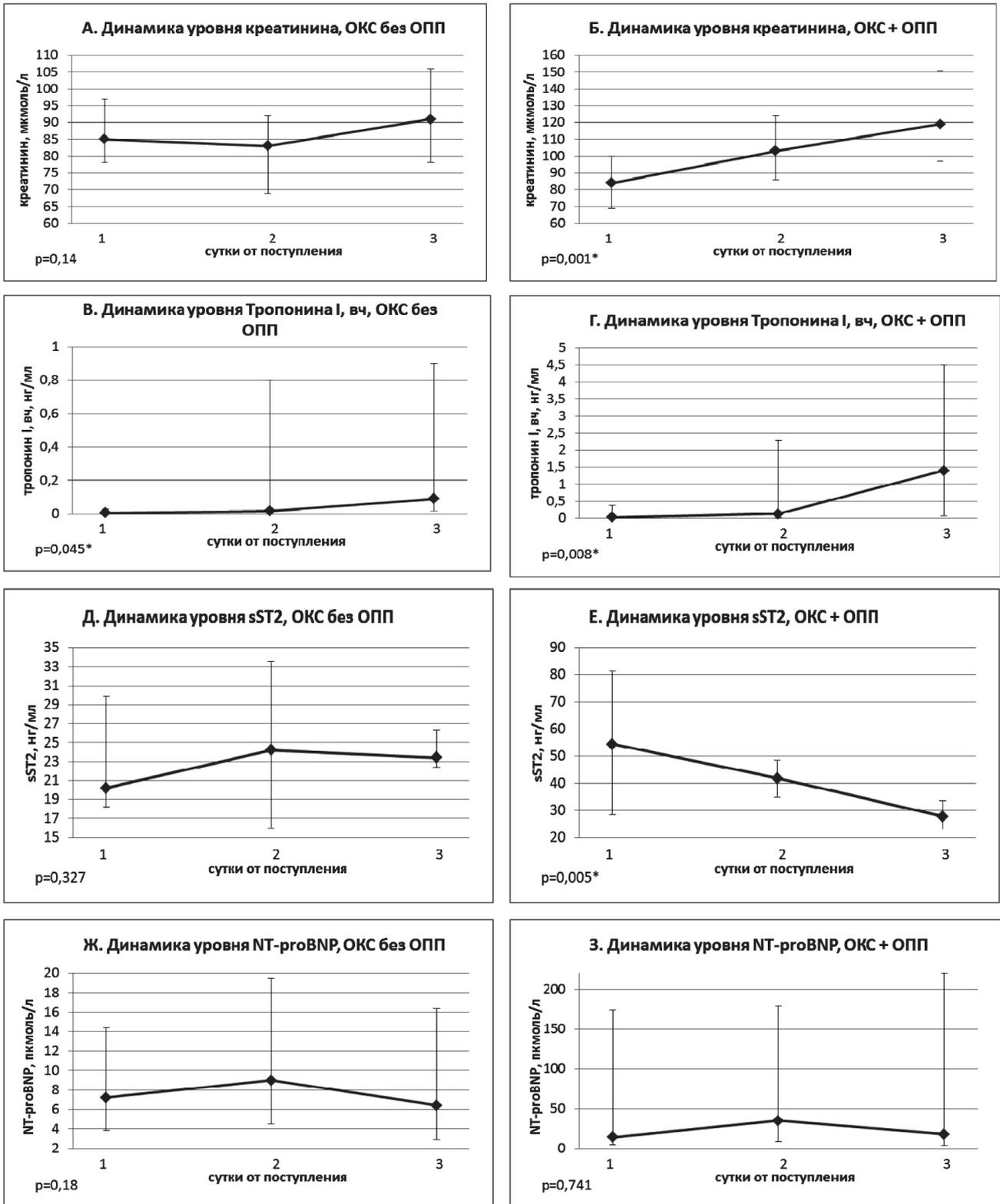


Рисунок 3. Динамика биомаркеров ОКС, СН и ОПП (подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП)

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

Примечание. На графиках данные представлены в виде медианы, в качестве планок погрешностей отображен межквартильный размах; проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок; \* статистически значимые различия.

Таблица 3 / Table 3

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

Показатель	Точка забора	ОКС без ОПП (61)	ОКС с ОПП (30)	Значимость различий, p
Креатинин, мкмоль/л	1	85 (73–92)	84 (70–101)	0,976
	2	83 (74–97)	103 (86–124)	0,001*
	3	91 (76–104)	119 (97–151)	0,001*
Тропонин I, вч, нг/мл	1	0,005 (0,002–0,028)	0,03 (0,05–0,22)	0,04*
	2	0,017 (0,005–0,8)	0,13 (0,02–2,3)	0,005*
	3	0,09 (0,017–0,9)	1,4 (0,07–4,5)	0,155
sST2, нг/мл	1	20,2 (14,2–29,9)	47,4 (26,6–79,9)	0,001*
	2	24,2 (16–33,5)	41,8 (34,9–48,3)	0,015*
	3	23,4 (22,4–26,3)	27,7 (23,1–33,5)	0,112
NT-proBNP, пкг/мл	1	7,2 (3,7–14,4)	14,1 (4,3–174)	0,224
	2	9 (4,5–19,5)	34,7 (8,3–179)	0,013*
	3	6,4 (2,9–16,4)	17,7 (3,9–219,6)	0,051

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

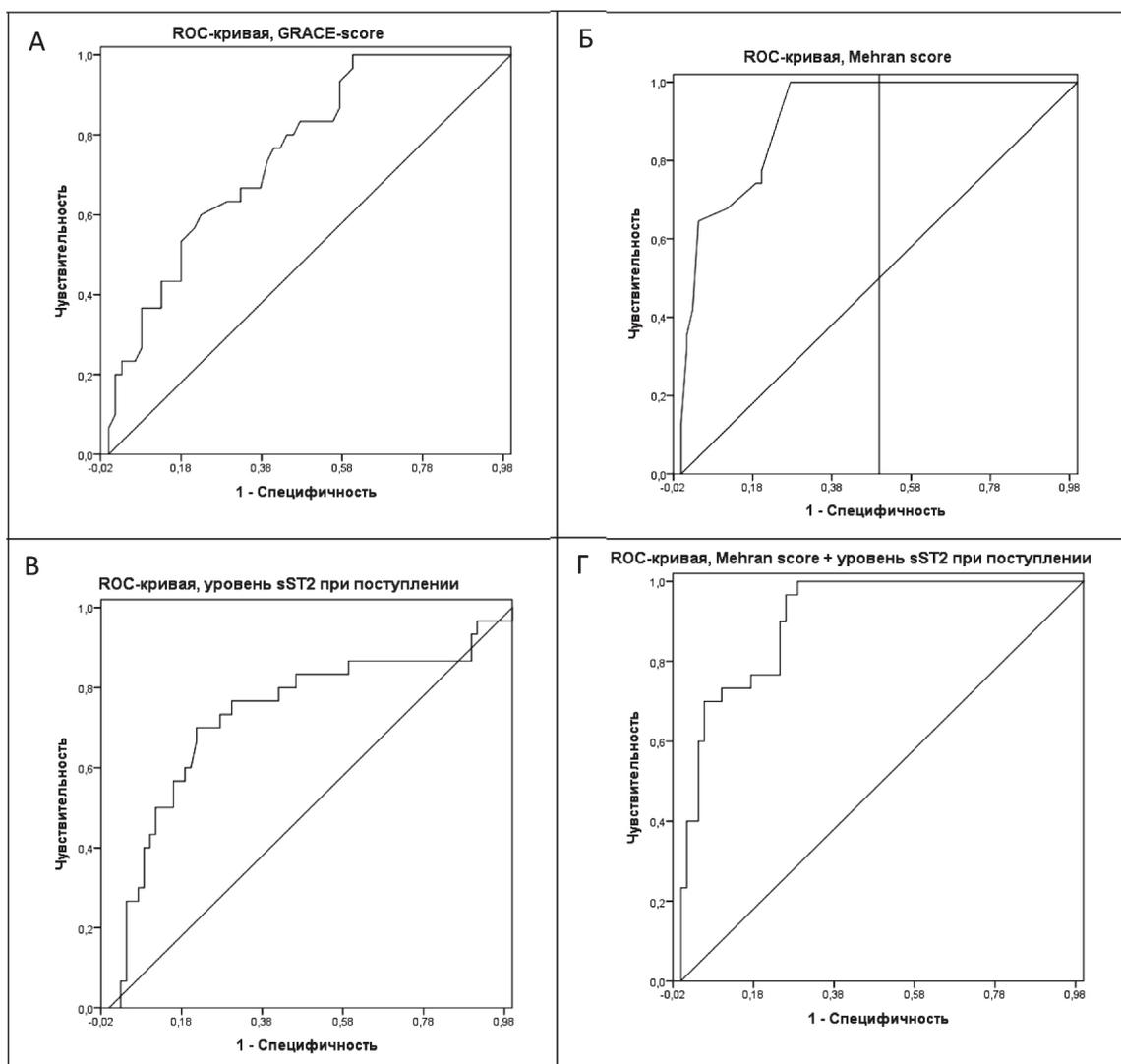


Рисунок 4. ROC-кривые показателей в точке 1 в отношении развития ОПП любой стадии  
Figure 4. ROC-curves of indicators at point 1 in relation to the development of AKI of any stage

Примечание. А – риск по шкале GRACE; Б – риск по шкале Mehran; В – уровень sST2; Г – модификация шкалы Mehran (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня sST2>27,2).

Таблица 4 / Table 4

**Значимые корреляции максимального уровня нарастания креатинина и риска развития ОПП любой стадии с различными клиническими данными**  
**Significant correlations of the maximum level of creatinine increase and the risk of AKI of any stage with various clinical data**

Показатель	Креатинин, max Δ		Развитие ОПП любой стадии	
	Коэффициент корреляции	Значимость	Коэффициент корреляции	Значимость
ИБС	0,368	0,042	0,382	0,022
АКШ/МКШ	0,385	0,023	0,306	0,028
Значимое поражение ствола ЛКА	0,483	0,042	0,384	0,02
СД	0,461	0,007	0,453	0,012
ФВ ЛЖ, Simpson	-0,498	0,03	-0,428	0,041
Killip, класс	0,492	0,001	0,498	0,001
ЧСС	0,289	0,04	0,3	0,002
САД, мм рт. ст.	-0,261	0,01	-0,203	0,043
СрАД, мм рт. ст.	-0,257	0,011	-0,206	0,039
GRACE	0,479	0,001	0,409	0,001
Объем рентгеноконтрастного вещества при ЧКВ, мл	0,289	0,005	0,292	0,005
Mehran score, баллов	0,692	0,001	0,669	0,001
Гематокрит, %	-0,292	0,04	-0,302	0,015
Тропонин I, вч, нг/мл	0,27	0,007	0,283	0,004
sST2, точка 1	0,461	0,001	0,307	0,001
NT-proBNP, пкг/мл	0,417	0,027	0,369	0,044

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

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

достигало максимальных значений к точке 3, что также соответствует закономерностям развития ОПП (см. табл. 3, рис. 4).

Значимой динамики уровня NT-proBNP не было выявлено ни в одной из подгрупп, однако его уровень был значимо выше в точке 2 в подгруппе ОКС+ОПП (см. табл. 3, рис. 4).

Концентрация sST2 была значимо выше у пациентов с ОКС+ОПП в точке 1 ( $p<0,01$ ) и 2 ( $p<0,05$ ), в дальнейшем концентрация в данной подгруппе значимо снижалась ( $p<0,05$ ) и в точке 3 значимо не отличалась в подгруппе ОКС без ОПП. Значимой динамики уровня sST2 в группе ОКС без ОПП не выявлено (см. табл. 3, рис. 4).

Выявлена значимая зависимость, проявляющаяся в положительной корреляции максимального уровня нарастания креатинина и риском развития ОПП любой стадии по сравнению с исходными клиническими параметрами, такими как ЧСС, значения систолического и среднего АД (отрицательная связь), классом ОЧН по Killip, количеством баллов по шкале GRACE, наличием в анамнезе ИБС любой формы, СД, перенесенного

аортокоронарного шунтирования и/или маммокоронарного шунтирования, наличием значимого (стеноз более 70%) поражения ствола левой коронарной артерии, фракцией выброса левого желудочка (Simpson), оцененной при поступлении (отрицательная связь), и уровнем гематокрита (отрицательная связь) (см. табл. 4).

Объем вводимого рентгеноконтрастного вещества и риск КИ–ОПП по шкале Mehran также значимо положительно коррелировали с риском развития ОПП любой стадии (см. табл. 4).

Также отмечалась значимая связь между риском ОПП любой стадии и максимальным нарастанием уровня креатинина с уровнями тропонина I, NT-proBNP и sST2 в сыворотке при поступлении, при этом наиболее сильная связь выявлена для sST2 (см. табл. 4).

Не выявлено значимой зависимости между оценкой по SYNTAX SCORE и риском развития ОПП.

Была оценена диагностическая ценность использования биомаркеров и иных клинических данных для ранней диагностики ОПП методом

ROC-анализа. Для диагностики развития ОПП были выявлены несколько показателей, обладавших наибольшей чувствительностью и специфичностью:

- риск по шкале GRACE > 133 баллов, AUC = 0,760,  $p=0,001$ , чувствительность – 83,0%, специфичность – 67%;

- уровень sST2 > 27,2 нг/мл, AUC = 0,737,  $p=0,001$ , чувствительность – 78,0%, специфичность – 86%;

- риск по шкале Mehran > 5, AUC = 0,916,  $p=0,001$ , чувствительность – 92,0%, специфичность – 84%;

- модификация шкалы Mehran (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня sST2 > 27,2) увеличивает специфичность в отношении предсказательной способности развития ОПП, при уровне Mehran + sST2 > 7 баллов – AUC = 0,928,  $p=0,001$ , чувствительность – 92,0%, специфичность – 87%.

ROC-кривые вышеперечисленных показателей представлены на рис. 4.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании частота развития ОПП у пациентов с ОКС составила 33%, что вполне сопоставимо с данными других проспективных исследований [1, 2, 24], при этом наибольшая доля пришлась на ОПП 1 стадии по KDIGO 2012 года – 70%, на долю ОПП 3 стадии пришлось 6,7%, лишь один случай потребовал ЗПТ. Вместе с тем, известно, что даже ОПП 1 стадии с умеренным повышением азотемии, в абсолютном большинстве случаев разрешающееся с восстановлением функции почек на исходном уровне, сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности от них [2, 5, 24]. Основой тактики ведения пациентов с ОПП по-прежнему является его предотвращение или ранняя диагностика с целью своевременного принятия мер по купированию дальнейшего прогрессирования ОПП до более продвинутых стадий.

Однако возможные причины развития ОПП при ОКС крайне разнообразны, а именно – нарушение гемодинамики на фоне острой сердечной недостаточности или острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, контраст-индуцированное ОПП, применение нефротоксичных лекарственных препаратов или препаратов, усугубляющих течение ОПП, преренальное повреждение на фоне гиповолемии, связанной с избыточным применением диуретиков или массивным кровотечением на фоне антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также до конца не

изученные патогенетические связи с вовлечением аларминов и воспалительного ответа на инфаркт миокарда, способствующие развитию ОПП [9, 25]. С учетом такого многообразия причин вопрос адекватной и эффективной стратификации риска ОПП в этой группе пациентов крайне сложен.

При анализе результатов данного исследования виден вклад этих многочисленных факторов в развитие ОПП. Наиболее очевидным результатом является связь между проявлениями нарушения гемодинамики, такими как высокая ЧСС и более низкий уровень систолического и среднего артериального давления, с вероятностью развития ОПП любой стадии. Также значимая положительная корреляция с риском ОПП выявлена и для проявлений ОЧН, определенной по Killip, т. е. концепция кардиоренального синдрома 1 типа у данных пациентов по-прежнему актуальна [26]. Также имеет место значимая связь между уровнем гематокрита, NT-proBNP, наличием ХСН и риском развития ОПП между собой, что может трактоваться как увеличенный риск развития ОПП у пациентов с предсуществующей ХСН с гипергидратацией. ХСН может способствовать развитию ОПП как со стороны снижения перфузионного давления в почках при левожелудочковой СН, так и со стороны венозной гипертензии при правожелудочковой СН [27].

Оценка уровня биомаркеров также показала значимые результаты, наиболее сильная связь выявлена для уровня тропонина I высокочувствительного и sST2, последний показал себя достаточно эффективным биомаркером в рамках предиктивной диагностики ОПП.

Также в данном исследовании выявлено наличие связи между объемом вводимого рентгенконтрастного вещества при ЧКВ и риском ОПП, что отражает вклад КИ–ОПП в развитие ОПП при ОКС.

Однако наиболее эффективно показала себя в предиктивной диагностике ОПП при ОКС интегральная оценка с использованием параметров гемодинамики, проявлений СН, параметров пациента, уровня биомаркеров и оценки иных факторов риска. В частности, использование шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, оценка риска внутригоспитальной летальности пациентов с острым коронарным синдромом), при оценке которой учитывается возраст пациента, гемодинамические параметры при поступлении: ЧСС, систолическое АД, уровень креатинина, класс ОЧН по Killip, наличие остановки сердца, повышение уровня тропонина и оценка измене-

ний на ЭКГ. Шкала GRACE показала неплохую способность к проспективной диагностике ОПП при ОКС, но не учитывает вклад КИ–ОПП. Шкала Mehran учитывает систолическое АД, применение иАПФ/БРА, наличие ХСН, СД и уровня гематокрита, возраст пациента, объем вводимого рентгеноконтрастного вещества и исходный уровень азотемии, и в нашем исследовании показала себя крайне эффективной в рамках предиктивной диагностики, однако не включает в себя данные об уровне биомаркеров. Незначительная модификация шкалы Mehran в виде учета биомаркеров (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня  $sST2 > 27,2$ ) увеличивает специфичность в отношении предсказательной способности развития ОПП, при уровне Mehran+ $sST2 > 7$  баллов –  $AUC = 0,928$ , чувствительность – 92,0%, специфичность – 87%. Данный подход с интегральной оценкой всех возможных факторов риска ОПП при ОКС при дальнейшем развитии представляется эффективным для выполнения заявленной в данном исследовании задачи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании подтверждена важность интегрального подхода к ранней диагностике ОПП при ОКС. Использование сочетания клинических данных (параметры гемодинамики, наличие явлений СН, рутинные лабораторные данные, наличие факторов риска ОПП) и определения биомаркеров, в частности уровня  $sST2$ , представляется эффективным методом предиктивной диагностики ОПП и требует дальнейших исследований.

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

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Eren Z, Ozveren O, Buvukoner E et al. A Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences. *Cardiorenal Med* 2012;2(3):168-176. doi: 10.1159/000337714
- Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrology* 2018;23(3):237-246. doi: 10.1111/nep.12984
- Neves D, Belo A, Damásio AF et al. Acute kidney injury in acute coronary syndromes – An important multifactorial consequence. *Rev Port Cardiol* 2016;35(7-8):415-421. doi: 10.1016/j.repc.2016.04.008
- Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2015;101(22):1778-1785. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307773
- Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US et al. Effect of Kidney Disease on Acute Coronary Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1530-1536. doi: 10.2215/CJN.01260210
- Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US et al. Renal Function at Hospital Admission and Mortality Due to Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction. Gupta V, ed. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35496. doi: 10.1371/journal.pone.0035496
- AlFaleh HF, Alsuwaida AO, Ullah A et al. The prognostic impact of in-hospital worsening of renal function in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167(3):866-870. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.097
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16). doi: 10.1161/CIR.0000000000000664
- Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2017;313(4):H715-H721. doi: 10.1152/ajpheart.00215.2017
- Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011;15(2):11-19. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19
- Smirnov AV. Systematic approach to the analysis of cardiorenal relations as a first step towards nephrology P4 format. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(2):11-19. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19
- Bouquegneau A, Krzesinski J-M, Delanaye P et al. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2015;443:100-107. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.041
- Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(12):1031-1042. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.077
- Ortega-Hernández J, Springall R, Sanchez-Munoz F et al. Acute coronary syndrome and acute kidney injury: role of inflammation in worsening renal function. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):202. doi: 10.1186/s12872-017-0640-0
- Reinstadler SJ, Kronbichler A, Reindl M et al. Acute kidney injury is associated with microvascular myocardial damage following myocardial infarction. *Kidney Int* 2017;92(3):743-750. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.016
- Yu J, Oh PC, Kim M et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. Taniyama Y, ed. *PLoS ONE* 2017;12(8):e0182829. doi: 10.1371/journal.pone.0182829
- Tung YC, Chang CH, Chen YC et al. Combined Biomarker Analysis for Risk of Acute Kidney Injury in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Duffield JS, ed. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0125282. doi: 10.1371/journal.pone.0125282
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
- Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820
- Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A et al. Clinical and Prognostic Significance of  $sST2$  in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(17):2193-2203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039
- Huang WP, Zheng X, He L et al. Role of Soluble ST2 Levels and Beta-Blockers Dosage on Cardiovascular Events of Patients with Unselected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chinese medical journal* 2018;131(11):1282-1288. doi: 10.4103/0366-6999.232819
- Chatterjee S, Kundu A, Mukherjee D et al. Risk of contrast-induced acute kidney injury in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing multi-vessel intervention-meta-analysis of randomized trials and risk prediction modeling study using observational data: Acute kidney injury with multi-vessel intervention.

*Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90(2):205-212. doi: 10.1002/ccd.26928

22. Tyminska A, Kaplon-Cieslicka A, Ozieranski K et al. Association of Galectin-3 and Soluble ST2, and Their Changes, with Echocardiographic Parameters and Development of Heart Failure after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Dis Markers* 2019;2019:1-12. doi: 10.1155/2019/9529053

23. Everett CC, Fox KA, Reynolds C et al. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial. *BMJ Open* 2019;9(9):e032165. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032165

24. Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol* 2016;67(3):262-267. doi: 10.1016/j.jicc.2015.05.007

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

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

27. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An update. *Indian Heart J* 2017;69(2):255-265. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.005

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

**Сведения об авторах:**

Воробьев Евгений Александрович  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог. Тел.: +7(952)206-18-42; e-mail: vorobyeval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Левыкина Елена Николаевна, канд. хим. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; e-mail: levykinalena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8024-2904

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии научного центра, заместитель директора. Тел.: +7(921)4211516; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4801-3746

**About the authors:**

Eugene A. Vorobyev, nephrologist  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute. Phone: +7(952)206-18-42; e-mail: vorobyeval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Olga V. Galkina, PhD in Biology  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: +7(812)3386901; e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Irina M. Zubina, PhD in Biology  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)3386901; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Evdokia O. Bogdanova, PhD in Biology  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)3386901; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Elena N. Levykina, PhD in Chemistry  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)3386901; e-mail: levykinalena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8024-2904

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Research and clinical research center, vice-director. Phone: +7(921)4211516; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4801-3746

Поступила в редакцию: 31.07.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 31.07.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© В.А. Добронравов, А.В. Карунная, В.Г. Сиповский, 2020  
УДК 616.5-002.525.2 : 616.61-002

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54

*В.А. Добронравов<sup>1,2\*</sup>, А.В. Карунная<sup>1,2</sup>, В.Г. Сиповский<sup>1</sup>*

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ ЛЮПУС-НЕФРИТА (ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 157 СЛУЧАЕВ)

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Анализ клинико-морфологических проявлений люпус-нефрита (ЛН) и их взаимосвязей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное срезовое исследование включены 157 пациентов с клиническими признаками ЛН (женщины – 87 %, 39±13 лет), из которых диагноз подтвержден морфологически у 133. Анализировали клинические данные, показатели клинической (шкала SELENA-SLEDAI) и иммунологической активности системной красной волчанки (СКВ), гистологические изменения на момент диагностики поражения почек в клинике. В мультивариантных регрессионных моделях определяли клинические факторы, ассоциированные с развитием пролиферативного и некротизирующего фенотипа ЛН. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 48 % пациентов с ЛН расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составила ≤59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В 14 % случаев выявлено острое повреждение почек (ОПП). Нефротический синдром выявлен в 33 % случаев, иммунологическая активность СКВ – в 87 %. Доминирующим классом ЛН был IV (31,1 %); пролиферативные классы представляли 68,2 % всех случаев ЛН. У трех пациентов (2,3 %) выявлена волчаночная подоцитопатия. рСКФ, в большей степени, была ассоциирована с выраженностью острых и хронических изменений тубулоинтерстиция и сосудов, в меньшей – с гломерулярными альтерациями. Суточная протеинурия и гематурия, иммунологические индексы СКВ коррелировали с активными пролиферативно-гиперпластическими повреждениями клубочков. Проллиферативные классы ЛН определены у троих из 8 пациентов, не имевших на момент биопсии почки существенной протеинурии. При логистическом регрессионном анализе установлено, что риск развития пролиферативного ЛН ассоциирован с уровнем антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) >130 IU/ml [отношение рисков (ОР) 3,36; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,18–9,59] и систолическим артериальным давлением (АД) (ОР – 1,28; 95 % ДИ 1,01–1,55 (на каждые +10 мм рт. ст.)). Фокальное некротизирующее поражение клубочков с формированием полулуний было выявлено в 27 % ЛН; сопровождалось более выраженными клиническими и морфологическими проявлениями воспалительного повреждения клубочков и тубулоинтерстиция. Независимыми клиническими предикторами некротизирующего ЛН были наличие ОПП на момент морфологической диагностики (ОР – 6,10; 95 % ДИ – 1,57–23,75) и одновременное повышение анти-дсДНК и снижение комплемента (С3 и/или С4 фракций) (ОР – 9,99; 95 % ДИ – 2,10–47,25). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Иммунокомплексное, опосредованное локальной активацией комплемента поражение клубочков почек при СКВ гетерогенно и представлено пролиферативными, непролиферативными классами ЛН или их сочетаниями, а также особыми вариантами гломерулярного повреждения – люпус-подоцитопатией и некротизирующим ЛН. Точная клинико-морфологическая диагностика ЛН, ассоциированных альтераций сосудов и тубулоинтерстиция, должна быть основой для оценки тяжести процесса, прогноза и выбора персонализированной терапии.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, люпус-нефрит, волчаночная подоцитопатия, гломерулонефрит, клинические проявления, морфологическая диагностика, иммуноморфология, морфология, клинико-морфологические корреляции, некротизирующий люпус-нефрит, полулуния

*V.A. Dobronravov<sup>1,2\*</sup>, A.V. Karunnaya<sup>1,2</sup>, V.G. Sipovskii<sup>1</sup>*

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION OF LUPUS NEPHRITIS: A SINGLE-CENTER STUDY OF 157 CASES

<sup>1</sup>Research Institute of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**THE AIM:** Analysis of clinical and morphological manifestations of lupus nephritis (LN) and their correlations. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective cross-sectional study included 157 patients (pts) with clinical signs of LN (females 87 %, age 39±13 years). The diagnosis was confirmed morphologically in 133 cases. Clinical (including SELENA-SLEDAI score), immunological

### Контактная информация:

\*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: [dobnonravov@nephrolog.ru](mailto:dobnonravov@nephrolog.ru). ORCID: 0000-0002-7179-5520

### Corresponding author:

\*V.A. Dobronravov. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: [dobnonravov@nephrolog.ru](mailto:dobnonravov@nephrolog.ru). ORCID: 0000-0002-7179-5520

and histological parameters were analyzed at the time of kidney biopsy. Clinical factors associated with the development of proliferative and necrotizing LN phenotype were determined in multivariate logistic regression models. **RESULTS.** Forty eight percents of patients with LN had the estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $\leq 59$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Acute kidney injury (AKI) was found in 14% of cases. Nephrotic syndrome was detected in 33% of cases, while immunological activity of systemic lupus erythematosus (SLE) was obvious in 87%. Dominant morphological class of LN was IV (31.1%) and 68.2% of all LN cases were represented by proliferative LN classes. Lupus podocytopathy was diagnosed in three patients (2,3%). eGFR was mainly associated with the severity of acute and chronic changes in tubulointerstitium and vessels and, to a lesser degree, with glomerular alterations. Proteinuria and hematuria, immunological activity of SLE correlated with active glomerular inflammatory injuries. Proliferative classes LN were able to be identified in patients who did not have significant proteinuria at the time of kidney biopsy. In logistic regression analysis the risk of developing proliferative LN was associated with the level of antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA) >130 IU/ml (hazard ratio (HR) 3.36 95% confidence interval (CI) 1.18-9.59) and systolic blood pressure (BP) (HR 1.28 95% CI 1.01-1.55 (for every +10 mm Hg). Focal necrotizing glomerular lesions with cellular crescents formation was detected in 27% of LN (71% of them were classes III or IV). These cases had significantly more pronounced clinical and histological manifestations (glomerular and tubulointerstitial inflammation). Independent clinical factors associated with necrotizing LN were the presence of AKI at the time of kidney biopsy (HR 6.10 95% CI 1.57-23.75) and a combination of abnormal anti-dsDNA with the decrease of serum complement (C3 and/or C4) (HR 9.99 95% CI 2.10-47.25). **CONCLUSION.** Glomerular injury mediated by immune complexes and local activation of complement in SLE is heterogeneous being represented by proliferative, non-proliferative classes of LN or their combinations, as well as special variants of glomerular damage – lupus podocytopathy and necrotizing LN. A precise clinicomorphological diagnosis of LN and associated vascular and tubulointerstitial alterations should be the basis for assessing the disease severity and prognosis and for a choice of personalized therapy.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, lupus podocytopathy, glomerulonephritis, clinical manifestation, morphological diagnostics, immunomorphology, morphology, clinical and morphological correlations, necrotizing lupus nephritis, crescents

Для цитирования: Добронравов В.А., Карунная А.В., Сиповский В.Г. Клинико-морфологическая презентация лупус-нефрита (одноцентровое исследование 157 случаев). *Нефрология* 2020;24(6):40-54. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54

For citation: Dobronravov V.A., Karunnaya A.V., Sipovskii V.G. Clinical and morphological presentation of lupus nephritis: a single-center study of 157 cases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):40-54 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54

## ВВЕДЕНИЕ

Поражение почек – частое осложнение СКВ, развивается в среднем в 40% случаев [1–3]. Морфологические изменения могут затрагивать различные компартменты почки: канальцы, интерстиций, сосуды и клубочки. Гломерулярные повреждения, соответствующие разным классам ЛН, наиболее распространены [4] и сопряжены с повышением риска развития терминальной почечной недостаточности, который, по данным разных исследований через 5, 10 и 15 лет составляет 3–11, 6–19 и 19–25% соответственно [5]. Почечный прогноз зависит от выраженности и характера гистологических изменений, определяемых классами ЛН [6], которые в значительной степени определяют подходы к лечению, что отражено в современных клинических рекомендациях [7–9]. Наиболее неблагоприятными являются пролиферативные варианты ЛН – III и IV классы [1, 3].

Оригинальные исследования, касающиеся клинико-морфологических описаний ЛН в российской популяции, опубликованные ранее [10–16], включали ограниченное число случаев (от 10 до 55) прижизненной морфологической верификации диагноза. Целью представляемого исследования был детальный анализ клинико-морфологических проявлений болезни и их взаимосвязей в представительной группе пациентов с ЛН.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Пациенты

В ретроспективное срезное исследование включены пациенты с установленным диагнозом СКВ, которые были подвергнуты диагностике поражения почек в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.07.1999 г. по 01.07.2020 г. (n=172). Диагноз СКВ во всех случаях был установлен в соответствии с диагностическими критериями Американской Коллегии ревматологов (ACR) 1997 года [17]. Случаи сочетания СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФЛС), васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), включали в исследование, если проявления СКВ были доминирующими в клинической картине на момент проведения почечной диагностики. Для последующего анализа были отобраны случаи с клиническими признаками СКВ-ассоциированного поражения клубочков (n=157). Из них диагноз подтвержден и детализирован морфологически с определением класса ЛН или других поражений клубочка в 133 (84,7%). Из 24 пациентов, которым биопсия почки не была выполнена, у 19 на фоне предшествующей терапии была определена почечная ре-

миссия ЛН (СПБ была  $<0,5$  г/24 ч) с отсутствием формальных показаний к морфологическому исследованию. В остальных случаях ЛН с существенной протеинурией ( $n=5$ ) были выявлены противопоказания к проведению биопсии.

Исследование одобрено этическим комитетом учреждения.

#### *Клинические данные*

Регистрировали пол, возраст пациента, сроки появления первых клинических проявлений заболевания, сроки вовлечения в патологический процесс почек, даты диагнозов СКВ и ЛН, сроки и объем проводимого лечения. На момент диагностики поражения почек в клинике регистрировали следующие параметры: креатинин сыворотки (Pcr) с определением pСКФ, наличие и стадию ОПП, необходимость проведения заместительной почечной терапии – острого гемодиализа, максимальные и рутинные значения систолического и диастолического АД, суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки, наличие нефротического синдрома – СПБ  $\geq 3,5$  г/сут/ $1,73$  м<sup>2</sup> в сочетании со снижением альбумина в сыворотке крови  $<30$  г/л, изменения осадка мочи при микроскопии: эритроцитурию, лейкоцитурию, цилиндрурию (число элементов в поле зрения (п/з)), клинически явные экстраренальные проявления, основные показатели клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты), титр антинуклеарного фактора (АНФ), уровень анти-дсДНК, С3 и С4 фракций комплемента, а также (при необходимости) уровень антител к кардиолипину классов G и M,  $\beta$ -2-гликопротеину класса G. Референсные значения иммунологических показателей: титр АНФ  $<1:160$ , анти-дсДНК  $<25,00$  IU/ml, С3  $0,790$ – $1,520$  г/л, С4  $0,160$ – $0,380$  г/л, антитела к кардиолипину классов G и M –  $<12$  GPL/ml и  $<12$  MPL/m, соответственно, антитела к  $\beta$ -2-гликопротеину  $<20$  RU/ml.

Большинству пациентов ( $n=120$ , 70%) к моменту госпитализации в клинику было начато лечение (в основном, стероидами (62%) или стероидами в сочетании с циклофосфамидом (28%)), длительность которого составила 0,5–4 мес.

#### *Морфологические данные*

Диагноз ЛН был установлен на основании данных светооптической микроскопии, иммуноморфологического анализа и, при необходимости, электронной микроскопии. Из 133 случаев морфологически подтвержденного поражения клубочков детальный анализ морфологических данных был проведен в 115 случаях. Оценивали светооптические гистологические изменения раз-

личных структур почки: глобальный и сегментарный склероз клубочков, клеточные и фиброзные полулуния (количественно, в % от общего числа клубочков в биоптате), мезангиальную и эндотелиальную пролиферацию, расширение мезангиального матрикса, интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию (ИФТА), некроз канальцев, отек и клеточную инфильтрацию интерстиция, сосудистый гиалиноз и тромбоз, тромбоз капилляров клубочка и тубулоинтерстиция, эластофиброз сосудов, периваскулярный склероз (количественно: 0 баллов  $<5\%$ ; 1 балл – 6–25%; 2 балла – 26–50%; 3 балла –  $>50\%$ ). Фиксировали наличие очаговых некробиотических изменений клубочка [6].

При иммунофлуоресцентной микроскопии по-луколичественно в баллах от 0 до 3 оценивали выраженность гломерулярных депозитов иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, C3, C1q и фибриногена. Морфологические исследования были выполнены в лаборатории клинической иммунологии и морфологии Научно-исследовательского института нефрологии (канд. мед. наук В.Г. Сиповский, И.К. Клемина).

Класс нефрита определен в соответствии с действующей морфологической классификацией ISN/RPS 2003 г. [6].

#### *Оценка активности*

У всех пациентов для определения активности СКВ применена шкала SELENA-SLEDAI [8, 18]. Для расчета общего балла шкалы определяли критериальные признаки, входящие в шкалу, в течение 10 дней, предшествующих диагностике. Активность СКВ оценивали по градациям общего балла SELENA-SLEDAI (0 – отсутствие активности, 1–5 баллов – минимальная активность, 6–10 – умеренная, 11–19 – высокая,  $>20$  – очень высокая). Отдельно анализировали «почечный» компонент SELENA-SLEDAI, (максимальный балл – 16, по 4 балла каждый из параметров: СПБ  $>0,5$  г/24 ч, эритроцитурия –  $>5$  клеток в п/з, наличие гранулярных/эритроцитарных цилиндров, лейкоцитурия  $>5$  клеток в п/з при исключении инфекции мочевыводящих путей) и «иммунологический» (повышение анти-дсДНК выше верхней границы нормы, снижение С3 и/или С4 компонентов комплемента ниже нормы (наличие признака=2 балла)).

#### *Статистический анализ*

Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением

( $M \pm SD$ ) или как медиана с межквартильным размахом ( $Me$  (25%;75%)) в зависимости от распределения признака или среднее и 95% ДИ. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи парного  $t$ -критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона,  $U$ -теста Манна–Уитни и дисперсионного анализа. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Множественный логистический регрессионный анализ применяли для определения факторов, связанных с развитием пролиферативного и некротизирующего вариантов ЛН. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ.

Использовали лицензионный пакет прикладных статистических программ SAS Statistical Software Version 9.2 (SAS Institute Inc., USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст исследуемой когорты ( $n=172$ ) составил  $39 \pm 13$  лет, женщин было 149 (87%). Медиана периода течения болезни от появления первых клинических симптомов СКВ до установления диагноза – 8 (2; 42) мес. У 51 (30%) пациента диагноз СКВ впервые установлен при проведении нефрологического обследования. В 31 случае (18%) установлено наличие вторичного АФЛС, в 3 случаях имело место сочетание СКВ и АНЦА-васкулита. 3 случая представлены сочетанием СКВ с другими аутоиммунными синдромами в рамках СЗСТ.

В группе пациентов с ЛН ( $n=157$ ) средний возраст составил  $39 \pm 13$  лет (женщины – 87%). Медиана периода течения ЛН (от момента подтвержденного вовлечения почек в патологический процесс до диагностики в клинике) составила 9 (2; 65) мес. Основные клинические показатели группы представлены в табл. 1.

У более 1/2 пациентов была высокая степень активности СКВ по шкале SELENA-SLEDAI (рис. 1, А). Основной вклад в общий балл в большинстве случаев приносил «почечный» компонент – 67 (50; 80) %. Распределение пациентов в зависимости от его значения представлено на рис. 1, В.

Вклад в общий балл «иммунологического» компонента (повышение уровня анти-дсДНК, наличие гипокплементемии) составил 20 (13; 33)%. По шкале SELENA-SLEDAI та или иная степень иммунологической активности СКВ зарегистрирована у 78% пациентов; с учетом повы-

Таблица 1 / Table 1

### Основные клинические показатели у пациентов с ЛН ( $n=157$ )

#### Clinical data in patients with lupus nephritis ( $n=157$ )

Показатель, единицы измерения	Значение
Креатинин, ммоль/л	0,093 (0,068; 0,145)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	64 (41; 101)*
Стадии ХБП, n (%):	
1 ( $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	56 (36)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	26 (17)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	54 (34)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	15 (10)
5 ( $< 15$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	6 (4)
ОПП (2–3 стадии KDIGO 2012), n (%)	19 (14)
Потребность в ЗПТ (острый диализ), n (%)	4 (3)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения:	9 (2; 33)
Эритроцитурия, n (%)	137 (87)
Цилиндрурия, число цилиндров в поле зрения:	
гранулярные	0 (0; 1)*
гиалиновые	0 (0; 1)*
восковидные	0 (0; 1)*
Цилиндрурия, n (%)	69 (44)
Лейкоцитурия**, число клеток в поле зрения	4 (2; 11)*
Лейкоцитурия**, n (%)	64 (41)
СПБ, г/24 ч/1,73 м <sup>2</sup>	2,99 (1,01; 6,44)*
Альбумин сыворотки, г/л	30,8 (25,5; 36,1)*
Нефротический синдром, n (%)	52 (33)*
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 (130; 160)*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (80; 100)*
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (64%)
АНФ, титр	1:640 (1:160; 1:1280)*
Повышение титра АНФ, n (%)	133 (85%)
Антитела к дсДНК, IU/ml	79,00 (22,00; 254,71)*
Повышение антител к дсДНК, n (%)	101 (64%)
Фракции комплемента, г/л:	
С3	0,686 (0,435; 0,907)*
С4	0,130 (0,080; 0,196)*
Гипокплементемия (С3 и/или С4), n (%)	107 (68%)
Гемоглобин, г/л	114 (98; 127)*
Анемия (гемоглобин $< 120$ г/л), n (%)	96 (61)
Лейкоциты, $10^9$ /л	6,6 (5,1; 9,2)*
Лейкопения, n (%)	19 (12)
Тромбоциты, $10^9$ /л	249 (199; 304)*
Тромбоцитопения, n (%)	18 (11)

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; АНФ – антиядерный фактор; дсДНК – двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; С3, С4 – фракции комплемента; \* медиана (интерквартильный размах); \*\* исключена инфекция мочевыводящих путей.

шения титра АНФ и/или наличия других аутоантител иммунологическая активность СКВ была очевидна в 87% случаев.

#### Морфологические данные

Доминирующим классом ЛН был IV, а проли-

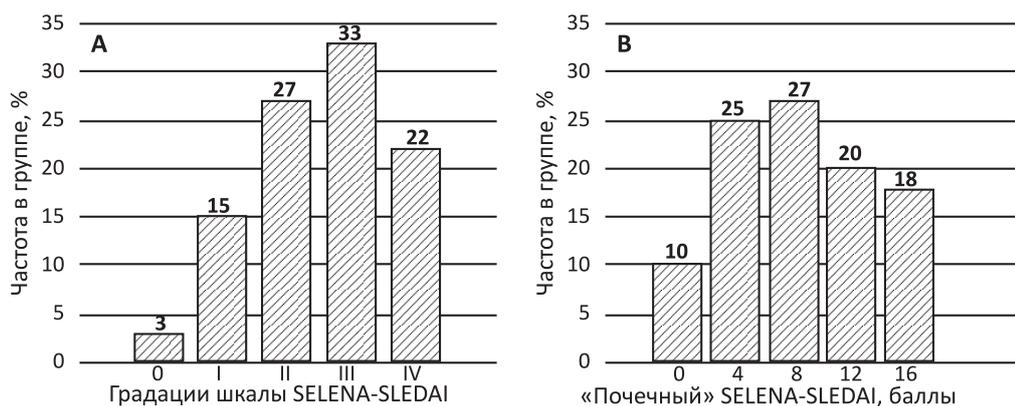


Рисунок 1. Распределение пациентов по общей и «почечной» активности СКВ при оценке по шкале SELENA-SLEDAI (n=157).

A – общая активность СКВ по шкале SELENA-SLEDAI; B – «почечный» компонент шкалы SELENA-SLEDAI  
 Figure 1. Distribution of patients depending on SELENA-SLEDAI score (n=157): A – total SLE activity; B – renal component of SELENA-SLEDAI

Примечание для рисунка 1 A: 0 – отсутствие активности (0 баллов); I – минимальная активность (1–5 баллов); II – умеренная активность (6–10 баллов); III – высокая активность (11–19 баллов); IV – очень высокая активность (20 баллов и более).

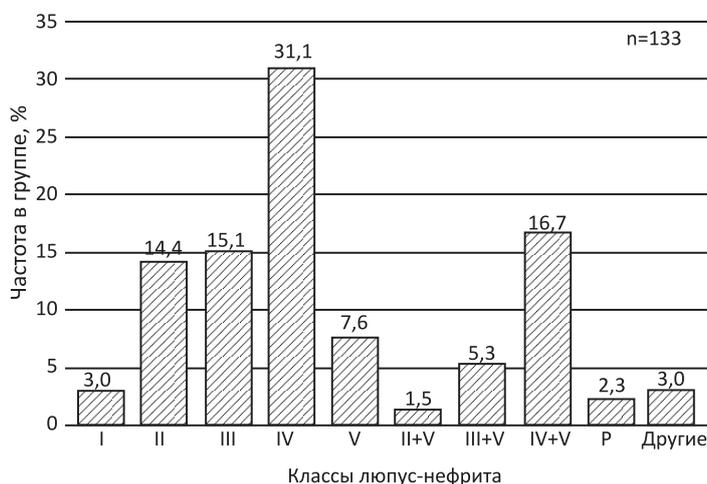


Рисунок 2. Частота классов люпус-нефрита (n=133)  
 Figure 2. Frequency of lupus nephritis ISN/RPS classes (n=133)  
 P – волчаночная подоцитопатия.

феративные классы представляли 2/3 всех случаев ЛН (рис. 2).

Среди типичных гломерулярных поражений, существенно варьировавших по выраженности в зависимости от класса ЛН, наиболее распространенными были гиперклеточность эндотелия капилляров клубочка и мезангиального матрикса с гиперплазией последнего. Почти в каждом третьем случае обнаруживали признаки очагового некроза гломерулярных капилляров с формированием полулуний. Выявлена значительная распространенность альтераций других компартментов почки в виде: интерстициального воспаления, перитубулярного капиллярита, тубулярного некроза, а также изменений сосудистой стенки. Около трети всех случаев морфологически вери-

фицированного ЛН демонстрировали существенные фибропластические изменения клубочков и интерстиция (табл. 2).

Иммуноморфологический паттерн «full-house» был выявлен в 31 % всех случаев. В подавляющем большинстве остальных случаев депозиты одного или двух классов Ig сочетались с выявлением одной или обеих фракций компле-

мента (C3 и C1q) (табл. 3). Выраженность депозитов иммунных комплексов в пределах клубочков не отличалась между предлеченными и наивными к терапии случаями (данные не представлены).

### Корреляции клинических, иммунологических и морфологических показателей у больных люпус-нефритом

#### Клинико-иммунологические корреляции

Клинические и иммунологические параметры имели разнообразные связи (табл. 4). Суточная протеинурия была связана с анти-дсДНК, C3 фракцией комплемента. Изменения клеточного состава мочи имели достоверную прямую связь с титром АНФ и анти-дсДНК, обратную – C3 и C4 фракциями комплемента. Ассоциаций между исследуемыми иммунологическими параметрами и значениями Pcr, pСКФ, АД не установлено.

#### Клинико-морфологические корреляции

Морфологические изменения имели разнообразные связи с основными клиническими показателями выраженности повреждения почек (табл. 5). Индексы глобальной функции почек (Pcr, pСКФ) в большей степени были ассоциированы с выраженностью острых и хронической изменений тубулоинтерстиция и сосудов и в меньшей – с гломерулярными альтерациями. Суточная протеинурия коррелировала с показателями, отражающими активные пролиферативно-гиперпластические повреждения клубочков, как и гематурия. По-

Таблица 2 / Table 2

**Морфологические изменения,  
светооптическое исследование (n=115)  
Morphological alterations, light microscopy (n=115)**

Показатель*	Значение, единица измерения	Частота признака, %
Глобальный склероз клубочков	7 (0; 17) % <sup>a</sup>	40 <sup>b</sup>
Сегментарный склероз клубочков	6 (0; 18) % <sup>a</sup>	16 <sup>b</sup>
Глобальный и сегментарный склероз клубочков	17 (6; 37) % <sup>a</sup>	19 <sup>b</sup>
Фиброзные полулуния	0 (0; 0) % <sup>a</sup>	10 <sup>c</sup>
Клеточные полулуния	0 (0; 5) % <sup>a</sup>	27 <sup>c</sup>
Клеточные или фиброзные полулуния	0 (0; 8) % <sup>a</sup>	34 <sup>c</sup>
Мезангиальная пролиферация	1 (1; 2) баллы	78 <sup>c</sup>
Эндокапиллярная пролиферация	1 (0; 1) баллы	57 <sup>c</sup>
Расширение мезангиального матрикса	2 (1; 2) баллы	94 <sup>c</sup>
ИФТА	1 (0; 2) баллы	33 <sup>b</sup>
Некроз канальцев (> 10 %)	0 (0;0) баллы	18 <sup>d</sup>
Отек интерстиция	0 (0; 1) баллы	42 <sup>c</sup>
Клеточная инфильтрация интерстиция	1 (0; 1) баллы	60 <sup>d</sup>
Сосудистый гиалиноз	0 (0; 0) баллы	12 <sup>c</sup>
Тромбоз капилляров клубочка	0 (0; 0) баллы	9 <sup>c</sup>
Эластофиброз сосудов	1 (0; 2) баллы	60 <sup>c</sup>
Периваскулярный склероз	1 (0; 1) баллы	62 <sup>c</sup>
Индекс хронизации	3 (2; 5) баллы	-

Примечание. <sup>a</sup> От общего числа клубочков; <sup>b</sup> доля случаев с выраженность показателя >25%; <sup>c</sup> доля случаев с любой выраженностью показателя; <sup>d</sup> доля случаев с выраженность показателя >10%; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; \* значения представлены как медиана с межквартильным размахом (Ме(25%;75%)) или как доли/проценты.

Таблица 3 / Table 3

**Частота выявления и выраженность депозитов  
иммуноглобулинов и комплемента в клубочках по данным  
иммунофлюоресцентной микроскопии (n=115)  
Frequency of detection and severity of deposits of immunoglobulins  
and complement in the glomeruli according to immunofluorescence  
microscopy (n=115)**

Показатель, единицы измерения	Выраженность, баллы		Частота, %	
	БМК	Мезангий	БМК	Мезангий
Отложения IgA, баллы	0 (0; 2)	0 (0; 2)	37%	37%
Отложения IgM, баллы	0 (0; 2)	2 (0; 2)	47%	58%
Отложения IgG, баллы	0 (0; 2)	0 (0; 1)	36%	25%
Отложения C3, баллы	2 (0; 2)	2 (0; 2)	54%	59%
Отложения C1q, баллы	0 (0; 2)	0 (0; 2)	34%	32%
Отложения фибриногена, баллы	0 (0; 1)	0 (0; 0)	22%	19%

Примечание. БМК – базальная мембрана клубочка; IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины классов А, М, G; C3, C1q – компоненты комплемента.

следняя также была отчетливо связана с воспалением микрососудов интерстиция и его отеком (см. табл. 5).

Среди пациентов без выраженной протеинурии (<1 г/24 ч) на момент биопсии почки (0,57 г/24 ч, 95 % ДИ 0,42–0,72, n=20) в каждом втором случае выявлен III или IV класс ЛН. В частности, пролиферативные классы ЛН (III или IV) определены у троих из 8 пациентов, не имевших на момент биопсии почки существенной протеинурии (<0,5 г/24 ч).

Сравнительный анализ показал, что пациенты, получившие иммуносупрессивную терапию, имели некоторые достоверные отличия от непредлеченных случаев ЛН: более высокие значения рСКФ, более низкую частоту ОПП, меньше долю клеточных полулуний и воспаления интерстиция. Анализ, ограниченный только случаями ЛН классов III–IV, таких различий не выявил (данные не представлены).

*Связи морфологических изменений и иммунологической активности СКВ*

Высокодостоверные связи выявлены между основными индексами иммунологической активности СКВ (анти-дсДНК, С3, С4) и активными гломерулярными повреждениями – клеточными полулуниями, гиперклеточностью, расширением матрикса, глобальным утолщением базальной мембраны клубочка, тромбозом капилляров клубочка, сосудистым гиалинозом, а также с выраженностью гломерулярных депозитов разных классов Ig и комплемента (С3 и С1q). Примечательно, что для АНФ таких корреляций выявлено не было (табл. 6 и 7).

**Гломерулярные поражения вне классов ЛН ISN/RPS**

*Гломерулярные поражения и вторичный АФЛС*

При сравнительном анализе мы не выявили каких-либо существенных различий в выраженности клинических и морфологических изменений почек в группах пациентов с ЛН с наличием (n=22) и отсутствием (n=93) АФЛС, хотя у первых чаще находили депозиты IgA, IgG в перитубулярных капиллярах, а IgG и C1q в стенках артерий. Уровень антител к кардиолипину классов G и M, β-2-гликопротеину класса G также не был связан ни с выраженностью клинических, ни морфоло-

Таблица 4 / Table 4

**Клинико-иммунологические корреляции у пациентов с ЛН (n=157)**  
**(приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p (в скобках))**  
**Clinical and immunological correlations in patients with lupus nephritis (n=157)**  
**(Spearman R and p-values (in brackets))**

Показатель	Креатинин	рСКФ	СПБ	Гематурия	Лейкоцитурия	сист. АД	диаст. АД
АНФ	-0,03 (0,710)	0,04 (0,630)	0,08 (0,345)	0,16 <b>(0,043)</b>	0,32 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,08 (0,295)	-0,02 (0,787)
Анти-дсДНК	0,03 (0,742)	0,01 (0,949)	0,27 <b>(0,001)</b>	0,38 <b>(&lt;0,001)</b>	0,31 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,04 (0,626)	0,03 (0,735)
С3	-0,03 (0,706)	-0,01 (0,984)	-0,30 <b>(0,001)</b>	-0,46 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,42 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,04 (0,651)	-0,09 (0,311)
С4	0,06 (0,507)	-0,09 (0,308)	-0,16 (0,066)	-0,33 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,31 <b>(&lt;0,001)</b>	0,08 (0,372)	0,07 (0,428)

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление, систолическое, диастолическое; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; С3, С4 – фракции комплемента.

Таблица 5 / Table 5

**Клинико-морфологические корреляции (n=115)**  
**(приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p (в скобках))**  
**Clinical and morphological correlations (n=115) (Spearman R and p-values (in brackets))**

Показатель	Креатинин	рСКФ	СПБ	Гематурия	Лейкоцитурия
<b>Активные повреждения</b>					
Клеточные полулуния	0,20 <b>(0,034)</b>	-0,18 (0,056)	0,29 <b>(0,002)</b>	0,43 <b>(&lt;0,001)</b>	0,21 <b>(0,025)</b>
Мезангиальная пролиферация	-0,09 (0,845)	0,07 (0,445)	0,22 <b>(0,015)</b>	0,27 <b>(0,002)</b>	0,03 (0,757)
Эндокапиллярная пролиферация	0,12 (0,180)	-0,13 (0,175)	0,20 <b>(0,001)</b>	0,41 <b>(&lt;0,001)</b>	0,23 <b>(0,014)</b>
Расширение мезангиального матрикса	0,10 (0,271)	-0,10 (0,289)	0,28 <b>(0,002)</b>	0,27 <b>(0,003)</b>	0,01 (0,881)
Некроз канальцев	0,35 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,366 <b>(&lt;0,001)</b>	0,05 (0,571)	0,17 (0,063)	0,15 (0,103)
Клеточная инфильтрация интерстиция	0,59 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,56 <b>(&lt;0,001)</b>	0,28 <b>(0,003)</b>	0,22 <b>(0,015)</b>	0,11 (0,238)
Отек интерстиция	0,48 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,47 <b>(&lt;0,001)</b>	0,13 (0,179)	0,32 <b>(&lt;0,001)</b>	0,10 (0,295)
Тромбоз капилляров клубочка	-0,01 (0,965)	-0,004 (0,971)	0,14 (0,202)	0,18 (0,102)	0,08 (0,453)
Перитубулярный капиллярит	0,45 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,458 <b>(&lt;0,001)</b>	0,19 (0,068)	0,29 <b>(0,002)</b>	0,12 (0,223)
<b>Хронические повреждения</b>					
Глобальный склероз клубочков	0,30 <b>(0,001)</b>	-0,32 <b>(&lt;0,001)</b>	0,03 (0,768)	-0,10 (0,286)	-0,26 <b>(0,004)</b>
Сегментарный склероз клубочков	-0,02 (0,862)	-0,01 (0,887)	0,01 (0,930)	-0,07 (0,470)	-0,08 (0,386)
Фиброзные полулуния	0,13 (0,163)	-0,12 (0,177)	0,01 (0,987)	-0,08 (0,405)	-0,15 (0,114)
Глобальное утолщение БМК	-0,01 (0,998)	0,01 (0,930)	0,32 <b>(0,001)</b>	0,05 (0,588)	0,10 (0,332)
Сегментарное утолщение БМК	0,31 <b>(0,002)</b>	-0,27 <b>(0,007)</b>	0,11 (0,264)	0,12 (0,241)	0,07 (0,460)
ИФТА	0,50 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,53 <b>(&lt;0,001)</b>	0,01 (0,905)	-0,08 (0,367)	-0,03 (0,763)
Сосудистый гиалиноз	0,13 (0,148)	-0,17 (0,068)	-0,13 (0,159)	-0,16 (0,087)	-0,02 (0,837)
Эластофиброз сосудов	0,34 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,41 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,14 (0,131)	-0,01 (0,936)	-0,08 (0,374)
Периваскулярный склероз	0,25 <b>(0,007)</b>	-0,33 <b>(&lt;0,001)</b>	-0,14 (0,131)	0,05 (0,589)	-0,03 (0,691)

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; БМК – базальная мембрана клубочка; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия.

Таблица 6 / Table 6

**Корреляции морфологических и иммунологических показателей (n=115) (приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p (в скобках))**

**Morphological and immunological correlations (n=115) (Spearman R and p-values (in brackets))**

Показатель	АНФ	дсДНК	С3	С4
<b>Активные повреждения</b>				
Клеточные полулуния	0,14 (0,145)	0,31 ( <b>0,002</b> )	-0,35 ( <b>0,001</b> )	-0,30 ( <b>0,004</b> )
Мезангиальная пролиферация	-0,17 (0,075)	0,25 ( <b>0,010</b> )	-0,50 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,45 ( <b>&lt;0,001</b> )
Эндокапиллярная пролиферация	0,01 (0,998)	0,26 ( <b>0,008</b> )	-0,39 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,29 ( <b>0,006</b> )
Расширение мезангиального матрикса	-0,04 (0,647)	0,28 ( <b>0,004</b> )	-0,40 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,31 ( <b>0,003</b> )
Некроз канальцев	-0,02 (0,814)	0,01 (0,871)	-0,01 (0,964)	0,05 (0,672)
Клеточная инфильтрация интерстиция	0,01 (0,876)	0,07 (0,510)	-0,12 (0,274)	0,09 (0,419)
Отек интерстиция	0,20 ( <b>0,037</b> )	0,14 (0,174)	-0,19 (0,076)	0,01 (0,964)
Тромбоз капилляров клубочка	0,21 (0,056)	0,27 ( <b>0,018</b> )	-0,22 (0,058)	-0,17 (0,144)
Тромбоз капилляров тубулоинтерстиция	-0,03 (0,810)	-0,01 (0,947)	0,16 (0,179)	0,06 (0,614)
Перитубулярный капиллярит	0,19 (0,054)	0,16 (0,123)	-0,28 ( <b>0,009</b> )	-0,12 (0,271)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; С3, С4 – фракции комплемента; БМК – базальная мембрана клубочка.

Таблица 7 / Table 7

**Связи между показателями иммунологической активности СКВ и депозитами иммунных комплексов в клубочках (n=115) (приведены коэффициенты корреляции Спирмена и значения p (в скобках))**

**Correlations between immunological activity of SLE and deposits of immune complexes in the glomeruli (n=115) (Spearman R and p-values (in brackets))**

Показатель	АНФ	дсДНК	С3	С4
IgA (БМ)	0,03 (0,776)	0,13 (0,207)	-0,22 ( <b>0,048</b> )	-0,24 ( <b>0,027</b> )
IgA (мезангий)	0,13 (0,201)	0,12 (0,250)	-0,36 ( <b>0,001</b> )	-0,25 ( <b>0,023</b> )
IgM (БМ)	0,12 (0,250)	0,25 ( <b>0,017</b> )	-0,24 ( <b>0,029</b> )	-0,29 ( <b>0,007</b> )
IgM (мезангий)	0,08 (0,458)	-0,02 (0,843)	-0,19 (0,089)	-0,16 (0,149)
IgG (БМ)	0,03 (0,788)	0,09 (0,368)	-0,16 (0,137)	-0,10 (0,389)
IgG (мезангий)	-0,04 (0,697)	0,14 (0,171)	-0,23 ( <b>0,038</b> )	-0,16 (0,259)
С3 (БМ)	0,09 (0,356)	0,28 ( <b>0,007</b> )	-0,39 ( <b>&lt;0,001</b> )	-0,36 ( <b>&lt;0,001</b> )
С3 (мезангий)	-0,01 (0,905)	0,05 (0,621)	-0,22 ( <b>0,045</b> )	-0,10 (0,373)
С1q (БМ)	-0,01 (0,890)	0,29 ( <b>0,039</b> )	-0,19 (0,085)	-0,19 (0,076)
С1q (мезангий)	0,16 (0,127)	0,27 ( <b>0,010</b> )	-0,33 ( <b>0,002</b> )	-0,17 (0,131)
Фибриноген (БМ)	-0,06 (0,569)	-0,06 (0,534)	-0,03 (0,806)	-0,09 (0,440)
Фибриноген (мезангий)	0,02 (0,832)	-0,04 (0,692)	-0,06 (0,614)	-0,08 (0,461)

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; С3, С4, С1q – фракции комплемента; IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины классов А, М, G; БМ – базальная мембрана.

гических признаков поражения клубочков (данные не представлены).

*Волчаночная подоцитопатия*

Из 133 случаев в 3 (2,3%) диагностировано на-

личие особой формы поражения клубочков при СКВ – волчаночной подоцитопатии. Все имели выраженную протеинурию/нефротический синдром (с быстрым ответом на индукционную терапию высокодозными стероидами в комбинации с микофенолатами (2 случая) или циклоспорином), в 2 случаях выявлено ОПП. Общей чертой был низкий или нормальный уровень анти-дсДНК при высоких титрах АНФ за счет выявления других типов антинуклеарных антител и отсутствии выраженной депрессии комплемента.

Иммуофлюоресценция и электронная микроскопия не выявили существенных депозитов иммунных комплексов в клубочках. При ультраструктурном анализе наряду с явными признаками подоцитопатии (микровиллезной трансформацией, тотальным нарушением структуры цитоподий, вакуолизацией цитоплазмы подоцитов с участками электроноплотной конденсации микрофибрилл) находили выраженные альтеративные изменения эндотелиоцитов: вакуолизацию цитоплазмы, «блэббинг», конденсацию и маргинализацию ядерного хроматина, набухание цистерн эндоплазматического ретикулума, комплекса

Гольджи и митохондрий с участками фокального некробиоза цитоплазмы. Увеличенные в объеме эндотелиоциты сегментарно обтурировали просвет капилляров и, взаимодействуя с адгезиро-

Таблица 8 / Table 8

**Клинические данные пациентов с люпус-подоцитопатией**  
**Clinical data of patients with lupus podocytopathy**

Показатель, единицы измерения	Пациент		
	1	2	3
Пол	Ж	Ж	М
Возраст, годы	40	65	52
СПБ, г/24 ч/1,73 м <sup>2</sup>	14,25	2,80	12,30
Альбумин сыворотки, г/л	10,0	26,4	11,8
Креатинин, ммоль/л	0,146	0,077	0,273
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	39	70	9
ОПП, стадия	2	нет	3
Острый диализ	нет	нет	да
Эритроцитурия, клетки в п/з	20	9	4
АНФ, титр	1:1280	1:1280	1:2560
Антитела к дсДНК, IU/ml	38,6	2,74	7,67
Другие антинуклеарные антитела	RNP/Sm 3+	Histone 3+; Nucleosome 3+	RNP/Sm 3+
C3	1,03	0,948	0,640
C4	0,294	0,219	0,298
Цитоподии подоцитов (ЭМ)	Утрачены тотально	Утрачены тотально	Утрачены тотально
Ig (A, M, G), C3, C1q в клубочках	нет	нет	нет (C3 (++) стенка артерий)

Примечание. СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОПП – острое повреждение почек; п/з – поле зрения; АНФ – антинуклеарный фактор; дсДНК – двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; 3+ – сильноположительный результат; C3, C4, C1q – фракции комплемента; Ig A, M, G – иммуноглобулины соответствующих классов; ЭМ – электронная микроскопия; Мф/ПЦ – макрофагальная/плазмочитарная инфильтрация интерстиция; ЭПД – электроноплотные депозиты.

ванными на них эритроцитами и тромбоцитами, формировали сегментарные микротромбы. Значимой патологии базальных мембран и электронноплотных депозитов в структурах гломерул выявлено не было.

Светооптически в гломерулах выявлены фокально-сегментарные изменения: микротромбозы, сморщивание капиллярных петель и мезангиолизис. Значительные изменения наблюдали в тубулоинтерстиции: вакуолярную дистрофию, очаговый некробиоз, очаговые микротромбы капилляров, перитубулярный отек и очаговую лейкоцитарную инфильтрацию с существенным количеством плазмочитов при небольшой выраженности склероза (табл. 8, рис. 3).

#### *Некротизирующий ЛН*

В 39 случаях выявлены те или иные некротизирующие изменения гломерул, как правило, в сочетании с наличием клеточных или фиброзно-клеточных полулуний. При сравнительном анализе у этих пациентов выявлены существенные различия по основным клиническим, иммунологическим, морфологическим параметрам, отражающим выраженность воспалительного повреждения клубочков и тубулоинтерстиция (табл. 9).

#### *Прогнозирование пролиферативного и некротизирующего фенотипов люпус-нефрита*

При логистическом регрессионном анализе (с

коррекцией модели по полу, возрасту, суточной протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, рСКФ, экстраренальной активностью СКВ по шкале SELENA-SLEDAI) установлено, что риск развития пролиферативного ЛН ассоциирован с уровнем анти-дсДНК >130 IU/ml (ОР 3,36; 95% ДИ 1,18–9,59) и систолическим АД (ОР 1,28; 95% ДИ 1,01–1,55, на каждые +10 мм рт. ст.). Резкое повышение риска некротизирующего поражения клубочков было связано с наличием ОПП на момент морфологической диагностики (ОР 6,10; 95% ДИ 1,57–23,75) и одновременного повышения анти-ДНК/снижения комплемента (С3 и/или С4) (ОР 9,99; 95% ДИ 2,10–47,25) с коррекцией модели по полу, возрасту, суточной протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, систолическому АД.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Среди отечественных исследований, посвященных проблеме ЛН [10–16], представляемое исследование является наиболее крупным и позволило получить детальные сведения о клинической презентации и морфологических чертах гломерулярных поражений при СКВ, а также сопоставить их с данными, полученными в других популяциях и географических зонах [2, 3].

Анализ клинических данных позволяет заключить, что ЛН относится к тяжелым вариан-

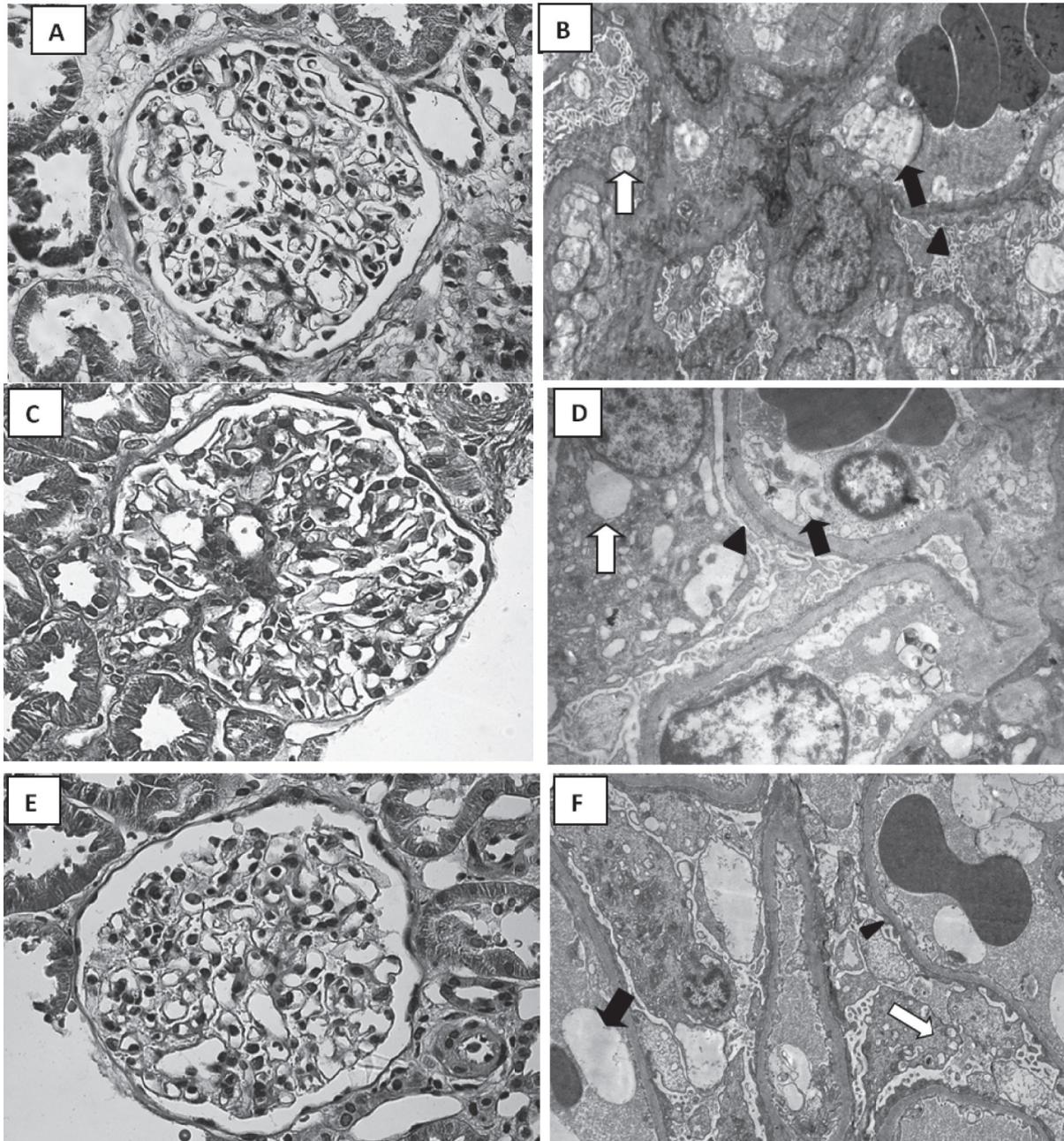


Рисунок 3. Случаи волчанской подоцитопатии: светооптические и ультраструктурные исследования (A, B – случай 3; C, D – случай 2; E, F – случай 1) (см. табл. 8)

A, C, E – микрофотограммы, окраска по Массону, увеличение X40. Структура клубочков сохранена, размеры не увеличены, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности.

B, D, F – электронограммы, увеличение X4000 (B) и X5000 (E, F). Мочевое пространство свободно. Подоциты: содержат отдельные вакуоли и участки заустевания цитоплазмы (белые стрелки), выраженная микровиллезная трансформация, тотальная утрата нормальной структуры цитоподий (наконечник стрелки). Базальные мембраны не изменены. Изменение эндотелия – «блеббинг» и нарушение фенестрации (черные стрелки). Депозитов нет.

Figure 3. Cases of lupus podocytopathy: light-optical and ultrastructural studies (A, B – case 3; C, D – case 2; E, F – case 1) (see table 8)

там иммунокомплексного поражения клубочков, что проявляется существенной частотой острой и хронической дисфункции почек, выраженностью симптомов гломерулярного повреждения, артериальной гипертензией. Клиническим представлениям вполне соответствуют морфологические проявления в виде сочетания активных воспалительно-гиперпластических черт патоло-

гического процесса с отчетливыми фибропластическими изменениями (см. табл. 2).

Очевидно, ЛН отражает наиболее тяжелые варианты течения СКВ, поскольку в подавляющем большинстве случаев гломерулярные повреждения были ассоциированы с высокой клинической и иммунологической активностью СКВ. С другой стороны – резонно предполагать, что, в

Таблица 9 / Table 9

**Клинические, иммунологические, морфологические показатели в группах пациентов с наличием и отсутствием некротизирующих изменений в биоптате (n=115)**  
**Clinical, immunological, morphological parameters in groups of patients with and without necrotizing changes in biopsy (n=115)**

Показатель*, единицы измерения	Люпус-нефрит без полулуний, n=84	Люпус-нефрит с полулуниями, n=31	p
Креатинин, ммоль/л	0,096 (0,068; 0,142)	0,124 (0,080; 0,184)	0,077
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65 (43; 102)	47 (33; 91)	0,112
СПБ, г/24 ч/1,73 м <sup>2</sup>	3,05 (1,14; 6,45)	6,30 (3,45; 9,50)	<b>0,003</b>
Нефротический синдром, % <sup>a</sup>	34,5	51,6	0,10
Эритроцитурия, число кл. в п/зр	9 (2; 23)	48 (10; 85)	<b>&lt;0,001</b>
Лейкоцитурия, число кл. в п/зр	4 (2; 12)	8 (4; 16)	<b>0,033</b>
Наличие ОПП (2–3 стадии KDIGO 2012), % <sup>a</sup>	8,3	33,0	<b>&lt;0,001</b>
Систолическое АД, мм рт.ст.	152±23	153±20	0,956
Диастолическое АД, мм рт.ст.	93±11	93±10	0,967
АНФ, титр	1:640 (1:320; 1:1280)	1:1280 (1:320; 1:2560)	0,158
Антитела к дсДНК, IU/ml	66 (13; 257)	250 (89; 378)	<b>0,002</b>
Фракции комплемента, г/л:			
С3	0,695±0,292	0,491±0,291	<b>0,006</b>
С4	0,150±0,086	0,097±0,077	<b>0,013</b>
Гипокомplementемия, % <sup>a</sup>	68,0	90,0	<b>0,018</b>
Шкала SELENA-SLEDAI, баллы:			
«почечный» кластер	8 (4; 12)	12 (8; 16)	<b>&lt;0,001</b>
«иммунологический» кластер	2 (2; 4)	4 (4; 4)	<b>&lt;0,001</b>
общий балл	12 (8; 18)	19 (14; 21)	<b>&lt;0,001</b>
III и IV класс ЛН, % <sup>a</sup>	65,5	71,0	0,582
Глобальный и сегментарный склероз клубочков, % <sup>a</sup>	17 (5; 35)	10 (6; 28)	0,621
Клеточные полулуния, % от клубочков	0 (0; 0)	17 (6; 23)	<b>&lt;0,001</b>
Фиброзные полулуния, % от клубочков	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,961
Наличие любых полулуний, %	9,5	100,0	<b>&lt;0,001</b>
Мезангиальная пролиферация, баллы	1 (0; 2)	2 (1; 2)	<b>&lt;0,001</b>
Эндокапиллярная пролиферация, баллы	0 (0; 1)	1 (1; 2)	<b>&lt;0,001</b>
Расширение мезангиального матрикса, баллы	2 (1; 2)	2 (2; 2)	<b>0,001</b>
ИФТА, баллы	1 (0; 2)	1 (0; 2)	0,842
Некроз канальцев, %	12,0	36,7	0,003
Клеточная инфильтрация интерстиция, баллы	1 (0; 1)	1 (1; 2)	<b>0,009</b>
Отек интерстиция, баллы	0 (0; 1)	1 (0; 1)	<b>0,003</b>
Тромбоз капилляров клубочка, баллы	0 (0; 0)	0 (0; 1)	<b>0,011</b>
Перитубулярный капиллярит, баллы	0 (0; 1)	1 (1; 2)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ – суточная потеря белка; %<sup>a</sup> – доля случаев в группе; ОПП – острое повреждение почек; дсДНК – двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота; %<sup>b</sup> – от общего числа клубочков; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия \* – значения представлены как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD) или как медиана с межквартильным размахом (Me(25%;75%)), или как доли/проценты.

значительной степени выраженность клинико-морфологических проявлений ЛН определяется запоздалой диагностикой, поскольку ей в большинстве случаев предшествовал многомесячный период естественного течения агрессивной болезни или ее субоптимальной терапии. Подобные предположения косвенно подтверждает значительная частота выявления необратимых изменений клубочков, интерстиция и сосудов при гистологических исследованиях. К трудностям диагностики ЛН следует отнести нередкие клинические варианты СКВ с доминирующим или изолированным поражением почек. Так, в этом исследовании

почти у 1/3 пациентов диагнозы СКВ и ЛН были установлены впервые при проведении специализированной почечной диагностики.

Как в большинстве аналогичных исследований в других регионах мира наиболее распространенными были пролиферативные классы ЛН с явным преобладанием IV класса [3]. Известно, что последний, с точки зрения почечного прогноза относится к наиболее неблагоприятным вариантам гломерулярного воспаления при СКВ [1, 3]. Прогностически более благоприятные клинико-морфологические фенотипы ЛН (класс I–II, V и их сочетания) мы и другие группы выявляли зна-

чительно реже [3]. Такой, казалось бы, неестественный диссонанс объясняется закономерной селекцией более «тяжелых» клинических случаев (с явными изменениями мочи и/или дисфункцией почек) на предшествующих этапах диагностики и лечения вне специализированных нефрологических центров. Подобная стратегия, могла бы быть признана оправданной, поскольку выраженность активных гистологических альтераций клубочков тесно коррелирует с выраженностью их клинических проявлений (протеинурии, гематурии, цилиндрурии) (см. табл. 5). Таким образом, вероятность диагностики непролиферативных классов ЛН (I–II) в случаях с небольшими изменениями мочи или их отсутствием обычно оценивают как высокую. В этих ситуациях практикующие врачи-ревматологи редко прибегают к консультации нефролога, поскольку текущие рекомендации по лечению ЛН не предполагают специальной терапии для ЛН классов I–II. Вместе с тем, наши и другие наблюдения [19–21] указывают на то, что за минорной протеинурией или даже ее отсутствием могут скрываться ранние стадии ЛН III или IV классов [21], требующие гораздо более интенсивного лечения [7–9].

Отбору таких случаев для максимально ранней почечной диагностики может способствовать клинический анализ иммунологической активности СКВ. Так, нами отчетливо продемонстрированы тесные корреляции между гломерулярным воспалением, уровнями анти-дсДНК и комплемента. Более того, анти-дсДНК были независимым предиктором развития пролиферативного ЛН, риск которого увеличивался более чем 3-кратно при уровне анти-дсДНК >130 IU/ml. На основании этих данных, мы предполагаем, что случаи с высокой иммунологической активностью СКВ в виде значительного уровня анти-дсДНК и депрессии комплемента в циркуляции должны быть объектом детальной нефрологической диагностики даже в отсутствие выраженных изменений мочи.

Дополнительные сложности в первичной оценке клинико-морфологических данных для оценки прогноза, определения мишеней терапии и персонализации ее объема заключаются в гетерогенности СКВ-ассоциированных поражений почек. Это касается нескольких аспектов, находившихся в фокусе данного исследования.

Во-первых, частыми находками при ЛН являются экстрагломерулярные изменения – воспаление интерстиция, перитубулярных капилляров и мелких артерий органа. Клиническое значение этих альтераций, (отчасти) выходящих за рамки

классификационных критериев, представляется недооцененным. Вместе с тем, именно с воспалением тубулоинтерстиция и фиброплазией артерий почки (но не с изменениями клубочков), главным образом, связаны индексы глобальной функции почек (см. табл. 5). Последняя может быть нарушена как в результате острого процесса (ОПП), так и в результате хронифицированных необратимых изменений, а каждая из этих клинических ситуаций требует детального анализа и поиска подходов к терапии. Оценка прогностического значения васкулярных и тубулоинтерстициальных изменений должна стать целью дополнительных исследований.

Во-вторых, полученные данные показали существенную гетерогенность в пределах одного и того же класса ЛН. С одной стороны, это касается степени выраженности гломерулярного воспаления – мезангиальной и эндотелиальной гиперклеточности капилляров и типов иммунцитов, участвующих в этом процессе; с другой – оценки характера, локализации и выраженности депозитов иммунных комплексов при иммуноморфологическом исследовании.

Кроме того, гетерогенность внутри пролиферативных и непролиферативных классов ЛН определяется нередкими некротизирующими альтерациями гломерул, выявление которых должно быть объектом рутинной морфологической диагностики [6]. Нами в подтверждение ограниченного ряда других исследований [22–24] продемонстрировано, что некротизирующие альтерации гломерул, встречающиеся почти в 1/3 случаев, отчетливо связаны с более выраженными клиническими и морфологическими изменениями. Небольшая доля клубочков с полулуниями, как правило, выявляемая при гистологическом исследовании, может быть ассоциирована с резким ухудшением прогноза [25]. Причиной очаговой деструкции стенки гломерулярных капилляров и мезангия, вероятно, является высокая степень активности воспаления с резкой активацией комплемента и/или нейтрофилов. В исследованной когорте мы показали, что некрозы с образованием полулуний могут возникать и при непролиферативных классах ЛН, где роль активации комплемента представляется основной. Предлагаемые классификационные подходы четко не выделяют такой морфологический субтип ЛН (ISN\RPS 2018 update proposal) [26], а клинические рекомендации не детализируют подходы к терапии [7–9]. Выраженность проявлений и плохой прогноз некротизирующих вариантов течения ЛН [22–25], вероятно, должны

предполагать более интенсивную индукционную терапию с максимальной персонификацией. В отсутствии доказательной базы выбора оптимального лечения для этого неблагоприятного варианта болезни [9] критичным является планирование и проведение соответствующих исследований.

В-третьих, в этом исследовании мы впервые в отечественной нефрологии описали три случая особого варианта неиммунокомплексного поражения клубочков – люпус-подоцитопатии. Этот редкий клиничко-морфологический фенотип с не вполне ясным патогенезом требует применения методов иммуноморфологии и ультраструктурного анализа для диффдиагностики и отличается необычно высокой частотой ОПП [27–29]. Приведенные описания определенно указывают на то, что гистологические изменения выходят за рамки изолированной «подоцитопатии» и включают существенное поражение эндотелия клубочков и интерстициального воспаления с плазмодитарным компонентом. Последствия в виде отека межтубулярной стромы, некробиоза канальцев и микротромбозов, вероятно, являются морфологическим субстратом ОПП. Оптимальные подходы к которому остаются неопределенными. Несмотря на быстрый эффект от стероидов, представляется, что иммуносупрессивное лечение в таких случаях должно быть комбинированным и направленным на подавление иммунологической активности СКВ и учитывать полиморфность поражения почек [27–29].

В целом, полученные данные и проведенный анализ делают очевидным не только необходимость клиничко-морфологической диагностики в рамках стандартного описания классов ЛН [6], но и детализацию отдельных элементов воспалительного процесса в клубочках на фоне СКВ (ISN/RPS 2018 update proposal) [26]. Авторы считают, что такой подход может приблизиться к персонификации терапии ЛН, которая сейчас представляется слишком унифицированной [7–9].

Исследование имеет ряд ограничений. Лечение стероидами, которому было подвергнуто 2/3 пациентов до клиничко-морфологической диагностики ЛН, могло в некоторой степени модифицировать гистологическую картину за счет снижения выраженности некротизирующего компонента воспаления клубочков и клеточной реакции интерстиция. Вместе с тем, влияние такой несистематической, кратковременной и субоптимальной терапии на пролиферативные классы ЛН (по данным проведенного сравнительного анализа) представляются малосущественными. В задачи этого

исследования не входил детальный анализ почечных проявлений АФЛС. Вместе с тем, мы не выявили какого-либо значения АФЛС в отношении клиничко-морфологических проявлений ЛН, что не кажется удивительным, поскольку этот процесс больше связан с поражением прегломерулярных сосудов и интерстиция [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунокомплексное, опосредованное локальной активацией комплемента поражение клубочков почек при СКВ гетерогенно и представлено пролиферативными, непролиферативными классами ЛН или их сочетаниями, а также особыми вариантами гломерулярного повреждения – люпус-подоцитопатией и некротизирующим ЛН. Точная клиничко-морфологическая диагностика ЛН, ассоциированных альтераций сосудов и тубулоинтерстиция, должна быть основой для оценки тяжести процесса, прогноза и выбора персонифицированной терапии.

*БЛАГОДАРНОСТИ:* авторы выражают признательность З.Ш. Кочоян за техническую помощь в выполнении исследования.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):252-262. doi: 10.1093/rheumatology/kev311
2. Wang H, Ren Y-L, Chang J et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol* 2018;33(1):17-25. doi: 10.5606/archrheumatol.2017.6127
3. Mahajan A, Amelio J, Gairy K et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219
4. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao M-H. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(8):483-495. doi: 10.1038/nrneph.2017.85
5. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2016;68:1432-1441. doi: 10.1002/art.39594
6. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65(2):521-530. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter* 2012;2:139-274
8. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
9. Association of rheumatologists of Russia. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (In Russ.)
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al. 2019

Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713–723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924

10. Тареева ИЕ. Варианты течения волчаночного нефрита. *Клиническая нефрология* 2011;2:5–8

Tareeva IE. Variants of the lupous nephritis course. *Clinical Nephrology* 2011;2:5–8

11. Михайлова НА, Захарова ЕВ, Ипатьева ЕИ и соавт. Системная красная волчанка с поражением почек: клиническая характеристика и опыт лечения в нефрологическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина за период с 1991 по 2001 гг. *Нефрология и диализ* 2002;4(3):186–191

Mikhailova NA, Zakharova EV, Ipatieva EI et al. Systemic Lupus Erythematosus with renal involvement: clinical features and experience of treatment in the Division of Nephrology of Botkin City hospital (1991–2001). *Nephrology and dialysis* 2002;4(3):186–191

12. Захарова ЕВ. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз. *Нефрология и диализ* 2003;5(2):116–122

Zakharova EV. Lupus glomerulonephritis: clinical features, morphology and prognosis. *Nephrology and dialysis* 2003;5(2):116–122

13. Захарова ЕВ, Ипатьева ЕИ, Тареева ЕИ и соавт. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек. *Нефрология и диализ* 2006;8(2):128–140

Zakharova EV, Ipatieva EI, Tareeva EI et al. Clinical course and predictors of death and esrd in patients with systemic lupus erythematosus and systemic vasculitis with kidney involvement. *Nephrology and dialysis* 2006;8(2):128–140

14. Арзиманова НА, Марасаев ВВ, Абиссова ТО. Иммуноморфологические особенности гломерулярного и тубулоинтерстициального поражения почек у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология* 2009;47(2):17–22. doi: 10.14412/1995-4484-2009-454

Arzimanova NA, Marasaev VV, Abissova TO. Immunomorphological features of glomerular and tubulointerstitial kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice* 2009;47(2):17–22. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-454

15. Торгашина АВ, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом. *Научно-практическая ревматология* 2010;48(4):14–26. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1161

Torgashina AV, Solovyev SK, Aleksandrova EN et al. Use of rituximab in patients with lupus nephritis. *Rheumatology Science and Practice* 2010;48(4):14–26. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-1161

16. Козловская НЛ, Шилов ЕМ, Метелев НА и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив* 2006;78(5):21–31

Kozlovskaya NL, Shilov EM, Metelev NA et al. Clinical and morphological characteristics of lupus nephritis in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv* 2006;78(5):21–31

17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725. doi: 10.1002/art.1780400928

18. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthr Rheum* 1992;35:630–640. doi: 10.1002/art.1780350606

19. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34:332–335

20. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y et al. Frequency

of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol* 2012;39:79–85. doi: 10.3899/jrheum.110532

21. De Rosa M, Rocha AS, Graciela De Rosa G and al. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep* 2020;13;5(7):1066–1068. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.005

22. Feng Yu F, Tan Y, Gang Liu G et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009;76(3):307–317. doi: 10.1038/ki.2009.136

23. Alsuwaida A, Husain S, Ghonaim MAI et al. Glomerular necrotic lesions and long-term outcomes among patients with proliferative lupus nephritis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(5):5787–5792

24. Zhang W, Yuan M, Hong L et al. Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents. *Lupus* 2016;25(14):1532–1541. doi: 10.1177/0961203316642312

25. Tao J, Wang H, Wang S-X et al. The predictive value of crescents in the disease progression of lupus nephritis based on the 2018 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Revision System: a large cohort study from China. *Renal Failure* 2020;42(1):166–172. doi: 10.1080/0886022X.2020.1726385

26. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93(4):789–796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023

27. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus Podocytopathy: A Distinct Entity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(4):547–548. doi: 10.2215/CJN.01880216

28. Sakhi H, Moktefi A, Bouachi K et al. Podocyte Injury in Lupus Nephritis. *J Clin Med* 2019;8(9):1340. doi: 10.3390/jcm8091340

29. Hu W, Chen Y, Wang Sh et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Apr 7;11(4):585–592. doi: 10.2215/CJN.06720615

30. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2569–2579. doi: 10.1002/art.20433

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

#### Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru). ORCID: 0000-0002-7179-5520

Карунная Анна Викторовна, врач-нефролог 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог отделения хронического гемодиализа, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-14; e-mail: [a.v.karunnaya@yandex.ru](mailto:a.v.karunnaya@yandex.ru). ORCID: 0000-0003-0758-8137

Сиповский Василий Георгиевич, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,  
корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведу-  
ющий лабораторией клинической иммунологии и морфо-  
логии научно-исследовательского института нефрологии.  
Тел.: +7(921)754-20-34; e-mail: sipovski@mail.ru; ORCID:  
0000-0002-1512-8037

**About the authors:**

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg,  
L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Insti-  
tute of Nephrology, Deputy Director for Research; Department  
of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Professor.  
Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru.  
ORCID: 0000-0002-7179-5520

Anna V. Karunnaya, MD

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg,  
L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research In-  
stitute of Nephrology, Department of Chronic Hemodialysis,  
nephrologist, Department of Propaedeutics of Internal Diseases  
with the Clinic, assistant. Phone: +7(812)338-69-14; e-mail:  
a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Vassili G. Sipovskii, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg,  
L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research In-  
stitute of Nephrology, Head of the Laboratory of Clinical Im-  
munology and Morphology. Phone: +7(921)754-20-34; e-  
mail: sipovski@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1512-8037

Поступила в редакцию: 21.08.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 21.08.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© Н.Е. Муштин, А.Н. Цед, А.К. Дулаев, Н.В. Леонтьева, А.Ш. Румянцев, 2020  
УДК 616.728.2 + 616.728.3]-089.28 : 616.61-073.27 : 612.115.35

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-55-64

*Н.Е. Муштин<sup>1</sup>, А.Н. Цед<sup>1\*</sup>, А.К. Дулаев<sup>1</sup>, Н.В. Леонтьева<sup>2</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>3,4</sup>*

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФРАКЦИОНИРОВАННЫХ И НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫХ ГЕПАРИНОВ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

<sup>1</sup>Кафедра травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>кафедра внутренних болезней и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Риск переломов шейки бедренной кости у гемодиализных пациентов оценивается в 25,6 на 1000 человек в год. Эндопротезирование тазобедренного сустава является методом выбора в лечении таких больных. Одной из причин общесоматических осложнений является значимо более частое формирование тромбов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Материалом для исследования послужили данные о 96 гемодиализных пациентах, которым в период с 2016 по 2019 год было выполнено первичное эндопротезирование тазобедренного. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** сравнить алгоритмы использования фракционированных и нефракционированных гепаринов после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, получающих программный гемодиализ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Наибольшее количество тромбозов отмечено в 1 группе (гепарин использовался только во время процедур гемодиализа): у 4 пациентов (16,6%), в группе 4 (с использованием фракционированного гепарина как во время процедур гемодиализа, так и в междиализные дни): у 2 пациентов (8%). При сравнении объема эвакуированной гематомы статистически достоверно наибольший объем был в группе 2 (с использованием нефракционированного гепарина как во время диализа, так и в междиализные дни), в среднем 98±52 мл. В этой же группе отмечалось наибольшее количество инфекционных осложнений: у 5 пациентов (21,8%); в группе 4: у 2 пациентов (8%). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведение тромбопрофилактики у гемодиализных пациентов после эндопротезирования крупных суставов фракционированными гепаринами как во время процедуры гемодиализа, так и в междиализные дни, позволяет снизить количество тромбоэмболических осложнений до 8% (16,6% при традиционной методике). Влияния на объем кровопотери и потребности в гемотрансфузиях не выявлено. При ежедневном использовании фракционированных гепаринов отмечено снижение уровня калия на 8,8%, общего холестерина – на 7,3%, триглицеридов – на 11,7%.

**Ключевые слова:** эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава, программный гемодиализ, тромбопрофилактика

*N.E. Mushtin<sup>1</sup>, A.N. Tsed<sup>1\*</sup>, A.K. Dulaev<sup>1</sup>, N.V. Leontyeva<sup>2</sup>, A.Sh. Romyantsev<sup>3,4</sup>*

## COMPARISON OF USING FRACTIONATED AND UNFRACTIONATED HEPARINS AFTER PRIMARY HIP AND KNEE ARTHROPLASTY IN PATIENTS RECEIVING PROGRAMMED HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>Department of Traumatology and Orthopaedics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine and Nephrology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>3</sup>Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>4</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The risk of femoral neck fractures in hemodialysis patients is estimated at 25.6 per 1000 people per year. Hip arthroplasty is the treatment choice in these patients. One of the causes of general somatic complications is the significantly more frequent formation of blood clots. **PATIENTS AND METHODS.** The material for the study was data on 96 hemodialysis patients who underwent primary hip arthroplasty in the period from 2016 to 2019. **THE AIM.** Comparison of various algorithms for

### Контактная информация:

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

### Corresponding author:

\*Tsed A.N. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rentgen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Traumatology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail: tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

the use of fractionated and unfractionated heparins after primary hip and knee arthroplasty in patients receiving programmed hemodialysis. **RESULTS.** The largest number of thrombosis was noted in group 1 (heparin was used only during hemodialysis procedures): in 4 patients (16.6%), in group 4 (using fractionated heparin both during hemodialysis procedures and on interdialysis days): in 2 patients (8%). When comparing the volume of the evacuated hematoma, the statistically significant volume was in group 2 (with the use of un fractionated heparin both during dialysis and on interdialysis days), on average  $98 \pm 52$  ml. In the same group, the greatest number of infectious complications was noted: in 5 patients (21.8%); in group 4: in 2 patients (8%). **CONCLUSION.** Conducting thromboprophylaxis in hemodialysis patients after arthroplasty of major joints with fractionated heparins, both during the hemodialysis procedure and on interdialysis days, can reduce the number of thromboembolic complications to 8% (16.6% with the traditional method). Affect on the volume of blood loss and blood transfusion not statistically significant. At the same time, there is a significant decrease in the level of potassium by 8.8%, total cholesterol by 7.3%, triglycerides by 11.7% with the daily use of fractionated heparins.

**Keywords:** arthroplasty of the hip and knee joints, programmed hemodialysis, thromboprophylaxis

Для цитирования: Муштин Н.Е., Цед А.Н., Дулаев А.К., Леонтьева Н.В., Румянцев А.Ш. Возможности использования фракционированных и нефракционированных гепаринов после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, получающих программный гемодиализ. *Нефрология* 2020;24(6):55-64. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-55-64

For citation: Mushtin N.E., Tsed A.N., Dulaev A.K., Leontyeva N.V., Rummyantsev A.Sh. Comparison of using fractionated and unfractionated heparins after primary hip and knee arthroplasty in patients receiving programmed hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):55-64 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-55-64

## ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов, получающих заместительную почечную терапию, продолжает ежегодно увеличиваться. Ожидается, что их число увеличится к 2030 году до 5 млн человек [1]. В России на конец 2018 года на хроническом гемодиализе находилось 54953 человек, что по сравнению с 2016–2017 гг. больше на 6,4% [2]. Вследствие нарушения минерального и костного обмена у пациентов, получающих программный гемодиализ, повышается риск переломов шейки бедренной кости. По данным M. Jadoul и соавт., риск переломов шейки бедренной кости оценивается в 8,9 на 1000 пациентов в год, при этом риск переломов любой локализации у гемодиализных пациентов оценивается в 25,6 на 1000 человек в год.

Эндопротезирование тазобедренного сустава является методом выбора в лечении таких больных. В то же время, опубликованы результаты ряда исследований, в которых отмечается увеличение частоты ортопедических и общесоматических осложнений. Прежде всего, это относится к острым ишемическим инсультам, сердечно-легочным осложнениям [3], что объясняет частый отказ хирургов в проведении подобных операций.

Одной из причин общесоматических осложнений является значимо более частое формирование тромбов. Можно выделить ряд факторов риска, часть которых имеют отношение к хронической болезни почек, а часть – к процедуре гемодиализа. Несомненно, важную роль играют выраженность уремической интоксикации, гиперволемиа, артериальная гипертензия, а также эпизоды интрадиализной гипотензии, которые во многом определяют особенности эндотелиальной дисфункции с

последующей активацией прокоагулянтов. Кроме того, существенное влияние оказывают изменения скорости кровотока во время сеанса гемодиализа, контакт крови с мембранами диализатора и проводящих систем, температура диализирующего раствора. Таким образом, риск тромбоэмболических осложнений у данных пациентов повышается на 26–49% [4–7]. В то же время, частота симптомных или асимптомных тромбоэмболических осложнений без проведения тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у пациентов без заболеваний почек может достигать 40%.

Другой немаловажной проблемой в данной когорте больных является повышенный риск геморрагических осложнений, включая геморрагический инсульт и массивные желудочно-кишечные кровотечения. Относительный риск кровотечений у гемодиализных больных в 10,7 раз выше по сравнению с больными, не страдающими заболеваниями почек.

На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций, регламентирующих проведение тромбопрофилактики после ортопедических операций среди пациентов, находящихся на ЗПТ. Использование пероральных антикоагулянтов, как, например, дабигатран и ривороксабан, у гемодиализных больных в настоящее время не рекомендовано, так как применение первого ограничивается скоростью клубочковой фильтрации не менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а второго – 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [8].

В современной литературе широко обсуждается вопрос о преимуществах использования фракционированных над нефракционированными

ми гепаринами для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ХБП 5Д, характеризующихся снижением частоты инсультов, инфарктов, а также случаев тромбоэмболий при незначительно повышающимся риске кровотечений [9].

С учетом возрастающей потребности в эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов из-за ежегодно увеличивающегося количества больных с терминальной почечной недостаточностью, возникла необходимость в разработке метода рациональной послеоперационной тромбопрофилактики, что и послужило целью данного исследования, а именно, сравнение различных алгоритмов использования фракционированных и нефракционированных гепаринов после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, получающих программный гемодиализ.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные о 96 гемодиализных пациентах, которым в период с 2016 по 2019 год было выполнено первичное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты были рандомизированы на 4 группы. В 1 группу вошли 24 (25%) пациента, у которых использовалась традиционная техника, включающая использование гепарина только во время процедуры гемодиализа в зависимости от массы тела. Во 2 группу вошли 23 (23,9%) пациента, у которых дополнительно использовался нефракционированный гепарин в дозировке 20 000МЕ/сут в междиализные дни. В 3 группу вошли 23 (23,9%) пациента, которым применялся нефракционированный гепарин во время процедуры гемодиализа и дополнительно низкомолекулярный гепарин в дозе 0,4 мг в междиализные дни. В 4 группу вошли 25 (26%) пациентов, которым применялся низкомолекулярный гепарин как во время процедуры гемодиализа, так и в междиализные дни. Совокупная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В процессе исследования сравнивали следующие показатели: количество тромбоцитов, уровень АПТВ, уровень общего холестерина, триглицеридов, калия, количество и характер тромбоцитарных и геморрагических осложнений, объем интраоперационной и суммарной кровопотери, объем гемотрансфузии. Объем интраоперационной кровопотери оценивался по количеству крови в ортопедическом аспираторе в конце операции.

Объем суммарной кровопотери оценивался по формуле  $\text{Mercurialy} = \text{объем крови} \times (\text{гематокрит до операции} - \text{гематокрит на 5 день после операции}) + \text{объем (мл) перелитой красной крови}$  [10]. Объем циркулирующей крови оценивали по формуле S. Nadler: для мужчин:  $608 + 0,0003668 \times (\text{рост, см})^3 + 32,2 \times \text{масса тела (кг)}$ ; для женщин:  $183 + 0,000356 \times (\text{рост, см})^3 + 33 \times \text{масса тела (кг)}$  [11]. Все лабораторные исследования производили накануне операции после процедуры гемодиализа и на 14 день после операции после процедуры гемодиализа. Для оценки геморрагических осложнений всем больным на 5-е сутки выполнялась пункция тазобедренного сустава с оценкой объема эвакуированной гематомы.

Первичное эндопротезирование тазобедренного и коленного сустава выполняли из стандартных доступов. С учетом выраженной степени остеопороза имплантировались эндопротезы только цементной фиксации. Рана ушивалась наглухо без постановки послеоперационных дренажей.

Критериями исключения в исследовании являлись:

- пациенты, получавшие дополнительные антикоагулянты и антиагреганты в анамнезе по поводу соматической патологии за исключением гепарина во время процедур гемодиализа;
- наличие в анамнезе аритмий, тромбозов;
- гепатиты В и С;
- отмечавшиеся ранее эпизоды любых кровотечений;
- пациенты после трансплантации почки.

Статистический анализ данных производили с помощью программы Statistica 13.3 («StatSoft, Inc.», США). Рандомизация пациентов по группам производилась Монте-Карло. Проверка количественных показателей на нормальность проводилось с оценкой асимметрии и эксцесса с помощью критерия Шапиро-Уилка. При ненормальном распределении показателей проводилось логарифмирование. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводилось путем объединения в вариационные ряды, где проводился расчет средних арифметических величин (ME), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая значимость различий количественных показателей, нормально распределенных между всеми группами, оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения средних показателей для связанных выборок (до операции и после) использовался парный t-критерий Стьюдента.

Таблица 1 / Table 1

**Распределение пациентов по группам исследования**  
**Distribution of patients by study groups**

Группа исследования	Пол		Возраст, лет	Характер патологии		Срок гемодиализа, лет	Коморбидный фон	
	М	Ж		ТБС	КС			
1 группа (n=24)	16 (70%)	8 (30%)	50±5,09	21 (85%)	3 (15%)	9,7±2,02	ССЗ Диабет Ожирение РА	18 6 4 3
2 группа (n=23)	16 (71,4%)	7 (28,57%)	51,1±4,9	21 (90,47%)	2 (9,52%)	10,4±2,44	ССЗ Диабет Ожирение РА	16 8 3 3
3 группа (n=23)	14 (65%)	9 (35%)	54,6±6,6	20 (85%)	3 (15%)	10,7±1,81	ССЗ Диабет Ожирение РА	15 6 6 4
4 группа (n=25)	17 (65%)	9 (35%)	50,9±10,5	21 (80%)	4 (20%)	11±2,21	ССЗ Диабет Ожирение РА	16 5 4 5

Примечание. ТБС – деформирующий артроз тазобедренного сустава; КС – деформирующий артроз коленного сустава; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; РА – ревматоидный артрит.

При обнаружении статистически значимых различий дополнительно проводился анализ путем попарного сопоставления совокупностей с помощью апостериорного критерия Тьюки. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент начала исследования группы статистически не различались между собой по основным клинико-лабораторным характеристикам.

Средний возраст больных составил  $53,3 \pm 7,6$  года. Преобладающая патология – деформирующий артроз тазобедренного сустава отмечен у 83% пациентов. Средний срок получения гемодиализа –  $10,7 \pm 2,1$  года. В табл. 2 представлены лабораторные показатели на момент начала исследования.

Как видно из табл. 2, статистически значимых различий между группами по изучаемым показателям выявлено не было.

На 14 сутки отмечалась разнонаправленная ди-

намика лабораторных показателей, которая отражена на рис. 1. Во второй группе достоверно повышался уровень АПТВ до  $43,2 \pm 1,9$  с, снижался уровень тромбоцитов до  $172 \pm 30,2 \times 10^9/\text{л}$ , повышался уровень калия до  $5,7 \pm 0,4$  ммоль/л. В третьей группе также достоверно отмечался подъем уровня АПТВ до  $40,3 \pm 1,9$  с, уменьшалось количество тромбоцитов до  $183,7 \pm 39,1 \times 10^9/\text{л}$ , снижение уровня калия до  $5,4 \pm 0,3$  ммоль/л. В четвертой группе отмечалось незначимое снижение количества тромбоцитов до  $222,6 \pm 37,2 \times 10^9/\text{л}$ , значимое снижение уровня калия до  $5,2 \pm 0,4$  ммоль/л.

Во второй группе: повышался уровень общего холестерина до  $4,4 \pm 0,2$  ммоль/л, триглицеридов  $2,1 \pm 0,4$  ммоль/л. В четвертой группе: снижался уровень общего холестерина до  $3,7 \pm 0,4$  ммоль/л, снижался уровень триглицеридов до  $1,6 \pm 0,3$  ммоль/л.

Кроме того, был проанализирован суммарный объем кровопотери между группами исследования. На рис. 2 отражено сравнение объемов кровопотери.

Таблица 2 / Table 2

**Лабораторные показатели на момент начала исследования**  
**Laboratory indicators at the start of the study**

Показатель	1 группа N=24	2 группа N=23	3 группа N=23	4 группа N=25	P
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	$36,3 \pm 5,9$	$35,5 \pm 4,1$	$36,5 \pm 4,7$	$36,2 \pm 5,3$	0.899
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$182,6 \pm 23,5$	$215,4 \pm 25,8$	$197,1 \pm 28,9$	$222,4 \pm 24,8$	0.069
Общий холестерин, ммоль/л	$4,2 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,8$	$3,9 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,8$	0.071
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$	0.181
Калий, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,1$	0.229
Гемоглобин, г/л	$98 \pm 5,1$	$98 \pm 3,4$	$98 \pm 4,2$	$98 \pm 4,9$	0.795

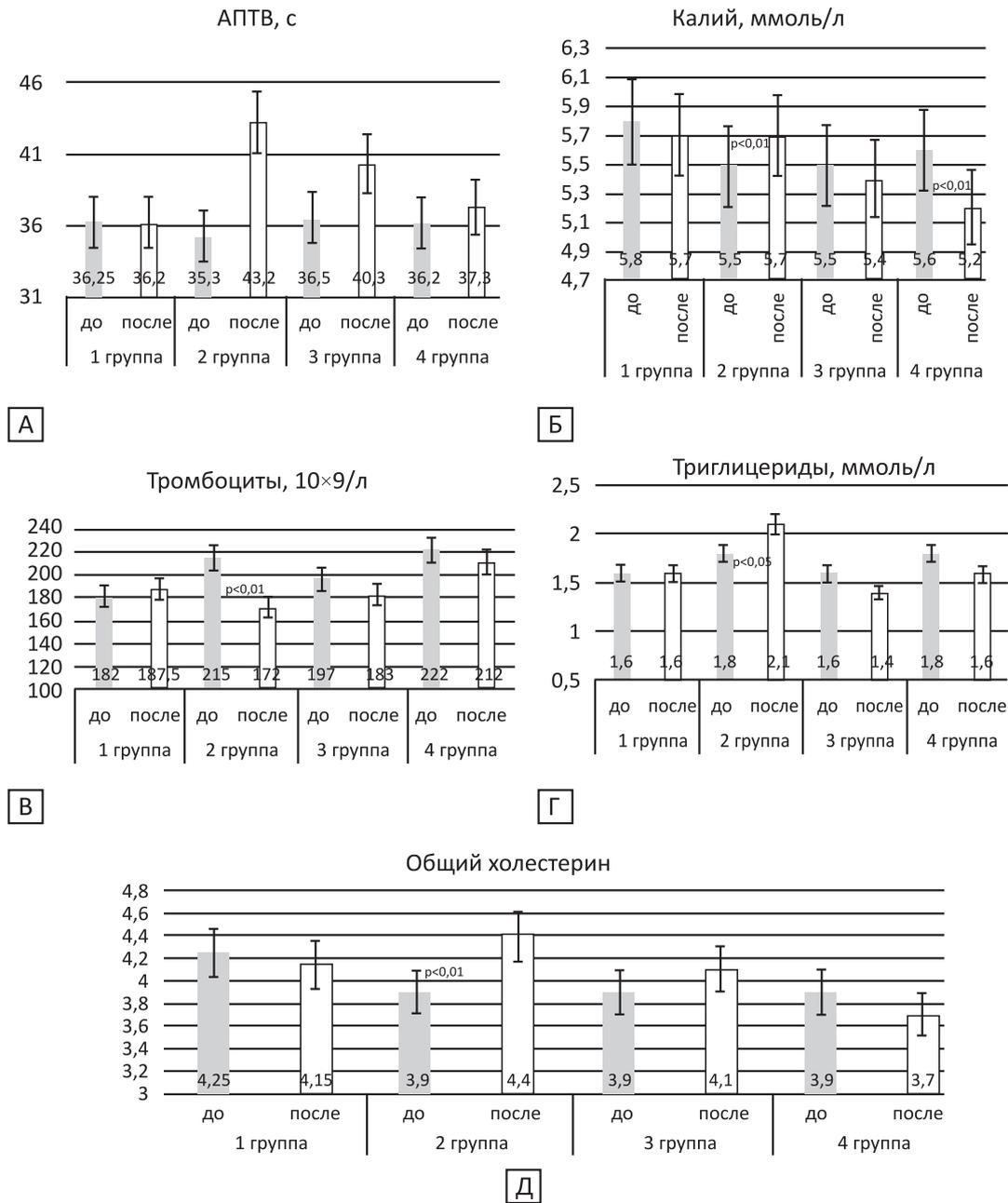


Рисунок 1: А – динамика изменения уровня АПТВ; Б – динамика изменения калия; В – динамика изменения уровня тромбоцитов; Г – динамика уровня триглицеридов; Д – динамика уровня общего холестерина.  
 Figure 1: A - dynamics of change in the level of APTT; B - dynamics of potassium change; B - dynamics of changes in the level of platelets; G - dynamics of the level of triglycerides; D - dynamics of the level of total cholesterol.

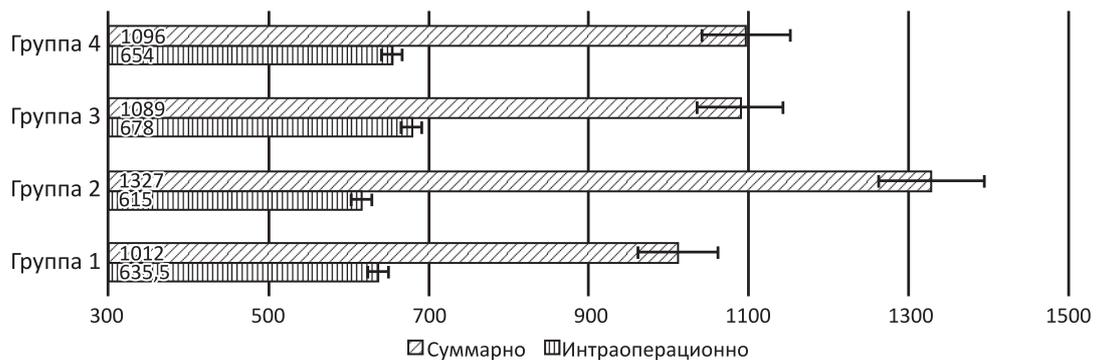


Рисунок 2. Объем кровопотери в разных группах исследования  
 Figure 2. The volume of blood loss in different study groups

Таблица 3 / Table 3

**Структура тромбоемболических осложнений****The structure of thromboembolic complications**

Группа	Тромбоз фистулы N (%)	Тромбоз глубоких вен н/конечности N (%)	Тромбоз поверхностных вен н/конечности N (%)
1	3 (12,5%)	1 (4,1%)	–
2	1 (4,3%)	–	–
3	1 (4,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)
4	1 (4%)	–	1 (4%)

Между группами значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери не отмечалось, в среднем значение составило – 628,5±118,9 мл ( $p=0,353$ ). Наибольшая суммарная кровопотеря отмечена в группе 2, в среднем – 1325,76±145,2 мл ( $p=0,001$ ). Между 1, 3 и 4 группами разница статистически не значима, в среднем – 1123,5±102,5 мл ( $p=0,283$ ).

Наибольший объем трансфузии эритроцитарной взвеси потребовался в группе 2 ( $p=0,001$ ), в среднем – 786,5 ± 147,9 мл. Между группами 1, 3 и 4 не отмечалась статистически достоверная разница ( $p=0,173$ ), в среднем потребовалось 648,8 ± 118,5 мл.

В табл. 3 показаны сведения отмечавшихся тромботических осложнений.

Наибольшее количество тромбозов отмечено в 1 группе: у 4 пациентов (16,6%), в группе 4: у 2 пациентов (8%). При сравнении объема эвакуированной гематомы статистически достоверно наибольший объем был в группе 2, в среднем – 98±52 мл. Наибольшее количество инфекционных осложнений также отмечалось в группе 2: у 5 пациентов (21,8%); в группе 4: у 2 пациентов (8%). Тромбоемболией легочной артерии, инфарктов, инсультов не было отмечено ни одного больного за весь период наблюдения.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Потребность в эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных пациентов составляет 35 на 100000 населения /год по сравнению с 5,3 на 10000/год у пациентов, не страдающих заболеваниями почек. В то же время, у пациентов, получающих ЗПТ, наблюдаются значимо большие показатели летальности, сроков госпитализации и частоты осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава [12, 13]. Специфические ортопедические осложнения, как правило, связаны с выраженной остеодистрофией. К ним относят раннее асептическое расшатывание компо-

нентов эндопротеза, инфекционные осложнения, повышенную частоту интраоперационных переломов. Кроме этого в популяции гемодиализных пациентов часто наблюдаются общесоматические осложнения, в том числе связанные с тромбозами.

У больных, не страдающих заболеваниями почек, отказ от проведения тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава приводит к тромбозу глубоких вен нижних конечностей в 39–74% случаев. Частота тромбозов снижается до 18–31% при проведении тромбопрофилактики фракционированными гепаринами. Данные аутопсийных исследований показывают 0,4–12% тромбоемболией легочной артерии в течение следующих 12 мес после эндопротезирования при отказе от тромбопрофилактики.

В ряде исследований было показано, что частота тромбоемболических осложнений у гемодиализных больных – низкая по сравнению с людьми, не страдающими заболеваниями почек. Это объясняется уремической дисфункцией тромбоцитов и нарушениями в системе гемостаза. Авторы не рекомендуют проводить тромбопрофилактику при хирургических вмешательствах у диализных больных [14]. Однако, по другим данным, риск тромбоемболических осложнений является высоким и сопоставим с лицами без заболевания почек. Так, по данным D. Tveit и соавт., частота тромбоемболических осложнений при хирургических вмешательствах у диализных больных в 2 раза выше по сравнению с пациентами без заболевания почек. В исследовании M. Wiesholzer и соавт., проводивших аутопсию гемодиализных больных после различных оперативных вмешательств, было обнаружено наличие тромбоемболией легочной артерии у 12,43% пациентов, которая не была диагностирована прижизненно.

G. Hergenroeder и соавт. исследовали риск тромбоемболических осложнений у гемодиализных больных при различных заболеваниях, в том числе при эндопротезировании суставов и переломах шейки бедра. У 10% пациентов наблюдали развитие тромбозов, одним из которых были тромбозы церебральных артерий. Авторы сделали вывод о высоком риске артериальных и венозных тромбозов у диализных больных, как результат множественных факторов, таких как диабет, хроническое воспаление, возникающее при проведении процедур гемодиализа, повышенный уровень гомоцистеина, дисфункцию тромбоцитов и использование эритропоэтина. В более позднем исследовании M. Wiesholzer и соавт. сообщается о частоте ишемических инсультов в 3,78 на

100 пациентов в год среди диализных больных, как проявления тромбоза церебральных артерий. В нашем исследовании в 1 группе пациентов (где не проводилась тромбопрофилактика) было отмечено наибольшее количество тромбозов у 4 пациентов (16,6%). В основном это были тромбозы фистул. Не было зафиксировано ни одного пациента с тромбоэмболией легочной артерии, что связывали с введенными критериями исключения, а именно, в исследование не были включены пациенты с аритмиями.

И хотя клинические эффекты фракционированных гепаринов сопоставимы, все они имеют разную фармакокинетику. *Дальтепарин* (Фрагмин) имеет самую большую молекулярную массу среди фракционированных гепаринов, обладая при этом наименьшей анти Ха активностью, а клиренс менее зависим от выделительной функции почек [9]. Использование *дальтепарина* в качестве антикоагулянта для гемодиализа после фармакокинетических исследований может быть рутинным. Он также может быть использован в профилактической дозе в 5000 МЕ по меньшей мере в течение 5 дней без клинических признаков аккумуляции, таких как кровотечение. *Эноксапарин* (клексан) является фракционированным гепарином, наиболее хорошо изученным у пациентов на ЗПТ. Во множестве исследований доказана эффективность и безопасность препарата для использования при профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов на гемодиализе. При этом рекомендуют снижать дозу препарата у пациентов на гемодиализе на 50%, но это повышает риск тромбоэмболических осложнений. Имеются ограниченные данные по использованию *Надропарина* (фраксипарин) у гемодиализных больных. И хотя несколько исследований доказали эффективность и безопасность препарата для использования во время гемодиализа вместо нефракционированного гепарина, имеется лишь одно исследование *Alhenc-Gelas* и соавт. [15] по использованию *надропарина* для профилактики тромбоэмболических осложнений у 6 пациентов с хронической почечной недостаточностью, показавшее появление признаков аккумуляции. *Тинзапарин* безопасно использовался для замены нефракционированного гепарина во время процедур гемодиализа. Также в литературе упоминается использование *тинзапарина* ежедневно для терапии тромбоза у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 20–29 мл/мин, где не отмечались нежелательные явления аккумуляции, что позволяет сделать вывод о возможности безопас-

ного использования препарата у гемодиализных больных.

В клинических рекомендациях American College of Chest Physicians [16] утверждается, что использование фракционированных гепаринов в качестве тромбопрофилактики возможно, но за исключением эноксапарина. Точная доза и кратность введений не определены, так как недостаточно сведений об аккумуляции антикоагулянтов у гемодиализных больных.

Таким образом, можно сделать вывод об эффективности и безопасности кратковременного ежедневного использования фракционированных гепаринов для тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных. С учетом приведенных данных мы рекомендуем использовать эноксапарин, как наиболее изученный препарат, в стандартной дозе 0,4 мг.

Наряду с тромбозами у больных, получающих гемодиализ, имеется повышенный риск кровотечений, связанный с нарушениями в системе свертывания крови. Кровотечения являются самым частым осложнением у диализных больных, что ограничивает возможности использования различных антикоагулянтов. Существующее мнение об аккумуляции фракционированных гепаринов и их стоимость заставляют использовать нефракционированный гепарин [17]. *Thorevska* и соавт. [18] в своем исследовании показали значительно большее количество «малых» кровотечений при использовании эноксапарина у больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин (OR 2,54, 95% ДИ 1,01–6,36) по сравнению с нефракционированными гепаринами. С другой стороны – в мета-анализе по использованию эноксапарина риск «большого» кровотечения был сопоставим с пациентами без нарушения функции почек [19]. В другом метаанализе не было обнаружено статистической разницы в вероятности кровотечений при использовании фракционированных и нефракционированного гепарина при постоянном использовании на гемодиализе [20]. Нефракционированный гепарин оказывает антикоагулянтный эффект за счет ингибирования Ха фактора и тромбина, имеет период полураспада до 2 ч, может связываться с белками плазмы, пластиком трубок и поверхностями диализных мембран, делая непредсказуемым период выведения [21]. Также известны побочные эффекты гепарина в виде тромбоцитопении, повышенной кровоточивости, что требует постоянного контроля лабораторных анализов [19]. В рамках нашего исследования значимую тромбоцитопению отме-

чали именно во второй группе, где нефракционированный гепарин применялся дополнительно в междуализные дни. Также во второй группе отмечалась наибольшая суммарная кровопотеря, потребовавшая наибольшего количества гемотрансфузий. В то же время, фракционированные гепарины ингибируют преимущественно Ха фактор, практически не оказывая эффект на тромбин, что может снижать риски кровотечений [19, 21]. В нашем исследовании суммарный объем кровопотери в 4 группе был сопоставим с 1 группой, что может доказывать это утверждение. С другой стороны, контроль активности может быть проведен только за счет определения уровня анти Ха фактора, что практически недоступно в городских больницах. Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о риске кровотечения при использовании фракционированных гепаринов у пациентов на гемодиализе для тромбопрофилактики при хирургических вмешательствах.

Наиболее частой причиной повышенной смертности пациентов на заместительной почечной терапии при хирургических вмешательствах являются сердечно-сосудистые осложнения [22]. Важной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений является дислипидемия, усугубляемая использованием нефракционированного гепарина вследствие выделения липопротеинлипазы из эндотелия сосудистой стенки в кровеносное русло [23]. В 1992 году Т. Акиба и соавт. сравнили эффект фракционированных и нефракционированных гепаринов у диализных больных и показали, что последние могут вызывать дислипидемию [24]. Несколько последующих исследований также показали улучшение липидного обмена при использовании фракционированных гепаринов у диализных больных [25, 26]. Однако, недавние исследование показали отсутствие достоверных различий в показателях липидного обмена [27, 28]. Исследование SHARP (The Study of Heart and Renal Protection) [29] не показало преимуществ фракционированных гепаринов в липидном обмене. В то же время, исследование глобального регистра острого коронарного синдрома (GRACE) показало тенденцию к снижению смертности у пациентов с хронической почечной недостаточностью при использовании фракционированных гепаринов. В нашем исследовании в группе 4 (клексан использовался как во время гемодиализа, так и в междуализные дни) наблюдали снижение и триглицеридов, и общего холестерина, хотя разница была статистически незначимой. Отсутствие значимой разницы мо-

жет быть объяснено малым числом пациентов в группах сравнения.

Нам удалось найти только одну работу, где описывался опыт тромбопрофилактики с помощью фракционированных гепаринов именно при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных. S. Ahmet и соавт. [30] исследовали осложнения и среднесрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у диализных больных. Среди 42 пациентов у 2 развился инфаркт миокарда и у 1 развилась тромбоэмболия легочной артерии. У 2 пациентов на фоне проведения тромбопрофилактики гепарином потребовалась повторная операция для эвакуации гематомы, у 2 пациентов развилась глубокая парапротезная инфекция, которую авторы связывали с неэвакуированной гематомой. Смертность в первый год составила 42,8%, причиной которой считали наличие отягощенного общесоматического фона. В нашем исследовании не проводились ранние ревизионные операции для эвакуации гематомы, ввиду выполнения пункций оперированного сустава всем пациентам на 5-е сутки. Однако необходимо отметить, что наибольший объем послеоперационной гематомы в  $98 \pm 52$  мл был эвакуирован именно во второй группе (с дополнительным использованием гепарина в междуализные дни).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведение тромбопрофилактики при эндопротезировании тазобедренного сустава у диализных больных нефракционированными гепаринами значительно снижает риски тромбозов (во 2 группе только у 1 пациента возник тромбоз фистулы), однако многократно значительно возрастает риск кровотечения и повышается необходимость в гемотрансфузиях, делая этот способ неприемлемым. Использование пероральных препаратов запрещено из-за доказанного эффекта аккумуляции и также возрастающего риска кровотечения. Использование фракционированных гепаринов как во время процедуры гемодиализа, так и в междуализные дни после ортопедических операций на объем кровопотери и гемотрансфузии статистически значимо не влияет. Ежедневное применение нефракционированного гепарина повышает риски кровотечений и увеличивает потребность в гемотрансфузиях. Для разработки оптимальных алгоритмов тромбопрофилактики после ортопедических операций у пациентов, получающих программный гемодиализ, требуются более обширные исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
REFERENCES

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385:1975-1982. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9
2. Отчет Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. 2018 год. <http://nepfro.ru/index.php?r=site/pageView&id=278%20,%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=278>  
Report of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. 2018 year.
3. Lin JC, Liang WM. Mortality and complications after hip fracture among elderly patients undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol* 2015;16:100. doi: 10.1186/s12882-015-0099-0
4. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol* 2014; 3(3):99-104. doi: 10.12860/jnp.2014.19
5. Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 2015; 87:1209-1215
6. Ng KP, Edwards NC, Lip GYH et al. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):615-632
7. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015;65:701-709. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.004
8. Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов и боли легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах. МЗ РФ Приказ №233 от 09.06.2003 г.  
Patient management protocol. Prevention of pulmonary thromboembolism during surgical and other invasive interventions. Ministry of Health of the Russian Federation Order No. 233 dated 09.06.2003.
9. Jose MD, Longmuir H, Dodds B et al. Anticoagulation for people receiving long-term hemodialysis (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011858
10. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 1996;13:465-478. doi: 10.1185/03007999609115227
11. Nadler S, Hidalgo J, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962;51(2):224-232
12. Ponnusamy KE, Jain A, Thakkar SC et al. Inpatient mortality and morbidity for dialysis-dependent patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(16):1326-1332. doi: 10.2106/JBJS.N.01301
13. Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR et al. Complications and mortality in chronic renal failure patients undergoing total joint arthroplasty: a comparison between dialysis and renal transplant patients. *J Arthroplast* 2016;31(2):465-472. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.003
14. Mossey RT, Kasabian AA, Wilkes BM et al. Pulmonary embolism: low incidence in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1982;142:1646-1648
15. Alhenc-Gelas M, Rossert J, Jacquot C, Aiach M. Pharmacokinetic study of the low-molecular-weight heparin fraxiparin in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1995;71: 149-152
16. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:141S-59S
17. Pettigrew M, Soltys GI, Bell RZ et al. Tinzaparin reduces health care resource use for anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2011;15(2):273-279. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00531.x
18. Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004;125:856-863. doi: 10.1378/chest.125.3.856
19. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144(9):673-684
20. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3192-3206. doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35
21. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7(9):499-508. doi: 10.1038/nrneph.2011.88
22. De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782-1789. doi: 10.1001/jama.2009.1488
23. Tsai MH, Fang YU, Leu JG. Tinzaparin Provides Lower Lipid Profiles in Maintenance Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Observational Study. *SWJ* 2014;486781
24. Akiba T, Tachibana K, Ozawa K et al. Long-term use of low molecular weight heparin ameliorates hyperlipidemia in patients in hemodialysis. *ASAIO Journal* 1992;38(3):M326-M330
25. Leu J-G, Liou H-H, Wu S-C et al. Low molecular weight heparin in diabetic and nondiabetic hypercholesterolemic patients receiving long-term hemodialysis. *Journal of the Formosan Medical Association* 1998;97(1):49-54
26. Elisaf MS, Germanos NP, Bairaktari HT et al. Effects of conventional vs. low-molecular-weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *The American Journal of Nephrology* 1997; 17(2):153-157
27. Bernieh B, Boobes Y, Al Hakim MR et al. Long-term use of low-molecular-weight heparin in hemodialysis patients: a 7-year experience. *Blood Purification* 2009;27(3):242-245. doi: 10.1159/000199429
28. Resić H, Kukavica N, Sahović V, Masnić F. Different effects of low weight molecular heparin and unfractionated heparin on lipid profile and coagulation at haemodialysis patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2010;10(supplement 1):S56-S62
29. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2011; 377(9784): 2181-2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
30. Salduz A, Polat G, Akgül T et al. Complications and mid-term outcomes of hemiarthroplasty in hemodialysis patients. *Acta Ortop Bras* 2017;25(5):220-223. doi:10.1590/1413-785220172505167473

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

**Сведения об авторах:**

Асс. Муштин Никита Евгеньевич  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра травматологии и ортопедии. Тел.: +7(812)338-65-07; e-mail: mushtin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7264-7861

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

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

Проф. Леонтьева Наталия Владимировна, д-р мед. наук  
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47,  
павильон 18. Северо-Западный государственный медицин-  
ский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутрен-  
них болезней и нефрологии. Тел.: +7(812)543-05-86; e-mail:  
leontyevanv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0873-8264

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.  
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра  
факультетской терапии. Тел.: +7(812)326-03-26.  
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-  
ский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра  
пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(812)-234-01-65;  
e-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

**About the authors:**

Assistant Nikita E. Mushtin, MD, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rent-  
gen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Trau-  
matology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail:  
mushtin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7264-7861

Ass. prof. Aleksandr N. Tsed, MD, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rent-  
gen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Trau-

matology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail:  
tsed@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8392-5380

Prof. Natalia V. Leontyeva, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 195067, Russian Federation, Saint Petersburg,  
Piskarevsky Ave 47, pavilion 18. North-West State Medical  
University named after I.I. Mechnikov, Department of Internal  
Medicine and Nephrology. Phone: +7(812)543-05-86; e-mail: le-  
ontyevanv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0873-8264

Prof. Aleksandr K. Dulaev MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Rent-  
gen str., 12, build. 44. Pavlov University, Department of Trau-  
matology and Orthopaedics. Phone: +7(812)338-65-07; e-mail:  
travmal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4079-5541

Prof. Aleksandr Sh.Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106, Russian Federation, Saint Petersburg, V.O.,  
21 line 8a. Saint Petersburg State University, Department of Fac-  
ulty Therapy. Phone: +7(812)326-03-26; e-mail: rash.56@mail.  
ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Поступила в редакцию: 05.09.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 05.09.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© И.С. Шорманов, А.И. Дубров, С.А. Жигалов, 2020  
УДК 616.61-008.64-036.12-073.27 : 615.273.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-65-70

*И.С. Шорманов<sup>1</sup>, А.И. Дубров<sup>2</sup>, С.А. Жигалов<sup>1\*</sup>*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОКСИПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-ЭПОЭТИНА БЕТА У БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ ПРИ КОНВЕРСИИ С ЭПОЭТИНОВ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

<sup>1</sup>Кафедра урологии с нефрологией, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; <sup>2</sup>Ярославский диализный центр, Ярославль, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета является представителем новой генерации препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) III поколения с длительной активацией рецепторов эритропоэтина. Несмотря на то, что эффективность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета была подтверждена в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях, продолжается изучение препарата, направленное на оценку безопасности и переносимости у пациентов с хронической почечной анемией ранее получавших терапию препаратами рчЭПО I поколения. **ЦЕЛЬ.** Оценка эффективности и безопасности перевода с рчЭПО I поколения эпоэтин альфа (Эпокрин, Аэприн, Эральфон) на активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (CERA) – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (Мирцера) при внутривенном использовании 1 раз в месяц для поддержания стабильного уровня гемоглобина (Hb) у пациентов с ЭПО-зависимой анемией, находящихся на программном гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено ретроспективное исследование 116 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, переведенных с рчЭПО I поколения (месяцы с -12 по -1) на CERA (Мирцера) (месяцы с 1 по 12). В качестве препаратов рчЭПО I поколения использовались препараты эпоэтина альфа (Альфа-ЭПО): Эпокрин, Аэприн, Эральфон. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** 1) Применение CERA (Мирцера) позволяет поддерживать стабильный уровень Hb, а его динамика отличается плавностью, что резко контрастирует с выраженными колебаниями на фоне применения эпоэтинов короткого действия. 2) Частота модификации дозы на фоне CERA (Мирцера) была вдвое ниже по сравнению с частотой модификации дозы на фоне Альфа-ЭПО (1,4±0,15 и 2,1±0,3 эпизода/год соответственно). 3) Нежелательные явления, связанные с приемом CERA (Мирцера), были редки. Выявлено нарастание показателей артериального давления (АД) (систолического, диастолического, среднего) на фоне применения CERA (Мирцера) по сравнению с Альфа-ЭПО. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение CERA (Мирцера) позволяет эффективно и безопасно поддерживать стабильный уровень Hb у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

**Ключевые слова:** гемодиализ, анемия, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия

*I.S. Shormanov<sup>1</sup>, A.I. Dubrov<sup>2</sup>, S.A. Zhigalov<sup>1\*</sup>*

## THE EFFICIENCY AND SAFETY OF METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA USAGE IN PATIENTS WITH DIALYSIS, WHO ARE TRANSITIONING FROM SHORT-ACTING EPOETHINS

<sup>1</sup>Department of urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; <sup>2</sup>Yaroslavl dialysis center, Yaroslavl, Russia

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (PEG-EPO) is a representative of a third-generation erythropoiesis-stimulating agent with a continuous erythropoietin receptor activator (CERA). Although the effectiveness of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta has been confirmed in multicenter randomized clinical trials, research continues to examine the safety and tolerability in patients with chronic renal anemia previously treated with recombinant human erythropoietins (rhEpo) of the first generation. **AIMS.** Evaluation of the efficacy and safety during the transition from rhEpo of first generation epoetin alpha (Epoetin, Aepirin, Eralfon) to third generation continuous activator erythropoietin receptor (CERA), methoxy polyethyleneglycol-epoetin beta (Mircera) administered intravenously every 4 weeks to maintain a stable hemoglobin (Hb) in patients with EPO-dependent anemia in programed hemodialysis (PhD). **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective study was conducted enrolling 116 patients with terminal stage renal failure. They all were undergoing the renal replacement therapy with programmed hemodialysis, and were all being transferred from rhEpo of the first generation (months from -12 to -1) to CERA (Mircera) (months from 1 to 12). As rhEpo first generation drugs with epoetin alpha (Alpha-EPO) were used Epoetin, Aepirin, Eralfon. **RESULTS.** 1. The use of CERA allows one to maintain a stable level of hemoglobin, with smooth dynamics. In sharp contrast, the short-acting epoetins induce drastic fluctuations. 2. The dose modification in the CERA (Mircera) therapy was half

### Контактная информация:

\*Жигалов С.А. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Ярославский государственный медицинский университет, кафедра урологии с нефрологией. Тел.: +7(915)970-92-51; sergey.zhigalov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

### Corresponding author:

\*S.A. Zhigalov. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsiionnaya st., 5. Yaroslavl State Medical University, Department of urology and Nephrology. Phone: +7(915)970-92-51; sergey.zhigalov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

as frequent, compared to the frequency of dose modification in the alpha-EPO therapy ( $1.4 \pm 0.15$  and  $2.1 \pm 0.3$  episodes/year, respectively). 3. Adverse events associated with the use of CERA (Mircera) were rare. An increase in blood pressure indicators was revealed in CERA (Mircera) therapy, compared with the use of alpha-EPO. **CONCLUSION.** The use of CERA (Mircera) allows for the effective and safe maintenance of stable hemoglobin level in patients receiving treatment with program hemodialysis.

**Keywords:** hemodialysis, anemia, continuous erythropoietin receptor activator

Для цитирования: Шорманов И.С., Дубров А.И., Жигалов С.А. Эффективность и безопасность применения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у больных на диализе при конверсии с эпоэтинов короткого действия. *Нефрология* 2020;24(6):65-70. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-65-70  
For citation: Shormanov I.S., Dubrov A.I., Zhigalov S.A. The efficiency and safety of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta usage in patients with dialysis, who are transitioning from short-acting epoethins. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):65-70 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-65-70

## ВВЕДЕНИЕ

Анемия является неотъемлемым проявлением хронической болезни почек (ХБП) и формируется в результате сложного многофакторного влияния дисфункции почек. Анемия начинает регистрироваться уже с 3 стадии ХБП и наблюдается у подавляющего большинства больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Наряду с основным патогенетическим механизмом почечной анемии – снижением продукции эндогенного эритропоэтина, значимую роль играют дефицитные состояния (железа, витаминов  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), а также хроническое воспаление и гиперпаратиреоз.

История заместительной терапии препаратами рчЭПО берет начало с середины 80-х годов. Благодаря этим препаратам удалось отказаться от частых гемотрансфузий, как основного метода коррекции почечной анемии. I поколение препаратов характеризуется коротким периодом полувыведения, что требует довольно частого введения.

Следующим этапом в создании эритропоэз-стимулирующих лекарственных средств стала разработка рчЭПО II поколения – дарбэпоэтина альфа (зарегистрирован в Европе для применения в нефрологии в 2001 г.). В этом препарате к молекуле рчЭПО были присоединены углеводородные цепи. Подобное изменение молекулы привело к увеличению периода полувыведения. Внедрение дарбэпоэтина позволило увеличить интервалы между введением до 2 нед без потери эффективности препарата.

С 2005 г. стала доступной новая генерация препаратов рчЭПО III поколения с длительной активацией рецепторов эритропоэтина (Continuous Erythropoietin Receptor Activator, CERA). Первым и пока единственным представителем этого поколения является метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета. Этот препарат был получен в результате присоединения к эпоэтину бета большой молекулы метоксиполиэтиленгликоля (молекулярная масса – 30 кДа), что привело к увеличению массы вещества вдвое – до 60 кДа [1, 2]. По сравнению с эпоэтином у CERA в 50–100 раз меньше сродство к эритропоэтиновым рецепторам, главным образом, за счет непрочного

соединения с ними [3]. CERA, стимулируя эритропоэтиновые рецепторы, не вызывает их интернализации, что обуславливает возможность их повторной стимуляции. В результате этих особых свойств CERA имеет длительный период полувыведения, составляющий около 130 ч [4].

Эффективность и безопасность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета была подтверждена в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях AMICUS, PROTOS, PATRONUS, MAXIMA.

Завершая краткий обзор проведенных клинических исследований по применению CERA у больных, получающих диализ, необходимо отметить, что во всех исследованиях по применению данного препарата (n=2737) был показан сравнимый уровень безопасности применения CERA с другими препаратами рчЭПО [5].

Цель нашего исследования – оценка эффективности, безопасности и переносимости CERA при внутривенном введении 1 раз в месяц для поддержания стабильного уровня гемоглобина у пациентов с хронической почечной анемией на программном гемодиализе, ранее получавших терапию препаратами рчЭПО I поколения (Эпокрин, Аэприн, Эральфон).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 116 пациентов с ТПН, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, переведенных с рчЭПО I поколения (месяцы с -12 по -1) на CERA (Мирцера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) (месяцы с 1 по 12). В качестве препаратов рчЭПО I поколения использовались препараты эпоэтина альфа (Альфа-ЭПО): Эпокрин, Аэприн, Эральфон.

Длительность приема CERA (Мирцера) составила: 12 мес – 74,1 % (46/62), 11 мес – 8,0 % (5/62), 10 мес – 4,8 % (3/62), 9 мес – 4,8 % (3/62), 8 мес – 8,0 % (5/62); Альфа-ЭПО: 12 мес – 48,3 % (30/62), 11 мес – 25,8 % (16/62), 10 мес – 14,5 % (9/62), 9 мес – 8,0 % (5/62), 8 мес – 3,2 % (2/62).

Исследование проводилось на базе ООО «Ярославский диализный центр». Из-за побочных эффектов исключены 4 пациента, 50 пациентов не включены в ретроспективное исследование вследствие того, что прием CERA (Мирцера) составил менее 8 мес. В окончательный анализ вошли 62 пациента – 50% (31/62) мужчин и 50% (31/62) женщин, возраст –  $59,3 \pm 9,7$  года.

Средняя длительность лечения ГД составила  $7,2 \pm 5,03$  года. ТПН наступила в результате следующих причин: хронический гломерулонефрит – у 26, диабетическая нефропатия – у 9, поликистозная болезнь почек – у 8, ишемическая болезнь почек – у 5, первичный нефроангиосклероз – у 4, хронический интерстициальный нефрит – у 4, гидронефротическая трансформация почек – у 2, врожденные аномалии развития почек – у 4 больных.

Критерии включения в исследование:

- 1) согласие на обработку персональных данных;
- 2) возраст – старше 18 лет;
- 3) стандартная поддерживающая терапия препаратами рчЭПО альфа (Эпокрин, Эральфон, Аэприн) в/в после процедуры ГД не менее 8 мес до конверсии на CERA (Мирцера) и терапия CERA (Мирцера) в/в после процедуры ГД не менее 8 мес после конверсии.

Критерии исключения:

- 1) артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции ( $AD \geq 180/100$  мм рт. ст.);
- 2) гемотрансфузии в анамнезе;
- 3) онкологические заболевания;
- 4) тромбоцитоз (тромбоциты  $>500 \times 10^9/л$ ).

Методы исследования:

1. Общее состояние больного оценивалось на каждом визите 3 раза в неделю (жалобы, ЧСС, функционирование АВ фистулы);

2. Мониторинг АД 3 раза в неделю до процедуры ГД;

3. Лабораторные показатели: общий анализ крови оценивался (уровень Hb) ежемесячно, показатели ферритина, паратгормона, альбумина – ежеквартально;

4. Адекватность процедуры ГД по формуле Даугирдас-П ежемесячно [6].

Статистический анализ проводился при помощи программ Statistica 10 для Windows, а также статистического пакета Jamovi. Для групп с нормальным распределением количественного признака рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для групп с ненормальным распределением – медиана и межквартильный размах – Me (Q1;Q3). Достоверность различий исследуемых показателей определяли с использованием

методов непараметрической статистики. Сравнение показателей для связанных групп проводилось с помощью критерия Фридмана, далее методом апостериорных попарных сравнений с помощью критерия Дурбина-Коновера. Корреляционный анализ проводился с помощью метода Спирмена. Для сравнения независимых групп по количественному признаку с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние ежемесячные значения гемоглобина за 24 мес представлены в табл. 1. Уровень гемоглобина в начале (1 мес.) и в конце назначения CERA (Мирцера) (12 мес.) статистически между собой не отличался ( $95,6 \pm 12$  и  $99,4 \pm 12,1$  г/л,  $p=0,09$  соответственно). В течение года колебания гемоглобина были незначительными.

Как видно на графике (рис.1.) изменения концентрации Hb на фоне применения Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) носили волнообразный характер с максимальными пиками концентрации на -12 и -3 и минимальными значениями на -8 и -1 мес. Колебания уровня Hb носили статистически значимый характер (анализ с помощью критерия Фридмана,  $p=0,009$ , попарное сравнение уровней гемоглобина на -12 и -8 мес.,  $p=0,018$ ; -8 и -3 мес.,  $p=0,018$ ; -7 и -3 мес.,  $p=0,008$ ; -6 и -3 мес.,  $p=0,0003$ ; -5 и -1 мес.,  $p=0,03$ ; -4 и -1 мес.,  $p=0,011$ ; -3 и -2 мес.,  $p=0,045$ ; -3 и -1 мес.,  $p < 0,001$ ). При этом изменения Hb во

Таблица 1 / Table 1

### Средние уровни концентрации гемоглобина на фоне применения Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA (1 по 12 мес)

#### Mean of haemoglobin level during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)

Альфа-ЭПО		CERA	
Мес.	Hb (г/л)	Мес	Hb (г/л)
-12 мес	$101,1 \pm 7,5$	1 мес	$95,6 \pm 12$
-11мес	$100,5 \pm 9,0$	2 мес	$96,6 \pm 13,1$
-10 мес	$99,0 \pm 11,0$	3 мес	$97,9 \pm 13,4$
-9 мес	$97,8 \pm 9,6$	4 мес	$97,6 \pm 12,7$
-8 мес	$95,1 \pm 10,9$	5 мес	$97,3 \pm 13,9$
-7 мес	$95,8 \pm 11,2$	6 мес	$98,0 \pm 13,0$
-6 мес	$96,5 \pm 11,4$	7 мес	$96,9 \pm 12,7$
-5 мес	$98,4 \pm 12,4$	8 мес	$100,0 \pm 12,4$
-4 мес	$100,1 \pm 12,0$	9 мес	$99,0 \pm 11,9$
-3 мес	$100,8 \pm 10,1$	10 мес	$98,5 \pm 13,2$
-2 мес	$96,4 \pm 12,2$	11 мес	$100,2 \pm 12,2$
-1 мес	$94,3 \pm 11,0$	12 мес	$99,4 \pm 12,1$

Примечание. Альфа-ЭПО – эпоэтин альфа; CERA – активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия (continuous erythropoietin receptor activator); мес – месяц наблюдения; Hb – уровень гемоглобина.

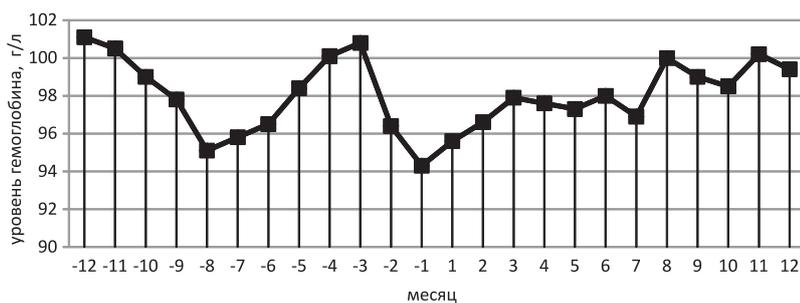


Рисунок 1. Средние уровни концентрации гемоглобина на фоне применения Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA (1 по 12 мес)

Figure 1. Mean of haemoglobin level during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)



Рисунок 2. Уровни артериального давления на фоне применения эритропоэтина альфа (-12 по -1 мес) и CERA (с 1 по 12 мес)

Figure 2. Blood pressure levels of patients during the treatment of alpha-EPO (-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)

второй год исследования (на фоне применения CERA), оказались незначительными и статистически незначимыми (критерий Фридмана,  $p=0,29$ ).

Частота модификации дозы у наблюдаемых пациентов, получавших альфа-ЭПО I поколения, составила  $2,1 \pm 0,3$  эпизода/год, в то время как после конверсии на CERA она статистически значимо уменьшилась до  $1,4 \pm 0,15$  эпизода/год,  $p < 0,05$ . Адекватность гемодиализа, рассчитанная по формуле Даугирдас-II, на фоне применения препаратов Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес) (анализ с помощью критерия Фридмана,  $p > 0,05$ , табл. 2) значимо не отличалась между собой. Также за время исследования не было значимых изменений уровней сывороточного калия, ферритина, альбумина и паратиреоидного гормона.

Нежелательные явления, связанные с терапией CERA, регистрировались крайне редко. Серьезные нежелательные явления не были зафиксированы. Летальных исходов не было. Зарегистри-

ровано: головная боль – 1,7% (2/116), аритмия – 1,7% (2/116), гипертонический криз – 0,8% (1/116), гипотония – 0,8% (1/116). Всего – 3,4% (4/116). Данные явления потребовали отмены и последующего отказа от дальнейшего использования CERA (Мирцера), а пациенты были исключены из последующего анализа.

Стоит отметить особенности динамики показателей АД на фоне приема Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес.) (рис. 2). Статистический анализ с помощью критерия Фридмана ( $p < 0,001$ ) с последующим попарным сравнением (табл. 3) показал значимые различия в динамике АД на фоне Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес.). Как видно из графика (см. рис. 2), отмечается стойкая тенденция к увеличению уровней АД на фоне использования CERA.

При проведении корреляционного анализа показано отсутствие связи между уровнями Hb/гематокрита (Ht) и систолическим, диастолическим и средним АД (АДс и Hb,  $r_s = -0,22$ ,  $p > 0,05$ ; АДс и Ht,  $r_s = 0,29$ ,  $p > 0,05$ ; АДд и Hb,  $r_s = -0,53$ ,  $p > 0,05$ ; АДд и Ht,  $r_s = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ; АДср и Hb,  $r_s = -0,46$ ,  $p > 0,05$ ; АДср и Ht,  $r_s = 0,31$ ,  $p > 0,05$ ).

Также не было выявлено корреляционной взаимосвязи между уровнем АД и показателями паратгормона (ПТГ), ферритина, альбумина, КТ/V (АДс и ПТГ,  $r_s = -0,23$ ,  $p > 0,05$ ; АДс и ферритин,  $r_s = 0,4$ ,  $p > 0,05$ ; АДс и альбумин,  $r_s = 0,33$ ,  $p > 0,05$ ; АДс и КТ/V,  $r_s = -0,03$ ,  $p > 0,05$ ; АДд и ПТГ,  $r_s = 0,15$ ,  $p > 0,05$ ; АДд и ферритин,  $r_s = -0,28$ ,  $p > 0,05$ ; АДд и альбумин,  $r_s = 0,07$ ,  $p > 0,05$ ; АДд и КТ/V,  $r_s = 0,6$ ,  $p > 0,05$ ; АДср и ПТГ,  $r_s = 0,63$ ,  $p > 0,05$ ; АДср и ферритин,  $r_s = 0,3$ ,  $p > 0,05$ ; АДср и альбумин,  $r_s = 0,22$ ,  $p > 0,05$ ; АДср и КТ/V,  $r_s = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований, одним из показателей,

Таблица 2 / Table 2

**Показатели адекватности гемодиализа, калия, альбумина, ферритина  
на фоне применения препаратов Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA (с 1 по 12 мес)  
Indicators of adequacy of hemodialysis, potassium, albumin, ferritin during the treatment of alpha-EPO  
(-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)**

Показатель	-9 мес	-6 мес	-3 мес	-1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Калий, ммоль/л	5,8±0,75	6,1±0,84	5,9±0,9	5,6±0,8	5,6±1,2	5,6±0,8	5,3±0,8	5,0±0,7
Ферритин, мкг/л	204(68;507)	198(108;407)	187(92;349)	191(77;396)	228(71;680)	193(107;340)	194(95;365)	182(100;502)
ПТГ, пг/мл	732,6±105,0	831,1±167,4	603,5±201,1	494,8±167,1	643,4±481,1	502,8±102,7	530,2±165,8	458,1±90,7
Альбумин г/л	38,2±1,7	39,1±2,7	38,1±0,68	38,2±1,23	38,1±0,8	37,2±1,7	37,5±0,4	37,2±0,3
КТ/V	1,2±0,2	1,0±0,1	0,9±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	1,4±0,2	0,88±0,1	1,1±0,1

Примечание. Мес – месяц наблюдения; ПТГ – паратиреоидный гормон; КТ/V – адекватность гемодиализа.

влияющих на выживаемость пациентов на программном гемодиализе, является вариабельность уровня Hb. Ряд исследований показали значимую корреляцию между интенсивностью колебания гемоглобина и смертностью пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в то время как стабильный уровень Hb не был ассоциирован с негативным влиянием на организм [7–9].

Исходя из проведенного нами анализа динамики Hb на фоне приема альфа-ЭПО, были выявлены значительные и статистически значимые колебания уровня Hb. При этом изменения Hb во второй год исследования оказались незначительными и статистически незначимыми, что говорит об отсутствии вариабельности уровня Hb на фоне приема CERA (Мирцера). Таким образом, применение CERA (Мирцера) позволяет поддерживать стабильный уровень Hb, а его динамика отличается плавностью, что резко контрастирует с выраженными колебаниями на фоне применения эпоэтинов короткого действия.

Одним из важных показателей лекарственной терапии, привлекающее все больше внимание исследователей, является частота модификации дозы. Так, данные, опубликованные Н. Manley и соавт. [10], указывают, что ошибки в дозировании препаратов у пациентов на программном гемодиализе составляют 20,4% от всего спектра проблем, ассоциированных с назначением лекарственных средств (недостаточная доза препарата или наоборот передозировка, отсутствие мониторинга терапии, необоснованный или неправильный выбор медикамента, а также нежелательные реакции). Таким образом, частота модификации дозы является важным показателем, который следует учитывать при планировании терапии. Более редкая модификация, с одной стороны, может уменьшить риск ятрогенных ошибок, с другой стороны – помогает поддерживать более стабильный уровень контрольных показателей. Согласно полученным данным, в среднем частота модификации дозы у наблюдаемых пациентов, получавших альфа-ЭПО

I поколения, была в полтора раза выше по сравнению с частотой модификации дозы после конверсии на CERA (2,1±0,3 и 1,4±0,15 эпизода/год,  $p < 0,05$ ). По нашему мнению, такое уменьшение числа модификаций дозы могло положительно сказаться на вариабельности уровня Hb у пациентов после конверсии в проведенном исследовании.

Безопасность и хорошая переносимость были отмечены во многих клинических исследованиях [11, 12]. В нашей работе нежелательные явления, связанные с терапией CERA, регистрировались крайне редко. Серьезные нежелательные явления

Таблица 3 / Table 3

**Сравнение уровней АД на фоне приема  
Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес) и CERA  
(с 1 по 12 мес)  
Comparison of blood pressure levels of patients  
during the treatment of alpha-EPO  
(-12 to -1 mo.) and CERA (-12 to -1 mo.)**

Тип АД	Критерий Фридмана	Попарное сравнение уровней АД
АД систолическое	$P < 0,001$	-9 мес vs -1, -2, 1, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мес* -8 мес vs 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мес* -7 мес vs 5, 6, 7 мес* -6 мес vs -1, -2, 1, 7 мес* -5 мес vs 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мес* -4 мес vs 5, 6, 7 мес* -3 мес vs 5, 6, 7 мес* -2 мес vs 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мес* -1 мес vs 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мес*
АД диастолическое	$P < 0,001$	-9 мес vs -1, 4, 5, 7, 8, 9, 10 мес* -8 мес vs 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 мес* -7 мес vs 5, 6, 7, 9, 12 мес* -5 мес vs 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мес* -4 мес vs 4, 5, 6, 7 мес* -3 мес vs 5, 6, 7 мес* -2 мес vs 4, 5, 6, 8, 9, 10 мес* -1 мес vs 4, 5, 6, 7, 8, 9 мес*
АД среднее	$P < 0,001$	-9 мес vs 4, 5, 6, 7, 8, 9 мес* -8 мес vs 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 мес* -7 мес vs 5, 6, 7, 8, 9, 12 мес* -5 мес vs 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 мес* -4 мес vs 4, 5, 6, 7 мес* -3 мес vs 5, 6, 7 мес* -2 мес vs 4, 5, 6, 7, 8, 9 мес* -1 мес vs 4, 5, 6, 7, 8, 9 мес*

Примечание. АД – артериальное давление; мес – месяц наблюдения; \* достоверные различия,  $p < 0,05$ .

и летальные исходы не были зарегистрированы.

Обращают на себя внимание результаты динамики АД на фоне приема Альфа-ЭПО (-12 по -1 мес.) и CERA (с 1 по 12 мес.). Зарегистрирована стойкая тенденция к увеличению уровней АД на фоне использования CERA. Стоит отметить, что данное наблюдение с учетом ограничений, накладываемых ретроспективным исследованием, требует острой интерпретации, а его клинический эффект нуждается в дальнейшем изучении.

При проведении корреляционного анализа показано отсутствие связи между уровнями Hb и систолическим, диастолическим и средним АД. Данный факт косвенно подтверждает незначительный вклад гемоконцентрации в развитие эритропоэтин-индуцированной гипертензии [13–15].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применения CERA позволяет поддерживать стабильный уровень Hb, а его динамика отличается плавностью, что резко контрастирует с выраженными колебаниями на фоне применения эпоэтинов короткого действия. Более низкая частота модификации дозы на фоне CERA (Мирцера) по сравнению с эпоэтинами короткого действия позволяет избежать ошибок, ассоциированных с назначением лекарственных средств. Хорошая переносимость CERA (Мирцера) позволяет активно использовать препарат в клинической практике.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006;368:947-953. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69120-4
2. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): A new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* 2005;4:436-440
3. Jarsch M, Brandt M, Lanzendorf M et al. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. *Pharmacology* 2008;81:63-69. doi: 10.1159/000109166
4. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1211-1215. doi: 10.2215/cjn.00730306
5. Locatelli F, Mann J, Aldigier J et al. C.E.R.A. safety profile a pooled analysis in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010;73:94-103. doi: 10.5414/cnp73094
6. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(5):1205-1213
7. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN et al. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1205-1210. doi: 10.2215/cjn.01110306
8. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS et al. Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices. *Am J Kidney Dis* 2011;57(2):266-275. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.003

10.1053/j.ajkd.2010.11.003

9. Yang W, Israni RK, Brunelli SM et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3164-3170. doi: 10.1681/asn.2007010058

10. Manley H, Debra R, Drayer R et al. Medication-related problem type and appearance rate in ambulatory hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2003;4:4-10. doi: 10.1186/1471-2369-4-10

11. Tabata H, Kanno H, Murayama A et al. Long-term safety and effectiveness of a continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with renal anemia: a prospective, observational, multicenter study. *Ren Replace Ther* 2019;25(5). doi: 10.1186/s41100-019-0221-z

12. Duman N, Uyanik A, Unsal A et al. Once-monthly continuous erythropoietin receptor activator (CERA) for haemoglobin maintenance in haemodialysis patients with chronic renal anaemia. *Clin Kidney J* 2014;7(5):464-469. doi: 10.1093/ckj/sfu079

13. Barhoumi T, Briet M, Kasal DA et al. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1: exercise attenuated hypertension, oxidative stress, inflammation and immune response. *J Hypertens* 2014;32:784-794. doi: 10.1097/HJH.000000000000101

14. Briet M, Barhoumi T, Mian MO et al. Effects of recombinant human erythropoietin on resistance artery endothelial function in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000128. doi: 10.1161/jaha.113.000128

15. Agarwal R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33(10):1690-1698. doi: 10.1093/ndt/gfx324

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

### Информация об авторах:

Проф. Шорманов Игорь Сергеевич, д-р мед. наук  
150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Ярославский государственный медицинский университет, кафедра урологии с нефрологией. Тел.: +7(4852)30-56-41; e-mail: i-shormanov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2062-0421

Дубров Александр Игоревич, канд. мед. наук  
150000, Россия, Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 29. Ярославский диализный центр, заместитель директора по медицинской части. Тел.: +7(960)537-89-02; e-mail: aidubrov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0102-1204

Асс. Жигалов Сергей Алексеевич, канд. мед. наук  
150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5. Ярославский государственный медицинский университет, кафедра урологии с нефрологией. Тел.: +7(915)970-92-51; e-mail: sergey.zhigalov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

### About the authors:

Prof. Igor S. Shormanov, MD, PhD, DMedSci  
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsionnaya st., 5. Yaroslavl State Medical University, Department of Urology and Nephrology. Phone: +7(4852)30-56-41; e-mail: i-s-shormanov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2062-0421

Alexander I. Dubrov, MD, PhD  
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Tutaevskoe shosse, 29. Deputy Director of the medical Department of the Yaroslavl dialysis center. Phone: +7(960)537-89-02; e-mail: aidubrov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0102-1204

Assistant prof. Sergei A. Zhigalov, MD, PhD  
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolutsionnaya st., 5. Yaroslavl State Medical University, Department of Urology and Nephrology. Phone: +7(915)970-92-51; e-mail: sergey.zhigalov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2464-572X

Поступила в редакцию: 11.09.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 11.09.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© О.В. Галкина, Е.О. Богданова, И.М. Зубина, Е.Н. Левыкина, С.В. Лапин, О.Ю. Ткаченко, А.В. Мазинг, В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, 2020  
УДК 577.152.31 : 616-097.3

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-71-77

*О.В. Галкина<sup>1</sup>, Е.О. Богданова<sup>1</sup>, И.М. Зубина<sup>1</sup>, Е.Н. Левыкина<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>,  
О.Ю. Ткаченко<sup>2</sup>, А.В. Мазинг<sup>2</sup>, В.А. Добронравов<sup>1\*</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>*

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ФОСФОЛИПАЗЫ A<sub>2</sub>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, <sup>2</sup>Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** сравнение методов непрямой иммунофлуоресценции (НИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) при определении циркулирующих антител к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа (PLA<sub>2</sub>R-AT) у пациентов с первичной мембранозной нефропатией (ПМН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 54 пациента с ПМН (М:Ж [33:21]) в возрасте 55 (40–63) лет и 10 условно здоровых лиц соответствующего пола и возраста. У всех пациентов определяли протеинурию и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). Уровни PLA<sub>2</sub>R-AT определяли методами НИФ и твердофазного ИФА с использованием тест-систем EURUIMMUN AG (Lubeck, Germany). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Уровни PLA<sub>2</sub>R-AT, определенные двумя исследуемыми методами, изменялись сонаправленно ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,005$ ). Метод ИФА позволял выявлять большее количество анти-PLA<sub>2</sub>R-позитивных случаев как в группе пациентов до лечения (ИФА – до 80 %, НИФ – до 67 %), так и среди пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (ИФА – до 63 %, НИФ – до 50 %). Концентрация аутоантител, определенная методом ИФА (как количественным, так и полуколичественным), коррелировала с протеинурией ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,001$ ) и рСКФ ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,035$ ). Динамика аутоантител в ответ на терапию более отчетливо прослеживалась при выполнении исследования методом количественного ИФА. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты, полученные методом ИФА, хорошо коррелируют с традиционными лабораторными тестами оценки дисфункции почек, данный метод позволяет более точно оценивать концентрацию PLA<sub>2</sub>R-AT в динамике на фоне иммуносупрессии, что может способствовать своевременной коррекции и улучшению результатов лечения.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия, аутоантитела, рецептор фосфолипазы A<sub>2</sub>

*O.V. Galkina<sup>1</sup>, E.O. Bogdanova<sup>1</sup>, I.M. Zubina<sup>1</sup>, E.N. Levykina<sup>1</sup>, S.V. Lapin<sup>2</sup>,  
O.Yu. Tkachenko<sup>2</sup>, A.V. Mazing<sup>2</sup>, V.A. Dobronravov<sup>1\*</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF IMMUNOASSAY METHODS FOR THE DETERMINATION OF CIRCULATING ANTIBODIES TO THE PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub> RECEPTOR

<sup>1</sup>Research Institute of Nephrology, <sup>2</sup>Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**THE AIM.** Comparison of indirect immunofluorescence (IIFT) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods for the determination of circulating antibodies to the podocytic transmembrane receptor of M-type secreted phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R-AB) in patients with primary membranous nephropathy (PMN). **PATIENTS AND METHODS.** The study included 54 patients with PMN (M: F [33:21]) aged 55 (40-63) years and 10 apparently healthy individuals of the corresponding gender and age. Proteinuria and glomerular filtration rate (eGFR) was determined in all patients. The anti-PLA<sub>2</sub>R-AB levels were measured by indirect immunofluorescence (IIFT) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using EURUIMMUN AG test systems (Lubeck, Germany). **RESULTS.** The levels of anti-PLA<sub>2</sub>R-AB determined by the two investigated methods were changed in the same direction ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.005$ ). The ELISA method made it possible to detect a larger number of anti-PLA<sub>2</sub>R-positive cases, both in the group of patients before treatment (ELISA – up to 80 %, IIFT – up to 67 %) and among patients receiving immunosuppressive therapy (ELISA – up to 63 %, IIFT – up to 50 %). The concentration of autoantibodies determined by ELISA

### Контактная информация:

\*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru). ORCID: 0000-0002-7179-5520

### Corresponding author:

\*V.A. Dobronravov. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru). ORCID: 0000-0002-7179-5520

(both quantitative and semi- quantitative) correlated with proteinuria ( $r = 0.69$ ,  $p = 0.001$ ) and eGFR ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.035$ ). The response to therapy was more clearly traced when the study was performed by quantitative ELISA. **CONCLUSION.** The ELISA method is more effective in identifying PLA<sub>2</sub>R-positive patients with PMN, allows obtaining quantitative results and assessing the dynamics of the concentration of autoantibodies, which contributes to the early correction of the therapy and decision-making on immunosuppressive treatment.

**Keywords:** membranous nephropathy, treatment, autoantibodies, phospholipase A2 receptor

Для цитирования: Галкина О.В., Богданова Е.О., Зубина И.М., Левыкина Е.Н., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю., Мазинг А.В., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Сравнительный анализ иммунологических методов определения циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2. *Нефрология* 2020;24(6):71-77. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-71-77

For citation: Galkina O.V., Bogdanova E.O., Zubina I.M., Levykina E.N., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu., Mazing A.V., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Comparative analysis of immunoassay methods for the determination of circulating antibodies to the phospholipase A2 receptor. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):71-77 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-71-77

## ВВЕДЕНИЕ

Рецептор фосфолипазы А<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R) М-типа – трансмембранный белок подоцитов человека [1]. PLA<sub>2</sub>R был идентифицирован как основной аутоантиген при первичной мембранозной нефропатии (ПМН) – иммуноопосредованной гломерулопатии, без явных воспалительных реакций в клубочках, приводящей к нарушению функции почек [1, 2]. Циркулирующие антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору секретруемой фосфолипазы А<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R-АТ) являются информативным биомаркером для диагностики, мониторинга терапии и прогностической оценки ПМН [2]. PLA<sub>2</sub>R-АТ класса G высокоспецифичны и выявлены методом иммуноблота более чем у 70% пациентов с ПМН [1]. Однако вестерн-блот трудоемок и не подходит для оценки большого количества образцов. Согласно литературным данным, методами непрямой иммунофлуоресценции (НИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) выявляется от 52 до 82% PLA<sub>2</sub>R-АТ-позитивных случаев в различных географических регионах [3]. Различия в методологии могут быть одной из причин расхождения в процентном соотношении анти-PLA<sub>2</sub>R-положительных результатов в опубликованных исследованиях [3]. На сегодняшний день в клинических лабораториях для обнаружения PLA<sub>2</sub>R-АТ используют НИФ и ИФА. Целью настоящего исследования явилось сравнение коммерчески доступных тест-систем НИФ и ИФА для определения циркулирующих PLA<sub>2</sub>R-АТ у пациентов с ПМН.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 54 пациента (М:Ж [33:21]) в возрасте 55 (40–63) лет с ПМН, подтвержденной в результате детального клинического обследования и проведения прижизненной биопсии почки в отделениях нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, и 10 условно

здоровых лиц соответствующего пола и возраста без нефрологической патологии и нормальными значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ). Поскольку у части пациентов исследования были выполнены в динамике, общее количество проанализированных образцов составило 79. Однократное измерение аутоантител выполнено у 54 пациентов, двукратное – у девяти пациентов, более двух – у восьми пациентов из обследованной группы. Критериями исключения являлись: вторичные формы мембранозной нефропатии, инфекционные заболевания, сердечная/легочная недостаточность, онкологические заболевания. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Накануне проведения биопсии почки пациентам назначали взятие образца венозной крови и суточной мочи. Образцы венозной крови получали в утренние часы натощак перед проведением нефробиопсии и у части пациентов – в динамике, в зависимости от клинической картины заболевания. Кровь и мочу центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, сыворотку переносили в эппендорфы, после чего выполняли лабораторные исследования либо аликвоты биообразцов хранили при температуре –80 °С (не более 6 мес). Размораживание проводили непосредственно перед проведением исследования. Концентрацию белка в моче выполняли методом с пирогаллоловым красным на автоматическом биохимическом анализаторе Synchron CX9 (Beckman Coulter, США). Концентрацию креатинина определяли модифицированным методом Яффе путем регистрации кинетики реакции. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД EPI [4].

Уровни PLA<sub>2</sub>R-АТ определяли методами непрямой иммунофлуоресценции и твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование выполняли с использованием коммерческих тест-систем «Anti-Phospholipase A<sub>2</sub>-receptor (PLA<sub>2</sub>R)

ИФТ» и «Anti-Phospholipase A<sub>2</sub>-receptor (PLA<sub>2</sub>R) ELISA» фирмы EURUMMUN AG (Lubeck, Germany).

Метод НИФ основан на детекции иммунофлуоресцентного свечения и позволяет определять уровень анализа качественным или полуколичественным методами. В качестве субстрата в данной тест-системе используют клетки рекомбинантной трансфицированной клеточной линии EU 90, в качестве контроля – нетрансфицированные клетки. Стекла с нанесенным субстратом инкубируют в присутствии исследуемой сыворотки пациента, при разведении образца в 10 (1:10) или более раз (с позитивным и негативным контролем), затем – при добавлении антител к иммуноглобулинам человека, меченных флуорохромом (флуоресцеина изоцианатом). Во время инкубации при положительной реакции к антигенам субстрата присоединяются специфические антитела классов IgA, IgG и IgM. При наличии антител к рецептору фосфолипазы A<sub>2</sub> регистрировали свечение цитоплазмы и клеточной мембраны трансфицированных клеток. Для оценки наличия и интенсивности свечения использовали люминесцентный микроскоп (Euroimmun, Eurostar, Германия). Интерпретация полученных результатов: 1) качественная оценка: отсутствие свечения при разведении образца в 10 раз (1:10) – отрицательный результат, антитела отсутствуют. Наличие специфического свечения при данном разведении – положительный результат, у пациента присутствуют антитела к PLA<sub>2</sub>R; 2) полуколичественная оценка: титр определяется как коэффициент разбавления образца, для которого детектируют специфическую флуоресценцию. Этот результат следует сравнить с реакцией, полученной с использованием эквивалентно разведенной негативной по антителам к PLA<sub>2</sub>R сыворотки.

ИФА-тест основан на реакции аутоантител с очищенным рекомбинантным рецептором трансфектных клеток линии EU 90 и позволяет определять уровень анализа полуколичественным или количественным методами. ИФА проводили с использованием 96-луночных полистироловых планшетов, где в качестве антигена применяли очищенные рецепторы к фосфолипазе A<sub>2</sub>. При положительной реакции антитела класса G (а также A и M) из крови пациента связываются с антигеном. 1) Для полуколичественного определения антител выполняют измерение оптической плотности (ОП) калибратора №2, контрольных образцов и сыворотки пациента. Затем определяют отношение оптических плотностей по формуле: ОП

контроля или биообразца пациента/ОП калибратора №2. Результат интерпретируют следующим образом: <0,7 – негативный, ≥0,7<1 – сомнительный, ≥1 – положительный. 2) Для количественной оценки уровня аутоантител строят калибровочный график по 5 точкам (калибраторам), и по полученному калибровочному графику определяют концентрацию маркера в каждом образце пациента. Полученные результаты интерпретируют следующим образом: <14 RU/ml – негативный, ≥14<20 RU/ml – сомнительный, ≥20 RU/ml – положительный. Линейность набора: от 6 до 1500 RU/ml, предел чувствительности – 0,6 RU/ml. В данном исследовании проводили полуколичественную и количественную оценку концентрации PLA<sub>2</sub>R-АТ в образцах сыворотки пациентов.

Статистический анализ данных выполняли с помощью пакета программ SAS Enterprise Guide 9.4. Поскольку статистическое распределение изученных параметров не соответствовало нормальному, данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me, Q1–Q3). Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении большего числа выборок – критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки связей между переменными применяли непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни циркулирующих антител к PLA<sub>2</sub>R, определенные двумя исследуемыми методами, изменялись сонаправленно: в общей выборке ранговый коэффициент корреляции Спирмена  $r$  между двумя методами составил 0,82 ( $p < 0,005$ ), в подгруппе первично поступивших пациентов – 0,77 ( $p < 0,005$ ). Более высокие концентрации PLA<sub>2</sub>R-АТ (ИФА) наблюдали в подгруппах с более высокими титрами аутоантител (НИФ) ( $p_{k-w} < 0,0001$ , рис. 1).

Метод ИФА позволил выявить большее количество анти-PLA<sub>2</sub>R-позитивных случаев как в группе пациентов до лечения, так и среди пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (табл. 1).

При определении концентрации аутоантител методом ИФА (как количественным, так и полуколичественным) выявлена корреляция уровня PLA<sub>2</sub>R-АТ и лабораторных показателей функции почек – протеинурии и рСКФ (табл. 2). Корреляция между результатами, полученными методом НИФ и лабораторными тестами, отсутствовала.

Таблица 1 / Table 1

**Наличие PLA<sub>2</sub>R-AT у пациентов с ПМН, получающих ИСТ и до лечения**  
**Presence of PLA<sub>2</sub>R-Ab in PMN patients receiving IST and without treatment**

Метод определения PLA <sub>2</sub> R-AT	ИФА количественный	ИФА полуколичественный	НИФ
Наличие PLA <sub>2</sub> R-AT у пациентов с ПМН до лечения, N=15 n Pos./n Neg./% Pos.	12/3/80 %	11/4/73 %	10/5/67 %
Наличие PLA <sub>2</sub> R-AT у пациентов с ПМН, получающих ИСТ, N=48 n Pos./n Neg./% Pos.	26/22/54 %	30/18/63 %	24/24/50 %

Примечание. n Pos. – количество PLA<sub>2</sub>R-AT положительных результатов, n Neg. – количество PLA<sub>2</sub>R-AT отрицательных результатов, % Pos – % PLA<sub>2</sub>R-AT положительных результатов от общего числа исследований до и после ИСТ.

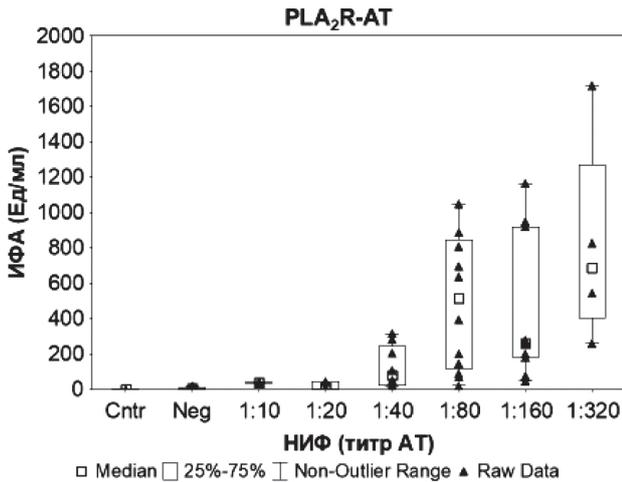


Рисунок 1. Концентрация антител к рецептору фосфолипазы A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R-AT) в сыворотке крови (ИФА) в подгруппах пациентов с различными титрами PLA<sub>2</sub>R-AT (НИФ) и у лиц контрольной группы

НИФ – непрямая иммунофлуоресценция, Cntr – контрольная группа, Neg – негативный результат.

Figure 1. Serum concentration of phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies (PLA<sub>2</sub>R-Ab) (ELISA) in subgroups of patients with different titers of anti-PLA<sub>2</sub>R antibodies (IIFT) and in control group; IIFT – indirect immune fluorescence test, Cntr – control group, Neg – negative result

Таблица 2 / Table 2  
**Корреляция между показателями функции почек и уровнями PLA<sub>2</sub>R-AT, измеренными методами ИФА\* и НИФ**  
**Correlations between indicators of renal function and anti-PLA<sub>2</sub>R Ab levels measured by ELISA\* and IIFT**

Показатель единицы измерения	анти-PLA <sub>2</sub> R-AT	
	ИФА*	НИФ
Протеинурия, г/24 ч	r=0,69 p=0,001	r=0,33 p=0,061
Белок в моче, г/л	r=0,66 p=0,001	r=0,40 p=0,055
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	r=-0,38 p=0,035	r=-0,26 p=0,082

Примечание. PLA<sub>2</sub>R-AT – антитела к рецептору фосфолипазы A<sub>2</sub>; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; \* для количественного и полуколичественного ИФА получены одинаковые коэффициенты корреляции.

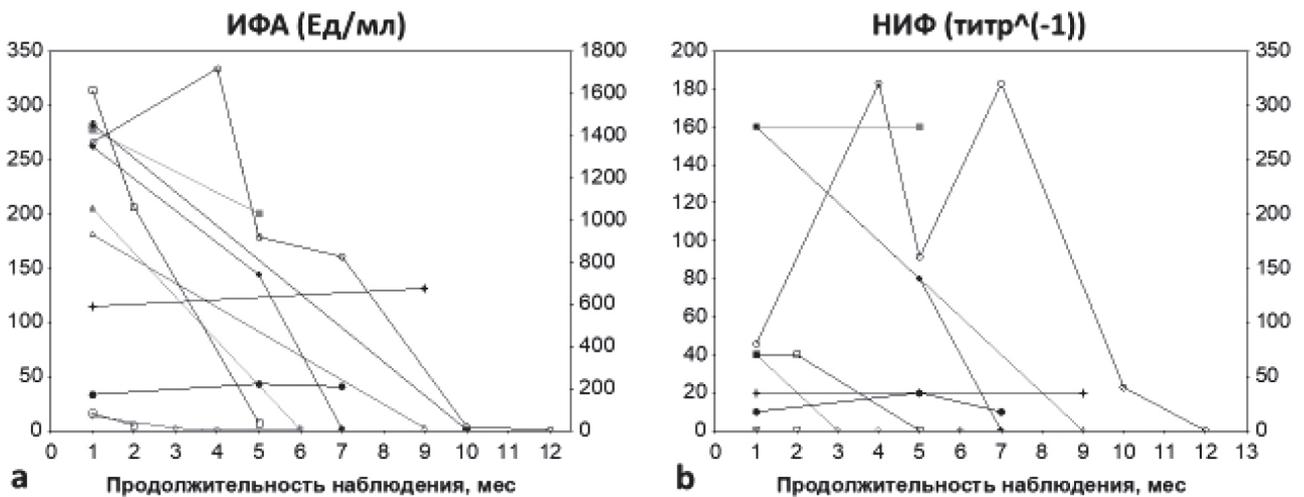


Рисунок 2. Изменение уровня антител к рецептору фосфолипазы A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>R-AT) в сыворотке, измеренного методом ИФА (а) и НИФ (б), у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию; ось Y левая – для пациентов с более низкими концентрациями PLA<sub>2</sub>R-AT, ось Y правая – для пациентов с высокими концентрациями PLA<sub>2</sub>R-AT; НИФ – непрямая иммунофлуоресценция

Для пациентов, обследованных неоднократно, была проанализирована динамика уровня аутоантител обоими методами. Полученные результаты представлены графически (рис. 2). Уровень аутоантител, полученных ИФА, более четко соответствовал ответу на проводимую терапию (см. рис. 2а), о чем свидетельствует угол наклона кривых, представленных на графиках.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В 2009 г. L.H. Jg. Beck и соавт. доказали аутоиммунный механизм мембранозной нефропатии и преобладание аутоантител к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа (преимущественно IgG4 класса). Аутоантитела были выявлены у 70–80% пациентов с ПМН [1]. У 20–30% пациентов с ПМН аутоантитела к антигенам клубочков не были обнаружены. Клинические исследования актуальности определения PLA<sub>2</sub>R-АТ при ПМН, выполненные на большом количестве пациентов, подтверждают наличие корреляции между уровнем аутоантител и активностью заболевания, а снижение концентрации PLA<sub>2</sub>R-АТ является предиктором ремиссии [2]. Е. Нохха и соавт. в 2011 году разработали иммунофлуоресцентный тест для определения уровня PLA<sub>2</sub>R-АТ в сыворотке крови пациентов с ПМН [5]. На основании разработанной ими методики фирма EUROIMMUN AG (Lubeck, Germany) наладила выпуск первых диагностических тест-систем для диагностики PLA<sub>2</sub>R-АТ в крови человека методом НИФ, а позднее – методом ИФА. Частота выявления положительных результатов, полученных сравниваемыми методами, зависит от групп пациентов, вошедших в исследование. В научных публикациях количество пациентов с положительными результатами уровня PLA<sub>2</sub>R-АТ варьирует от 50 до 80% [3]. Низкая частота анти-PLA<sub>2</sub>R-позитивных пациентов с ПМН может быть связана с проводимой иммуносупрессивной терапией [5]. Так, L.H. Beck et al. исследовали изменения циркулирующих PLA<sub>2</sub>R-АТ на фоне лечения ритуксимабом у 35 пациентов с МН. Титр антител снизился после лечения у всех больных, исходно имевших высокий уровень АТ [6]. Полученные нами данные показали, что обе исследуемые тест-системы позволяют выявлять большее количество позитивных случаев в подгруппе первичных пациентов с ПМН, не получающих ИСТ (см. табл. 1). В настоящем исследовании методом НИФ PLA<sub>2</sub>R-АТ были выявлены в 50–67% случаев. В то время как ИФА позволил выявить до 80% случаев. При этом, даже полуколичественный

метод ИФА позволял выявлять до 73% случаев в группе пациентов без ИСТ, что сопоставимо с результатами иммуноблота.

Кроме того, уровень PLA<sub>2</sub>R-АТ, измеренный как полуколичественным, так и количественным методами ИФА, имел сильные коэффициенты корреляции с лабораторными показателями функции почек – протеинурией и рСКФ. Полученные нами данные соответствуют результатам, описанным в научных публикациях. Так, при определении PLA<sub>2</sub>R-АТ методом ИФА была доказана положительная корреляционная связь уровня протеинурии и концентрации PLA<sub>2</sub>R-АТ и отрицательная с рСКФ – снижение концентрации белка в моче сочеталось с более низкой концентрацией аутоантител и более высокими значениями рСКФ [7–11]. Связь между уровнем PLA<sub>2</sub>R-АТ и протеинурией, вероятно, обусловлена увеличением связывания аутоантител с рецептором на мембране подоцитов, следствием чего являются повреждение фильтрационного барьера и повышение протеинурии. Наличие обратной корреляции концентрации аутоантител с рСКФ свидетельствует о том, что антитела к PLA<sub>2</sub>R являются фактором риска прогрессирования ХБП у пациентов с ПМН [12]. Между результатами, полученными методом НИФ, и протеинурией достоверной взаимосвязи выявлено не было. Отсутствие корреляции между уровнем аутоантител, определенным методом НИФ и лабораторными показателями дисфункции почек, вероятно, связано с принципиальными ограничениями неколичественных методик исследования.

Анализ результатов определения PLA<sub>2</sub>R-АТ двумя коммерческими тест-системами одного производителя (EUROIMMUN AG, Lubeck, Germany) показал большую диагностическую значимость данных, полученных методом ИФА. Эти результаты могут быть обусловлены тем, что НИФ является субъективным полуколичественным методом, его результат зависит от качества используемой оптики, особенностей зрения и квалификации оператора. Метод ИФА более объективен, может быть полностью автоматизирован, оптические плотности образцов считываются на анализаторе – ридере планшетного типа, следовательно, метод в меньшей степени подвержен ошибкам пользователя. При количественном измерении концентрации PLA<sub>2</sub>R-АТ методом ИФА оценку результатов проводят в динамике, что может быть полезно для оперативной коррекции терапии. Преимуществом тест-системы ИФА EUROIMMUN AG является возможность полу-

количественного измерения уровня PLA<sub>2</sub>R-АТ без построения калибровочной кривой. Оба варианта ИФА (полуколичественный и количественный) позволяют обнаруживать высокий процент PLA<sub>2</sub>R-АТ-позитивных пациентов с ПМН, а полученные результаты коррелируют с лабораторными показателями функции почек. Определение аутоантител методом ИФА можно выполнять в стандартных клиничко-диагностических лабораториях, оснащенных базовым оборудованием.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антитела к PLA<sub>2</sub>R, выявленные в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции или иммуноферментного анализа, – прогностический маркер для диагностики первичной МН. Полученные предварительные данные сравнительного анализа позволяют предположить, что ИФА метод детекции антител к PLA<sub>2</sub>R может превосходить метод НИФ в чувствительности при выявлении PLA<sub>2</sub>R-позитивных пациентов с ПМН. Результаты, полученные методом ИФА, хорошо коррелируют с традиционными лабораторными тестами оценки дисфункции почек, данный метод позволяет более точно оценивать концентрацию PLA<sub>2</sub>R-АТ в динамике на фоне иммуносупрессии, что может способствовать своевременной коррекции терапии и улучшению результатов лечения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
2. Добронравов ВА, Лапин СВ, Лазарева НМ и др. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А2 при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология* 2012;16(4):39-44. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-4-39-44  
Dobronravov VA, Lapin SV, Lazareva NM et al. Circulating phospholipase A2 receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Nephrology* 2012;16(4):39-44. (In Russ) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-4-39-44
3. Li W, Guo Y, Zhang Z et al. Comparison of 2 Anti-PLA2 R Immunoassays for the Diagnosis of Primary Membranous Nephropathy. *Lab Med* 2018;49(4):316-322. doi: 10.1093/labmed/lmy016
4. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 367(1):20-29
5. Hoxha E, Harendza S, Zahner G et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A<sub>2</sub>-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(8):2526-2532. doi: 10.1093/ndt/gfr247
6. Beck L, Bomback AS, Choi MJ et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):403-441. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002
7. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA et al. Anti-

PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013;83(5):940-948. doi: 10.1038/ki.2012.486

8. Pourcine F, Dahan K, Mihout F et al. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: A single-centre study over 14 years. *PLoS One* 2017;12(3):e0173201. doi: 10.1371/journal.pone.0173201

9. Debiec H, Ronco P. Nephrotic syndrome: A new specific test for idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(9):496-498. doi: 10.1038/nrneph.2011.106

10. Pang L, Zhang AM, Li HX et al. Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(24):e7218. doi: 10.1097/MD.0000000000007218

11. Song EJ, Jeong KH, Yang YA et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as a prognostic marker in patients with primary membranous nephropathy. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37(3):248-256. doi: 10.23876/j.krcp.2018.37.3.248

12. Hoxha E, Harendza S, Pinn Schmidt H et al. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system. *PLoS One* 2014;9(10):e110681. doi: 10.1371/journal.pone.0110681

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

### Сведения об авторах:

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: ovgalikina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Левыкина Елена Николаевна, канд. биол. наук. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: levykinalena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8024-2904

Лапин Сергей Владимирович, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-методический

центр Минздрава России по молекулярной медицине. Тел.: +7(812)338-71-94; e-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

Ткаченко Ольга Юрьевна, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине. Тел.: +7(812)338-71-94; e-mail: tkachenie@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1479-6551

Мазинг Александра Васильевна, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-Методический центр по Молекулярной медицине Минздрава РФ. Тел.: (812) 338-71-94; E-mail: alex\_mazing@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1479-6551

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobropravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

#### About the authors:

Olga V. Galkina, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Bogdanova Evdokia PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Irina M. Zubina, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov University, Research Institute

of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Elena N. Levykina, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: levykinaelena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8024-2904

Sergey V. Lapin, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8. Pavlov University, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health Care of the Russian Federation. Phone: +7(812)338-71-94; e-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

Olga Yu. Tkachenko, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8. Pavlov University, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health Care of the Russian Federation. Phone: +7(812)338-71-94; e-mail: tkachenie@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1479-6551

Alexandra V. Mazing, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8. Pavlov University, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health Care of the Russian Federation. Phone: +7(812)338-71-94; e-mail: alex\_mazing@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1479-6551

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Deputy Director for Research; Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Professor. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobropravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Director. Phone: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Поступила в редакцию: 23.08.2020  
Принята в печать: 20.10.2020  
Article received: 23.08.2020  
Accepted for publication: 20.10.2020

© М.Е. Аксенова, Н.Е. Конькова, К.М. Тутельман, 2020  
УДК 616.61-002-056.7 : 616.12-008.331 +616.61]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84

*М.Е. Аксенова<sup>1\*</sup>, Н.Е. Конькова<sup>1</sup>, К.М. Тутельман<sup>2</sup>*

## УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С Х-СЦЕПЛЕННЫМ СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

<sup>1</sup>Отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, <sup>2</sup>отделение функциональной диагностики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** определить роль уровня среднего артериального давления в прогрессировании нефропатии у детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровое ретроспективное включено 69 детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта (возраст 9,5±4,2 года, мальчиков/девочек (М/Д) – 47/22, рСКФ 109±17 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с длительностью катамнеза 4 [3;5] года и кратностью обследования не реже 1 раза в год. В динамике определяли рСКФ, суточную протеинурию (мг/м<sup>2</sup>/сут); выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Уровень среднего артериального давления (САД) был стандартизирован по полу, возрасту, росту пациентов. Прогрессирование болезни оценивали по конечной точке – снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** САД<50 % имели 27 детей (М/Д=13/14), САД в пределах 50–90 % – 33 пациента (М/Д=25/8), САД≥90 % – 9 человек (М/Д=9/0). Темпы снижения рСКФ (мл/год) были выше у мальчиков по сравнению с девочками (-3[-0,8;-4,7] vs 0,2[-0,4;2];  $\chi^2=21,15587$ ,  $p=0,007$ ), у пациентов с САД≥90 % (-3[-7,5;-1,8]) vs 50 %≤САД<90 % -2,3[-6;2,3] vs САД≤50 % (0,65[-2,65;2]);  $p_{1,3}=0,009$ ), у детей с протеинурией (-2,5[-7;0,5]) vs у детей без протеинурии (0,2[-4;3]);  $p=0,002$ ). Риск снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> был выше у пациентов с артериальной гипертензией (OR=5,33, 95 % CI 1,75;16,22), особенно при ее сочетании с протеинурией (OR=7,08, 95 % CI 2,46; 20,39). САД <50 % было достоверно связано с риском достижения конечной точки в группе мальчиков и среди пациентов с протеинурией. Мужской пол и протеинурия были независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Среднее артериальное давление ≥ 90 %, особенно в сочетании с протеинурией, – фактор риска прогрессирования нефропатии у детей с синдромом Альпорта; уровень САД<50 % связан со снижением риска прогрессирования нефропатии у мальчиков и пациентов с протеинурией; мужской пол и протеинурия являются независимыми факторами, ассоциированными с риском прогрессирования нефропатии при синдроме Альпорта.

**Ключевые слова:** дети, синдром Альпорта Х-сцепленный, артериальное давление, мониторирование давления амбулаторное, гипертензия, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации, хроническая почечная недостаточность

*М.Е. Aksenova<sup>1\*</sup>, N.E. Konkova<sup>1</sup>, K.M. Tutelman<sup>2</sup>*

## BLOOD PRESSURE LEVEL AND PROGRESSION OF RENAL DISEASE IN CHILDREN WITH X-LINKED ALPORT SYNDROME

<sup>1</sup>Nephrology Department, <sup>2</sup>Functional diagnostics department, Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**AIM:** The aim was to determine the significance of blood pressure level on progression of renal failure in children with X-linked Alport syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** eGFR, urine proteine (mg/m<sup>2</sup>/day), mean day blood pressure – MBP (normalized for sex, age, height) were assessed in retrospective single center study. **RESULTS.** A 69 children (age 9.49±4.18 years, M/F=47/22, eGFR=109±17.36 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) were followed for 4[3;5] years. The 27 pts (M/F=13/14) had MBP<50%, the 33 children (M/F=25/8) – MBP 50-90% and pts (M/F=9/0) – MBP≥90%. Rate of eGFR decline was higher in male (-3[-0.8;-4.7] vs 0.2[-0.4;2];  $\chi^2=21.15587$ ,  $p=0.0067$ ), in pts with MBP≥90% (0.65[-2.65;2] vs -2.3[-6;2.3] vs -3[-7.5;-1.8] in 1st, 2<sup>nd</sup> and 3 groups, respectively;  $p_{1,3}=0.0091$ ) and proteinuria (-2.5[-7;0.5] vs 0.2[-4;3];  $p=0.0018$ ). Patients with blood hypertension had high risk of renal failure (OR=5.33, 95 % CI 1.75;16.22), especially in cases of proteinuria (OR=7.08, 95 % CI 2.46;20.39). MBP<50% associated with low risk of renal disease progression (OR=0.83, 95 % CI 0.31;2.2), especially in boys and protein-

### Контактная информация:

\*Аксенова М.Е. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская 2. Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Тел.: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

### Corresponding author:

\*M.E. Aksenova. 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology Department. Phone: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

uric patients. The male gender and proteinuria are independent risk factors for eGFR decline. **CONCLUSIONS.** MBP $\geq$ 90% is associated with renal disease progression, especially in case of proteinuria; the MBP $<$ 50% reduced the risk of eGFR decline in male and proteinuric patients with Alport syndrome; the male gender and proteinuria are independent risk factors for renal disease progression in children with Alport syndrome.

**Keywords:** children, Alport syndrome X-linked, blood pressure, blood pressure monitoring ambulatory, blood hypertension, proteinuria, glomerular filtration rate, chronic renal failure

Для цитирования: Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Тутельман К.М. Уровень артериального давления и прогрессирование патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. *Нефрология* 2020;24(6):78-84. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84  
For citation: Aksenova M.E., Konkova N.E., Tutelman K.M. Blood pressure level and progression of renal disease in children with X-linked Alport syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):78-84 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является основным осложнением хронических болезней почек (ХБП) и модифицируемым фактором риска их прогрессирования. Уровень среднего артериального давления (САД) отражает взаимодействие сердечного выброса и системной резистентности сосудов, коррелирует с уровнем систолического и диастолического артериального давления (АД), поэтому является предиктором развития кардиоваскулярных событий [1–3] и снижения функции почек [4–7].

Проспективное мультицентровое исследование ESCAPE (Effect of Strict blood pressure Control and ACE inhibition on Progression of CRF in pediatric patients) показало более высокую пятилетнюю почечную выживаемость детей с уровнем среднего артериального давления на терапии рамиприлом менее 50% по сравнению с пациентами, чей уровень САД превышал 50% [7]. На основе этих данных Европейское общество по артериальной гипертензии (ESH) [8] и KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [9] рекомендуют целевой уровень САД менее 50% нормального распределения по полу, возрасту и росту для пациентов с протеинурией, а Американская педиатрическая академия (AAP) [10] – для всех детей и подростков с ХБП.

До настоящего момента исследование ESCAPE остается единственным, показавшим преимущество интенсивного контроля уровня среднего артериального давления для замедления темпов прогрессирования патологии почек. Другие исследования АГ, проведенные у детей и молодых взрослых, не имели столь убедительных результатов [11–13]. В исследовании ESCAPE доминировали пациенты с гиподисплазией почек и аномалиями развития органов мочевой системы (n=264, 68,5%), а доля случаев гломерулопатий и врожденных/наследственных болезней почек (без уточнения нозологических форм) составила 13,5%

(n=52) и 18% (n=69) соответственно. Кроме того, на момент включения все пациенты имели снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с медианой 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Таким образом, значение уровня САД для прогрессирования отдельных наследственных заболеваний, особенно на стадии сохранной скорости клубочковой фильтрации, в настоящее время остается неясным.

Целью исследования была оценка значения уровня САД для прогрессирования нефропатии у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое неконтролируемое ретроспективное пилотное исследование были включены дети 5–14 лет с генетически или морфологически подтвержденным X-сцепленным синдромом Альпорта, рСКФ  $>$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и наблюдавшиеся в динамике не менее 3 лет с кратностью не менее 1 раза в год при наличии информированного согласия законных представителей и пациентов. Критериями исключения были: возраст младше 5 лет и старше 14 лет, наличие сопутствующих заболеваний и текущей терапии, сопровождающихся развитием артериальной гипертензии, наличие заболеваний, влияющих на почечный прогноз пациентов (IgA-нефропатия, сахарный диабет, грубые аномалии развития почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и др.).

Молекулярно-генетическое исследование включало клиническое секвенирование экзона с секвенированием экзонов и смежных 5-нуклеотидных участков интронов генов, среднее покрытие целевых фрагментов – более 350x; метод секвенирования нового поколения (NGS, *Ion PGM*) с использованием панели генов *COL4A3-A5* (n=41), анализ ДНК проводился методом парно-концевого чтения (2x151 п.о.), среднее покрытие – не менее 70–100x кодирующих областей

участков ДНК генов. Анализ данных секвенирования экзома проводился с применением автоматического алгоритма предсказания патогенности замен (PolyPhen2-HVAR, PolyPhen2-HDIV, SIFT, LRP, MutationTaster), расчета эволюционной консервативности позиций (PlastCons, PhyloP).

С целью морфологического подтверждения X-сцепленного синдрома Альпорта, наряду со световой иммунофлюоресцентной микроскопией нефробиоптата, были проведены электронная микроскопия и метод непрямой иммунофлюоресценции с антителами к  $\alpha 3$  и  $\alpha 5$  цепям коллагена IV типа для определения уровня их экспрессии в почечной ткани.

Все дети были обследованы в отделении наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по единому плану (на период включения и в катамнезе), включая стандартное клинико-лабораторное обследование, определение рСКФ по формуле Шварца (норма 90–130 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [14], суточной протеинурии, стандартизированной к площади поверхности тела ребенка (норма <100 мг/м<sup>2</sup>/сут; критерий протеинурии нефротического уровня – экскреция белка с мочой >960 мг/м<sup>2</sup>/сут). Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием мониторов BPLab (ООО «Петр Телегин») и Spacelabs 90207 (Spacelabs Healthcare); показатели СМАД были стандартизированы по полу, возрасту и росту детей [8]. Критерием артериальной гипертензии являлся стандартизированный уровень среднего дневного и/или ночного систолического и/или диастолического АД  $\geq 95$  %.

На момент проведения исследования большинство пациентов получало терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего превращающего фермента (иАПФ) с нефропротективной и/или антигипертензивной целью, назначенную «офф-лейбл» с согласия законных представителей [8–10, 15].

В ходе наблюдения (Me 5 [3;7] лет) большинство детей (n=58, q=0,84) были обследованы с кратностью 1 раз в 6–8 мес, остальные (n=11, q=0,16) – 1 раз в 11–12 мес.

В зависимости от уровня САД на протяжении всего периода наблюдения дети были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты со стабильным уровнем САД <50 % (в тексте используется также термин «низкое в пределах нормы» АД), 2 группа – пациенты с уровнем САД в пределах 50–90 %

и 3 группа – дети с САД  $\geq 90$  % (неконтролируемым АД). Прогрессирование болезни оценивали по конечной точке – снижению рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 3 ст).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы «Statistica 10» (StatSoft Russia). Характер распределения признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки представлены как средние значения и стандартная ошибка среднего значения ( $M \pm m$ ) – при нормальном распределении параметров и как медиана и квартильные отклонения ( $Me[Q1;Q3]$ ) – при распределении, отличающемся от нормального. Качественные показатели выражались в долях (q) или абсолютных значениях (n). Для сравнения связанных групп использовали парный критерий Стьюдента (распределение признаков близко к нормальному) и непараметрический U-критерий Манна–Уитни–Уилкоксона (распределение, отличное от нормального). С целью выявления и оценки связи между признаками в зависимости от его распределения использовали коэффициент корреляции Пирсона или Спирмана. Метод Каплана–Майера применяли для анализ почечной выживаемости, а для их сравнения был использован лог-ранговый тест. Сравнение групп по распространенности какого-либо фактора (исхода) проводилось определением отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом. Для определения вклада отдельных факторов на прогрессирование нефропатии проводился однофакторный, апостериорный (тест Тьюки) и дисперсионный (тест Крускала–Уоллиса) анализы. Достоверными считали различия и связи при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с января 2013 г. по сентябрь 2014 г. в исследование были включены 69 детей с X-сцепленным синдромом Альпорта (возраст –  $9,49 \pm 4,18$  года, М/Д=47/22), подтвержденным генетическими (n=58) и морфологическими (n=11) методами обследования. На момент включения рСКФ составила  $109 \pm 17$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, снижение рСКФ имели 11 детей (q=0,16), артериальную гипертензию по данным СМАД – 7 детей (q=0,1), протеинурию – 33 ребенка (q=0,48) (из них 10 пациентов (q=0,14) протеинурию нефротического уровня). Терапию иАПФ получали 31 ребенок (q=0,45) на момент начала и 65 пациентов (q=0,94) в конце исследования в средней дозе по рамиприлу  $2,8 \pm 1,1$  и  $4,1 \pm 1,4$  мг/м<sup>2</sup> соответственно. Уровень САД <50 % (1 группа)

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика групп детей с X-сцепленным синдромом Альпорта  
в зависимости от уровня среднего артериального давления  
Baseline characteristics of groups of children with X-linked Alport syndrome**

Показатели	1 группа (n=27)	2 группа (n=33)	3 группа (n=9)	Значения p*
Возраст, лет (M±m)	8,79±3,79	8,8±3,71	12,8±3,9	p <sub>1-3</sub> =0,04 p <sub>2-3</sub> =0,041
Мальчики, q	0,48	0,76	1	p <sub>1-3</sub> =0,043
Артериальная гипертензия, q	0	0	0,78	p <sub>1-3</sub> =0,008 p <sub>2-3</sub> =0,009
Протеинурия (протеинурия нефротического уровня), q	0,41 (0)**	0,45 (0,12)**	0,78 (0,66)**	**p <sub>1-3</sub> =0,012 **p <sub>2-3</sub> =0,032
Протеинурия, мг/м <sup>2</sup> /сут (M±m)	133,4±19,8	314,8±51,4	1748,5±1511,8	p <sub>1-3</sub> =0,009 p <sub>2-3</sub> =0,011
рСКФ, мл/мин/м <sup>2</sup> (M±m)	108,8±3,8	103,3±15,6	83,8±13,8	p <sub>1-3</sub> =0,046 p <sub>2-3</sub> =0,048
рСКФ<90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , q	0,07	0,09	0,67	p <sub>1-3</sub> =0,031 p <sub>2-3</sub> =0,041
Доза иАПФ по рамиприлу, мг/м <sup>2</sup> /сут (M±m)	2,1±0,5	2,2±1,8	4,1±2,1	p <sub>1-3</sub> =0,041 p <sub>2-3</sub> =0,043

Примечание. q – частота; \* приведены статистически достоверные межгрупповые различия.

на протяжении наблюдения имели 27 детей (M/D=13/14), САД в пределах 50–90% (2 группа) – 33 пациента (M/D=25/8), САД≥90% (3 группа) – 9 человек (M/D=9/0). Последняя группа пациентов была представлена исключительно мальчиками, преимущественно подросткового возраста, имевшими на момент включения в исследование протеинурию нефротического уровня и снижение рСКФ в 2/3 случаев (табл. 1).

За период наблюдения ни один из пациентов 1 группы не достиг конечной точки исследования; снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечалось у 5 детей во 2 группе и у 6 пациентов в 3 группе (q<sub>1</sub>=0, q<sub>2</sub>=0,18, q<sub>3</sub>=0,77). Кумулятивная почечная выживаемость без прогрессирования нефропатии была достоверно ниже у детей с уровнем САД ≥90% по сравнению с детьми с САД <90% на протяжении периода наблюдения (рис. 1).

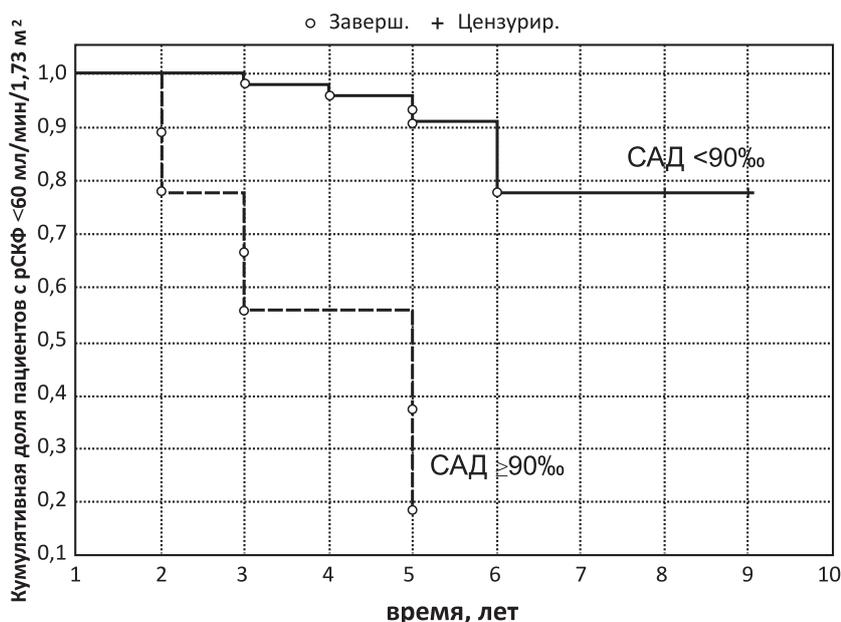


Рисунок 1. Кумулятивная доля пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в зависимости от уровня среднего артериального давления (САД): лог-ранговый тест, p < 0,001

Figure 1. Kaplan-Meier survival curves for eGFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of mean blood pressure level in children with X-linked Alport syndrome: log-rang test, p < 0,001

Наиболее неблагоприятный прогноз имели пациенты с САД ≥90% с протеинурией и без протеинурии имели более низкую почечную выживаемость в сравнении с детьми с контролируемым САД. Среди последних случаи прогрессирования нефропатии наблюдали чаще в подгруппе с протеинурией (рис. 2).

Темпы снижения рСКФ были выше у мальчиков по сравнению с девочками (-3[-0,8;-4,7] мл/год vs 0,2[-0,4;2 мл/год];  $\chi^2=21,15587$ , p = 0,007), у пациентов с неконтролируемым АД (0,65[-2,65;2] vs -2,3[-6;2,3] vs -3[-7,5;-1,8] в группах 1, 2 и 3 соответственно; p<sub>1-3</sub>=0,00), у детей с протеинурией в сравнении с пациентами без протеинурии (-2,5[-7;0,5] vs 0,2[-4;3]; p=0,002).

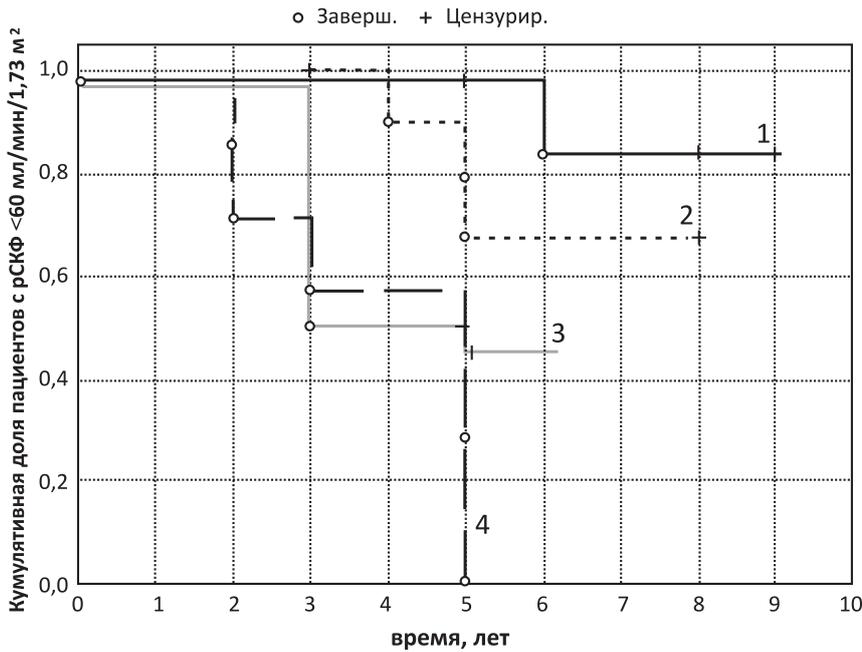


Рисунок 2. Кумулятивная доля пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в зависимости от уровня среднего артериального давления (САД) и наличия протеинурии (Pr): САД < 90% Pr- (1), САД < 90% Pr+ (2), САД ≥ 90% Pr- (3), САД ≥ 90% Pr+; лог-ранговый тест, p<sub>1-2</sub>=0,031, p<sub>1-4</sub>=0,00000.  
 Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for chronic kidney failure (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of mean blood pressure level (MBP) and proteinuria (Pr) in children with X-linked Alport syndrome: MBP < 90% Pr- (1), MBP < 90% Pr+ (2), MBP ≥ 90% Pr- (3), MBP ≥ 90% Pr+; log-rang test, p<sub>1-2</sub>=0,031, p<sub>1-4</sub>=0,00000.

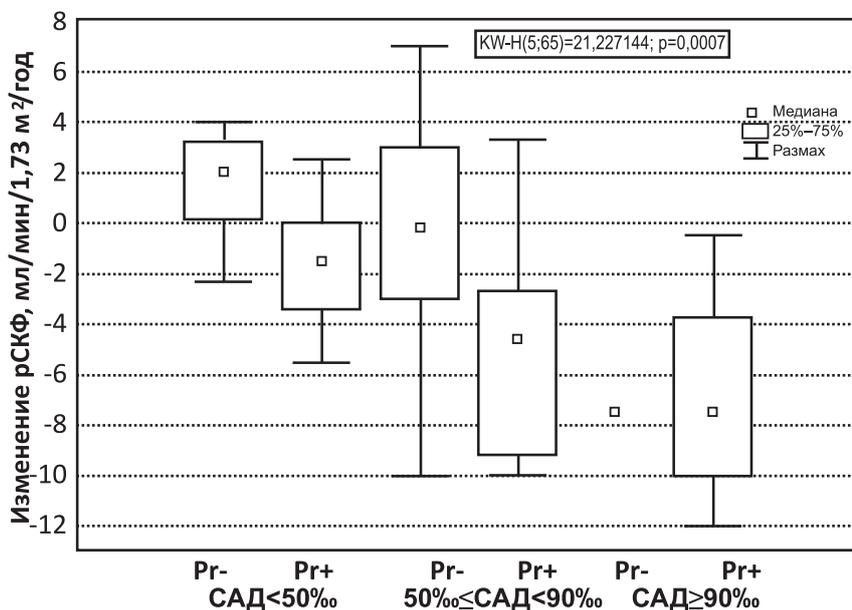


Рисунок 3. Темпы снижения рСКФ (ΔрСКФ, Ме[ІQR]) в зависимости от уровня среднего артериального давления (САД) и наличия протеинурии (Pr)  
 Figure 3. The eGFR change (ΔeGFR, Me[ІQR]) depending on proteinuria and mean blood pressure level in children with X-linked Alport syndrome

Риск снижения рСКФ < 60 мл/мин/м<sup>2</sup> был достоверно выше у пациентов с неконтролируемым АД (OR=5,33, 95% CI 1,75;16,22), особенно в случае наличия протеинурии (OR=7,08, 95% CI 2,46;20,39). Пациенты с уровнем САД < 50% име-

ли недостоверно более низкий риск развития ХБП 3 ст. по сравнению с детьми, чей уровень САД был в пределах 50–90% (OR=0,83, 95% CI 0,31;2,2). В сравнении с САД < 50% более высокий нормальный уровень САД (50% ≤ САД < 90%) был ассоциирован с прогрессированием нефропатии у мальчиков (p=0,008), а также у пациентов с протеинурией (p=0,0012).

Независимо от уровня САД, темпы снижения рСКФ/год были выше у детей с протеинурией (рис. 3).

Мультифакториальный анализ показал, что независимыми факторами, ассоциированными со снижением рСКФ у детей с синдромом Альпорта, являются мужской пол и протеинурия (табл. 2).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе влияния уровня САД на прогрессирование нефропатии у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта мы установили, что более высокий риск снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имеют пациенты с неконтролируемым уровнем среднего артериального давления, особенно при наличии протеинурии. В то же время, низкий в пределах нормы уровень САД ассоциирован с более медленными темпами прогрессирования нефропатии у мальчиков и детей с протеинурией.

Значение артериальной гипертензии, как фактора риска прогрессирования нефропатий, хорошо известно [16–18]. Более сложным является вопрос об оптимальном целевом уровне

АД в пределах нормальных значений: должен ли он быть универсальным для всех пациентов или должен определяться их индивидуальными характеристиками (пол, возраст, характер заболевания и др.). Ранее были предприняты попытки определить

Таблица 2 / Table 2

**Значение отдельных факторов риска для достижения конечной точки исследования по данным мультифакторного анализа**  
**Multivariate analysis of predictive factors for CKD stage 3 in patients with Alport syndrome**

Факторы риска	$\chi^2$	p
Уровень САД	5,472	0,065
Протеинурия	12,554	0,003
Мужской пол	7,107	0,008

влияние уровня артериального давления на темпы снижения СКФ у пациентов с определенными нозологическими формами нефропатий [11–13]. Сравнительный ретроспективный анализ динамики функции почек у детей с почечной гиподисплазией, включенных в национальный регистр ItalKid (n=164, возраст Me 9 лет, pСКФ Me 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 41 пациент на терапии иАПФ на протяжении более 2 лет), показал, что, несмотря на статистически значимое снижение уровня артериального давления в динамике наблюдения у детей на фоне иАПФ (систолическое АД <50% по сравнению с 75% в контроле, диастолическое АД – 50% по сравнению с >50% в контроле), скорость снижения pСКФ за год не отличалась по группам [11].

Не было получено различий в темпах изменения pСКФ у детей и юношей (n=27, возраст 12±1 год, Me клиренса креатинина 127 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, катамнез 5 лет) с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью в зависимости от уровня АД (<50% и <95%) на фоне приема блокаторов ангиотензиновой системы: в обеих группах отмечалось значимое снижение скорости клубочковой фильтрации в динамике [12]. Расширение выборки до 558 человек за счет включения молодых взрослых с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (возраст 15–49 лет, pСКФ>60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, катамнез 5 лет) также не позволило выявить различий в темпах прогрессирования нефропатии в зависимости от уровня артериального давления: ΔpСКФ составили -2,9 и -3,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группах с АД <50% и ≥50% соответственно [13].

Вероятно, более низкий в пределах нормы уровень АД имеет дополнительное положительное значение только у определенных пациентов. Так, *post hoc* анализ в исследовании ESCAPE показал, что замедление темпов прогрессирования на фоне интенсивного контроля артериального давления имели дети с гломерулярными болезнями и протеинурией [7]. Согласно исследованию S. Furth

et al. [19], объединившего данные регистров Европейского «ESCAPE» и Северо-Американского «CKid», риск ХБП 5 стадии на 43% выше у детей с гломерулярными заболеваниями по сравнению с негломерулярными, при этом время развития ХБП 5 стадии зависит от исходной pСКФ и степени протеинурии и варьирует от >10 лет (pСКФ 45–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и протеинурии <0,5 мг/мг креатинина) до 0,8 лет (pСКФ 15–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, белок мочи >2 мг/мг креатинина). Результаты нашего исследования также продемонстрировали, что низкое в пределах нормальных значений САД по сравнению с САД на уровне 50–90% ассоциировано с риском развития ХБП 3 ст. у пациентов с протеинурической стадией нефропатии при синдроме Альпорта. Кроме того, нами показано, что уровень САД<50% статистически значимо уменьшает скорость прогрессирования нефропатии у мальчиков. По мультифакторному анализу мы установили, что САД, в отличие от мужского пола и наличия протеинурии, вероятно, не имеет независимой связи с прогрессированием нефропатии в исследованной выборке пациентов.

Данное исследование имеет ряд ограничений, которые потенциально могли повлиять на полученные результаты: относительная малочисленность выборки и незначительный срок катамнестического наблюдения, возрастные ограничения включенных пациентов (из исследования были исключены дети младше 5 лет и подростки старше 14 лет жизни), нами не учитывалось возможное влияние разных генетических вариантов *COL4A5* и терапии иАПФ на исходы пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты подтверждают представления о значении артериальной гипертензии как фактора риска прогрессирования патологии почек, а также указывают на то, что уровень САД<50% может быть связан с улучшением прогноза детей с высоким риском прогрессирования нефропатии при X-сцепленном синдроме Альпорта – мальчиков и пациентов с протеинурией.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in Men. *Hypertension* 2000(5):801-807. doi: 10.1161/01.hyp.36.5.801
2. Cui X, Zhao Q, Yu J et al. Cumulative mean arterial pressure and risks of adverse cardiac and cerebrovascular events: a prospective cohort study of 53,813 adults. *J Hum Hypertens* 2018(32):585-593. doi: 10.1038/s41371-018-0075-9

3. Papaioannou TG, Protogerou AD, Vrachatis D et al. Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals. *Hypertens Res* 2016(9):640-647. doi: 10.1038/hr.2016.41

4. Ku E, Glidden DV, Johansen KL et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015(87):1055-1060. doi: 10.1038/ki.2014.376

5. Yang H, Guo X, Zhang X et al. The relationship between mean arterial pressure and decreased glomerular filtration rate in rural areas of Northeast China. *BMC Nephrol* 2015(16):137. doi: 10.1186/s12882-015-0115-4

6. Appel LJ, Wright JT, Greene T et al. Collaborative Research Group: Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010(363):918-929. doi: 10.1056/NEJMoa0910975

7. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A et al. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009(361):1639-1650. doi: 10.1056/NEJMoa0902066

8. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016(10):1887-1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039

9. KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF BLOOD PRESSURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-BP-Management-GL-public-review-draft-8Feb2020.pdf>

10. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017(3):pii:e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904

11. Ardissino G, Vigaño S, Testa S et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy – Report from the ItalKid Project database. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007(9):2525-2530. doi: 10.1093/ndt/gfm237

12. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014(24):2255-2266. doi: 10.1056/NEJMoa1402685

13. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD et al. Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009(4):820-829. doi: 10.2215/CJN.02810608

14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Suppl* 2013 JANUARY 3; 150

15. Savige J, Gregory M, Gross O et al. Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *JASN* 2013(3):364-375. doi: 10.1681/ASN.2012020148

16. Reynolds BC, Roem JL, Ng DKS et al. Association of Time-Varying Blood Pressure With Chronic Kidney Disease Progression in Children. *JAMA Netw Open* 2020(2):e1921213. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21213

17. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015(4):571-577. doi: 10.2215/CJN.07480714

18. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis* 2015(6):878-888. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008

19. Furth SL, Pierce C, Hui WF et al. Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE) Study Investigators. Estimating Time to ESRD in Children With CKD. *Am J Kidney Dis* 2018(6):783-792. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.011

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

#### Сведения об авторах:

Аксенова Марина Евгеньевна, кан. мед наук  
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Конькова Наталья Евгеньевна, кан. мед наук  
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, зав. отделением нефрологии. Тел.: +7(495)4832192; e-mail: nkonkova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0003-3182-5892

Тутельман Константин Моисеевич, кан. мед наук  
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики. Тел.: +7(495)4833105; e-mail: ktutelman@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-1821-6972

#### About the authors:

Marina E. Aksenova, MD, PhD  
Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology Department. Phone: +7(495)4832183; e-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Natalia E. Konkova, MD, PhD  
Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Nephrology Department. Phone: +7(495)4832192; e-mail: nkonkova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0003-3182-5892

Konstantin M. Tutelman  
Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya str. 2. Y. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, cardiologist of the functional diagnostics department. Phone: +7(495)4833105; e-mail: ktutelman@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-1821-6972

Поступила в редакцию: 20.06.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 20.06.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© Е.О. Богданова, О.Н. Береснева, И.М. Зубина, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, О.В. Галкина, В.А. Добронравов, 2020  
УДК 616.12-008.331.1 +616.61-036.12]: 616.127 : 61.001.57

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-85-92

*Е.О. Богданова<sup>1\*</sup>, О.Н. Береснева<sup>1</sup>, И.М. Зубина<sup>1</sup>, Г.Т. Иванова<sup>2</sup>,  
М.М. Парастаева<sup>1</sup>, О.В. Галкина<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>1</sup>*

## КАНОНИЧЕСКИЙ WNT СИГНАЛИНГ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы, Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Бета-катенин является структурным белком адгезионных контактов и вставочных дисков кардиомиоцитов и главным внутриклеточным мессенджером канонического сигнального пути WNT. Дисбаланс канонического WNT сигналинга, как и перестройка цитоскелета кардиомиоцитов, сопровождают формирование сердечно-сосудистых нарушений при хронической болезни почек. **ЦЕЛЬ:** исследовать экспрессию бета-катенина, кальциневрина А и TGF- $\beta$ 1 в миокарде при моделировании хронической болезни почек у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и крыс Вистар Киото (WKY) соответствующего возраста. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У ложнооперированных (ЛО) крыс WKY, SHR и SHR с нефрэктомией (НЭ) 5/6 объема органа измеряли систолическое артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), индекс массы миокарда (ИММ), концентрацию креатинина (Cr), экспрессию бета-катенина в миокарде и Klotho в почке, выполняли морфологическое исследование миокарда. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс SHR наблюдали более высокие значения АД, ИММ, диаметра кардиомиоцитов, площади фиброза и низкие уровни Klotho. При НЭ функция почек и уровень Klotho снижались, рост АД и ремоделирование миокарда прогрессировали. При НЭ увеличение диаметра кардиомиоцитов и площади фиброза миокарда сопровождалось экспрессией  $\beta$ -катенина, кальциневрина А и TGF- $\beta$ 1 в кардиомиоцитах. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют предполагать участие активации канонического Wnt-сигналинга и клеточных программ гипертрофии кардиомиоцитов, опосредованных дефицитом Klotho, в ремоделировании миокарда при хронической дисфункции почек.

**Ключевые слова:** ремоделирование миокарда, гипертрофия миокарда, кардиомиоциты, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, Klotho, канонический сигнальный путь WNT,  $\beta$ -катенин

*Е.О. Bogdanova<sup>1\*</sup>, O.N. Beresneva<sup>1</sup>, I.M. Zubina<sup>1</sup>, G.T. Ivanova<sup>2</sup>,  
M.M. Parastaeva<sup>1</sup>, O.V. Galkina<sup>1</sup>, V.A. Dobronravov<sup>1</sup>*

## CANONICAL WNT SIGNALING AND MYOCARDIAL REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DYSFUNCTION

<sup>1</sup>Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>2</sup>Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems physiology Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Beta-catenin is a structural protein of adhering junction and intercalated discs of cardiomyocytes as well as the main intracellular messenger of the canonical WNT (cWNT) signaling pathway. The dysregulation of the cWNT signaling and the rearrangement of the cardiomyocyte cytoskeleton accompany the cardiovascular disorders in chronic kidney disease (CKD). **THE AIM:** to investigate the expression and distribution of  $\beta$ -catenin, calcineurin A, and TGF- $\beta$ 1 in the myocardium of spontaneously hypertensive rats (SHR) with CKD, sham operated SHR and Wistar Kyoto rats of the corresponding age. **MATERIAL AND METHODS.** Systolic blood pressure (BP), heart rate (HR), myocardial mass index (MMI), creatinine concentration (Cr), myocardial beta-catenin expression and renal Klotho expression, morphological light-optical study of kidney and myocardium tissues was performed in sham operated (SO) Wistar Kyoto rats (WKY), spontaneously hypertensive rats (SHR) and SHR with 5/6 nephrectomy (Nx). **RESULTS.** SHR rats showed higher values of BP, MMI, cardiomyocyte diameter, myocardial fibrosis area, and lower Klotho levels compared to WKY rats. Nx SHR had lower kidney function and renal Klotho expression,

### Контактная информация:

\*Богданова Е.О. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

### Corresponding author:

\*E.O. Bogdanova. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

higher BP and MMI compared to SHR. An increase in the cardiomyocytes diameter and the area of myocardial fibrosis was accompanied by the overexpression of  $\beta$ -catenin, calcineurin A, and TGF- $\beta$ 1 in the myocardium. **CONCLUSION.** The upregulation of canonical Wnt signaling and cellular programs of cardiomyocyte hypertrophy mediated by Klotho deficiency can be involved in myocardial remodeling in chronic renal dysfunction.

**Keywords:** cardiac hypertrophy, chronic kidney disease, arterial hypertension, beta-catenin, Klotho, canonical WNT signaling pathway

Для цитирования: Богданова Е.О., Береснева О.Н., Зубина И.М., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Галкина О.В., Добронравов В.А. Канонический WNT сигналинг и ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии и хронической дисфункции почек. *Нефрология* 2020;24(6):85-92. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-85-92

For citation: Bogdanova E.O., Beresneva O.N., Zubina I.M., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Galkina O.V., Dobronravov V.A. Canonical WNT signaling and myocardial remodeling in arterial hypertension and chronic kidney dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):85-92 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-85-92

## ВВЕДЕНИЕ

Ремоделирование миокарда (PM: гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз) – главный предиктор аритмий, инфаркта, острой и хронической сердечной недостаточности [1]. PM обусловлено общими гемодинамическими механизмами [2] и негемодинамическими факторами, в первую очередь, активацией нейрогуморальных систем регуляции и их эффекторов, ростовыми факторами и цитокинами [3]. Нарушение функции почек связано с действием многочисленных факторов, способных вызывать PM, – ишемии, атеросклероза и артериосклероза, окислительного стресса, уремических токсинов, дефицита витамина D и белка Klotho, гиперпродукцией фактора роста фибробластов 23 и пр. [4–7]. Действие перечисленных систем связано с индукцией эмбриональных программ клеточного роста, включая внутриклеточный канонический сигнальный путь WNT [8]. Системная дисрегуляция WNT сигналинга является патогенетической чертой хронической болезни почек (ХБП) [9]. На клеточном уровне активность WNT характеризуется аккумуляцией в цитоплазме и ядрах внутриклеточного мессенджера  $\beta$ -катенина [9]. В норме  $\beta$ -катенин также экспрессируется в кардиомиоцитах, где служит связующим звеном между N-кадгерином адгезионных контактов и актиновым цитоскелетом [10]. Показано, что комплекс N-кадгерин/ $\beta$ -катенин является важным регулятором функции вставочных дисков кардиомиоцитов [9]. При повышенной экспрессии кадгерина конкурируют за пул  $\beta$ -катенина, в то время как снижение уровня кадгерина, напротив, может усилить передачу сигналов WNT [11]. Конститутивная экспрессия  $\beta$ -катенина приводит к гипертрофическому росту в культуре взрослых миоцитов сердца [12], а тканеспецифичная делеция  $\beta$ -катенина в сердце ослабляет гипертрофический ответ на трансортальную констрикцию *in vivo* [13].

Чтобы исследовать роль  $\beta$ -катенина при PM, вызванном артериальной гипертензией (АГ) и хронической дисфункцией почек (ДП), была проанализирована локализация экспрессии  $\beta$ -катенина в миокарде контрольных нормотензивных крыс, спонтанно-гипертензивных крыс SHR и крыс SHR с ХБП. В результате было продемонстрировано, что сочетание АГ и ДП было связано с накоплением  $\beta$ -катенина в цитоплазме и ядрах кардиомиоцитов и фибробластов сердца, что может свидетельствовать об активации канонического WNT сигналинга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии Вистар Киото и спонтанно гипертензивных крыс (SHR) массой 190–230 г (питомник «Колтуши»). Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в клетках площадью 0,2 м<sup>2</sup> по 5 крыс в каждой со свободным доступом к воде. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12 ч темнота; температура в помещении составляла 20–22 °С. Животные ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм с содержанием полноценного белка 20,16 %, жиров 1,18 %, углеводов 85,3 %, кальция 1,03 %, фосфата 0,8 % и хлорида натрия 0,34 % по 28–30 г корма на крысу. Суточное потребление белка одним животным в среднем составляло 6 г, жиров – 0,35 г, углеводов – 25,6 г. В работе применена хирургическая модель хронической дисфункции почек – нефрэктомия (НЭ) 5/6 объема органа. Контролем служили ложнопериорированные (ЛО) крысы SHR и Вистар Киото (таблица). Измерение систолического артериального давления (АД) выполняли за сутки до выведения из эксперимента у бодрствующих крыс манжеточным методом на хвосте, используя электроманометр фирмы ELEMA (Швеция). Электрограмму и кривую давления регистрировали на самописце

Таблица / Table

**Характеристика экспериментальных групп**  
**Characteristic of experimental groups**

Группа	1	2	3
Линия крыс	Вистар Киото	Спонтанно гипертензивные крысы	
Модель	Контроль	АГ	АГ+ДП
Период наблюдения, мес	2	2	2
Хирургическое воздействие	ЛО	ЛО	НЭ
Количество крыс, n	5	5	5
sCr, ммоль/л	0,037 (0,033–0,038)	0,036 (0,034–0,036)	<b>0,067 (0,064–0,072)</b> <sup>p2-3=0,007</sup>
АД, мм рт. ст.	135 (130–142)*	<b>198 (190–205)</b>	<b>210 (200–220)</b> <sup>p2-3=0,031</sup>
ЧСС, уд/мин	401 (393–417)	400 (371–428)	412 (380–443)
ИММ, мг/г	2,47 (2,13–2,79)*	<b>3,03 (2,89–3,17)</b>	<b>3,31 (3,11–3,51)</b> <sup>p2-3=0,045</sup>
dКМЦ, мкм	13,1 (11,6–14,8)*	<b>16,5 (16,1–16,7)</b>	<b>19,2 (18,8–19,6)</b> <sup>p2-3=0,015</sup>
Фиброз, %	2,4 (1,6–2,8)*	<b>6,0 (4,9–6,1)</b>	<b>11,1 (10,4–13,1)</b> <sup>p2-3=0,025</sup>
rKlotho, % поля зрения	34,5 (30,9–35,1)*	<b>25,3 (16,2–27,9)</b>	13,1 (12,5–14,8) <sup>p2-3=0,011</sup>

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ДП – хроническая дисфункция почек; ЛО – ложная операция; НЭ – нефрэктомия; sCr – креатинин в сыворотке крови; АД – артериальное давление; ИММ – индекс массы миокарда; dКМЦ – диаметр кардиомиоцита; rKlotho – экспрессия белка Klotho в почке; \* p<0,014 при попарном сравнении контрольной группы (Вистар Киото) с группами SHR.

АН – arterial hypertension; RD – chronic renal disfunction; SO – sham-operated; Nx – nephrectomy; sCr – serum creatinine; BP – blood pressure; MMI – myocardial mass index; dCM – cardiomyocyte diameter; rKlotho – renal Klotho protein; \* p < 0.014 in control group (Wistar Kyoto) vs SHR groups.

Н-338-2П (Россия) при скорости протяжки бумажной ленты 10 мм/с. По электрограмме определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин регистрации. Для каждой крысы выполняли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений. Индекс массы миокарда (ИММ, мг/г) рассчитывали как отношение массы миокарда (мг) к массе крысы (г). За сутки до выведения из эксперимента крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи на 24 ч в условиях водной депривации. Взятие образцов крови происходило при выведении животных из эксперимента. Кровь и мочу центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин. Аликвоты хранили при температуре –80 °С до момента выполнения исследований (не более 6 мес). Концентрацию креатинина (Cr) определяли модифицированным методом Яффе с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония).

Фрагменты миокарда и почки каждого животного (поперечный срез толщиной до 2 мм) фиксировали в 4% нейтральном формалине (рН 7,4) в течение 24 ч при комнатной температуре (22 °С). После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание и пропитка) из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 1,5–2 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и анилиновым синим по Массону. Экспрессию бета-катенина (GeneTex, США) в миокарде и Klotho в почке (Abcam, Великобритания)

оценивали иммуноморфологическим методом. Выполняли температурную демаскировку антигена в Трис-ЭДТА буфере рН 9 в течение 15 мин с использованием водяного термостата TW-2.02 (ELMI, Латвия). Эндогенную активность пероксидазы ликвидировали инкубацией в 3% растворе H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в течение 10 мин. Для визуализации результатов применяли систему REVEALBiotin-Free Polyvalent DAB («Spring Bioscience», США). Препараты подкрашивали гематоксилином, дегидратировали в спиртах, просветляли в ксилоле и заключали в среду Био Маунт («Bio-Optica», Италия). В качестве негативного контроля использовали срезы, где вместо первичных антител выполняли инкубацию с TBS-буфером (контроль системы детекции) или неспецифичными первичными антителами (контроль первичных антител). Выполняли постановку негативного и позитивного тканевых контролей.

Выраженность морфологических изменений оценивали методом количественной морфометрии в программе «Видео Тест-Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», Россия). В каждом препарате анализировали 10 полей зрения. Диаметр кардиомиоцитов (КМЦ) измеряли в мкм при окуляре x10 и объективе x40 на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли не менее 20 измерений в каждом поле зрения. Площадь фиброза миокарда измеряли при окуляре x10 и объективе x20 на срезах, окрашенных по Массону, и рассчитывали как отношение площади коллагенового фиброза к площади поля зрения в%. Экспрессию бета-катенина в миокарде и Klotho в почке оцени-

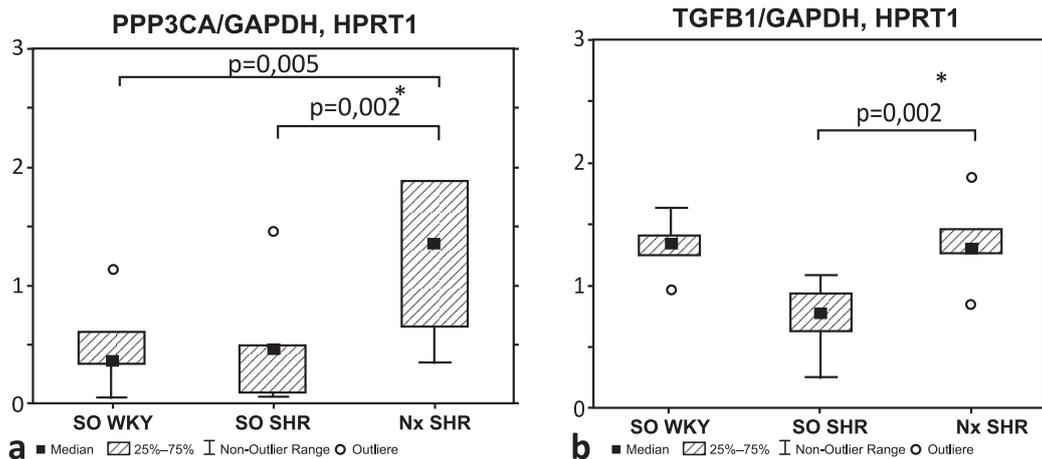


Рисунок 1. Относительная экспрессия генов кальциневрина А (а) и TGF- $\beta$ 1 (б) в миокарде ЛО крыс и НЭ SHR. *PPP3CA* – протеинфосфатаза 3 каталитическая субъединица альфа (каталитическая субъединица кальциневрина А), *GAPDH* – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, *HPRT1* – гипоксантин-гуанинфосфорибозил трансфераза, *TGFB1* – трансформирующий ростовой фактор бета 1, SO WKY – ложнооперированные крысы Вистар Киото, SO SHR – ложнооперированные крысы SHR, Nx SHR – крысы SHR с нефрэктомией 5/6 объема органа.

Figure 1. Relative expression of calcineurin A (a) and TGF-beta 1 (b) genes in myocardium of SO rats and Nx SHR. *PPP3CA* – protein phosphatase 3 catalytic subunit alpha (catalytic subunit of calcineurin A), *GAPDH* – glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *HPRT1* – hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, *TGFB1* – transforming growth factor beta 1, SO WKY – sham operated Wistar Kyoto, SO SHR – sham operated SHR, Nx SHR – SHR with 5/6 nephrectomy.

вали как долю площади специфического продукта ИГХ реакции от площади поля зрения.

Фрагменты миокарда банкировали в фиксаторе «IntactRNA» для стабилизации РНК в биологических образцах (Евроген, Россия) и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения исследований. Из образцов была выделена и очищена тотальная РНК («РИБО-золь» и «РИБО-сорб-С», ИнтерЛабСервис, Россия), выполнена обработка очищенной тотальной РНК дезоксирибонуклеазой I (Thermo Scientific, США). Выполнена обратная транскрипция с использованием набора MMLV RT kit (Евроген, Россия). Амплификацию проводили на приборе ICycler (BioRad, США) с использованием готовой смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Каждый образец амплифицировали в трех пробирках, содержащих праймеры для кальциневрина А (*PPP3CA*, Forward 5'-cagtaacttcgagccagcc-3', Reverse 5'-gactggcg-gaaatggaacg-3') или TGF $\beta$ 1 (Forward 5'-tggcgttac-cttggaacc-3', Reverse 5'-ggtgttgagcccttccag -3'), или генов домашнего хозяйства *GAPDH* (Forward 5'-agatggtgaaggtcggtg-3', Reverse 5'-gatctcgctc-tggaagatg-3'), *HPRT1* (Forward 5'-gttgatagcag-gccagactt-3', Reverse 5'-gccacatcaacaggactctt-3'). Для каждой пары праймеров выполняли оценку эффективности ПЦР. Программа амплификации состояла из начальной денатурации ( $95^{\circ}\text{C}$ , 3 мин) и 40 циклов, включавших денатурацию ( $94^{\circ}\text{C}$ , 20 с), отжиг праймеров и элонгацию ( $60^{\circ}\text{C}$ , 40 с). Экспрессию целевого гена рассчитывали методом  $\Delta\Delta\text{Ct}$  с учетом эффективности ПЦР.

Статистический анализ выполняли с помощью лицензионного программного обеспечения SAS Enterprise Guide 9.4. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах [Me (Q1–Q3)]. Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ . Все процедуры, выполняемые в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения и были одобрены локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. Павлова (одобрение № 206 от 23 апреля 2018 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У крыс SHR наблюдали более высокие значения АД и показателей ремоделирования миокарда – ИММ, диаметра кардиомиоцитов и площади фиброза и низкие уровни *Klotho* в почке при сравнении с крысами Вистар Киото (см. таблицу). У крыс SHR с НЭ функция почек снижалась, что сопровождалось прогрессированием ремоделирования миокарда и редукцией ренальной экспрессии *Klotho* (см. таблицу). При гистологическом исследовании сердца у крыс с НЭ были выявлены волнообразная деформация мышечных волокон миокарда, неспецифические контрактурные изменения в цитоплазме миоцитов и накопление соединительной ткани (коллагена) в интерстиции миокарда и периферии коронарных артерий (см. таблицу) [14]. Увеличение диаметра КМЦ и площади фиброза миокарда у крыс с НЭ (см. таблицу)

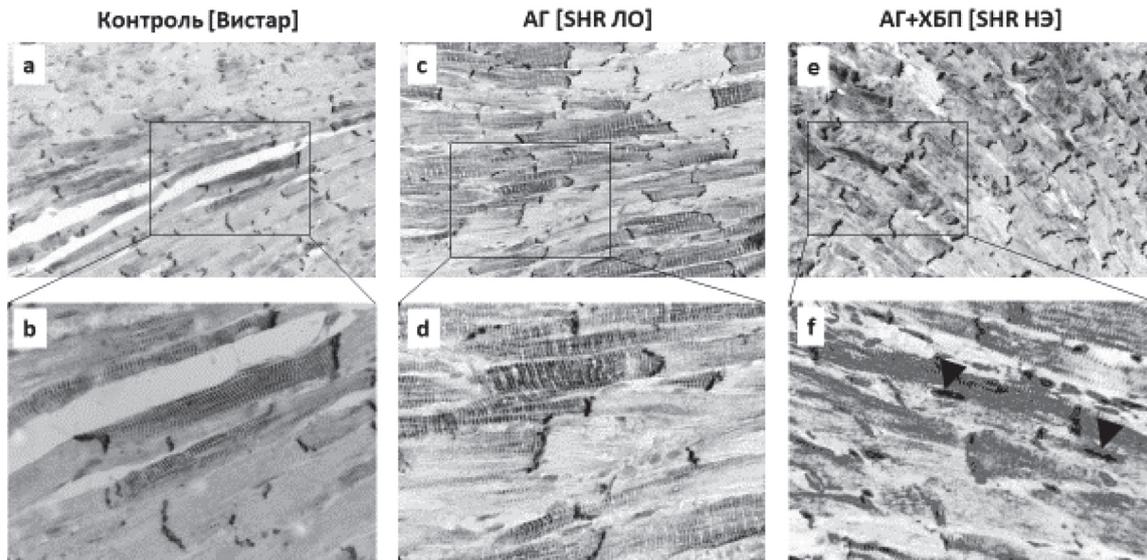


Рисунок 2. Репрезентативные микрофотографии экспрессии  $\beta$ -катенина (ИГХ) в миокарде ложноперированных крыс Вистар Киото (a, b), SHR (c, d) и SHR с нефрэктомией (e, f)

АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек; ЛО – ложная операция; НЭ – нефрэктомия. Стрелки – позитивно окрашенные ядра кардиомиоцитов.

Figure 2. Representative micropictures of beta-catenin expression (IHC) in myocardium of sham operated Wistar Kyoto rats (a, b) and SHR (c, d), and nephrectomized SHR (e, f)

AH – arterial hypertension; CKD – chronic kidney disease; SO – sham operated; Nx – nephrectomy; arrows show positive stained nuclei of cardiomyocytes.

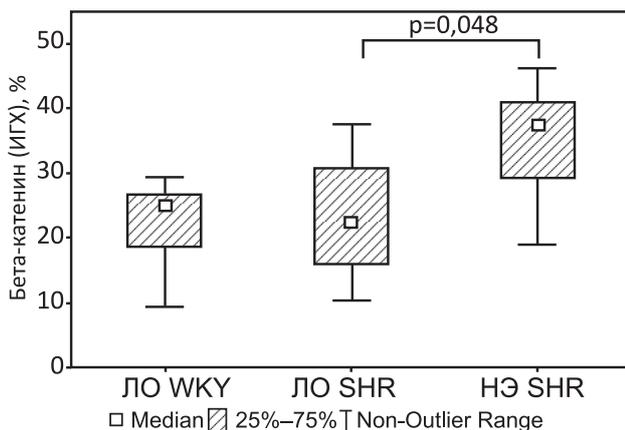


Рисунок 3. Количественная морфометрия экспрессии  $\beta$ -катенина (ИГХ) в миокарде ЛО крыс и НЭ SHR (проанализировано 150 полей зрения)

Figure 3. Quantitative morphometry of beta-catenin expression (IHC) in myocardium of SO rats and Nx SHR (150 FOV were analyzed)

сопровождалось экспрессией прогипертрофических и фибропластических факторов кальциневрина А (рис. 1, a) и TGF- $\beta$ 1 (рис. 1, b).

При иммуногистохимическом исследовании миокарда экспрессия  $\beta$ -катенина была выявлена в областях плазматической мембраны, вставочных дисков и саркомерах кардиомиоцитов (рис. 2, a–d). Отмечали снижение мембранной и увеличение цитоплазматической экспрессии  $\beta$ -катенина у ЛО (рис. 2, c–d) и НЭ SHR (рис. 2, e, f) при сравнении с крысами Вистар Киото (см. рис. 2, a, b). У крыс SHR с НЭ неспецифические контрактурные изменения миоцитов были ассоциированы с

цитоплазматической экспрессией  $\beta$ -катенина (см. рис. 1, e), в некоторых случаях  $\beta$ -катенин был локализован в ядрах кардиомиоцитов и фибробластов (см. рис. 1, f). У крыс SHR с НЭ площадь экспрессии  $\beta$ -катенина в миокарде была выше по сравнению с ЛО животными (рис. 3).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

РМ является естественной реакцией компенсации на нагрузку давлением и объемом [15]. На клеточном уровне гипертрофия кардиомиоцитов сопровождается перестройкой стромального компонента, развитием интерстициального фиброза сердца, поскольку повышение жесткости миокарда служит дополнительным механизмом снижения его растяжения и предупреждения дилатации [16]. Имея первоначально адаптивный характер, РМ влечет за собой развитие гипертрофии левого желудочка и в дальнейшем приводит к его дисфункции [2]. Независимо от нозологии, основную роль в процессах адаптации сердца к гемодинамическим перегрузкам играют активация нейроэндокринных систем: симпатико-адреналовой системы (САС) и ее эффекторов (адреналин, норадреналин), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), продукция эндотелина-1, цитокинов и др. [2]. Но, кроме того, существуют и дополнительные факторы риска РМ, связанные с дисфункцией почек, – ишемия, атеросклероз и артериосклероз, нарушения минерального обмена, почечная анемия,

окислительный стресс и повышенная продукция цитокинов и уремиических токсинов, липопротеинов низкой плотности, холестерина, триглицеридов, гиперпродукция фактора роста фибробластов 23, дефицит витамина D, белка Klotho и др. [17]. Сигнальный каскад WNT – эволюционно консервативный путь развития, участвует в межклеточной коммуникации при широком спектре физиологических процессов, в том числе эмбриогенезе, обновлении стволовых клеток, восстановлении повреждений и патогенезе заболеваний человека [9]. Канонический WNT практически не активен во взрослом сердце, но способен ре-активироваться в ответ на разнообразные повреждающие воздействия, такие как ишемия и хроническая перегрузка давлением, и может быть вовлечен в процессы РМ. Бета-катенин является основным внутриклеточным мессенджером канонического WNT. В норме бета-катенин детектируется в сердце, поскольку является компонентом межклеточных контактов и вставочных дисков кардиомиоцитов [10]. Активация WNT характеризуется аккумулярованием бета-катенина в цитоплазме и ядре клеток [9]. В представленной работе проанализирована ассоциация между изменениями активности WNT сигналинга, в частности, изменением экспрессии бета-катенина в миокарде и макро-/ микроскопически индексами патологического ремоделирования сердца на ранних стадиях экспериментальной АГ и дисфункции почек. На начальном этапе адаптации к стрессовому воздействию в условиях АГ происходит изменение внутриклеточной локализации  $\beta$ -катенина (снижается количество ассоциированного с плазматической мембраной и вставочными дисками  $\beta$ -катенина), что предположительно связано с эффектами цитоскелета [18]. Предполагают, что вставочные диски могут быть важным сигнальным центром для регулирования и координации организации саркомеров при РМ [10]. Снижение экспрессии  $\beta$ -катенина во вставочных дисках может регулировать саркомерогенез при переходе от компенсированной концентрической гипертрофии к декомпенсации и дилатации [18]. При этом, ядерная локализация, характеризующая активность пути WNT, отсутствует в данной модели. При хронической дисфункции почек у крыс SHR происходило отчетливое перераспределение  $\beta$ -катенина во внутриклеточных компартментах и увеличение площади экспрессии в миокарде. Данные изменения сопровождались ростом АД, диаметра кардиомиоцитов и площади фиброза миокарда. Детекция  $\beta$ -катенина в ядрах кардиомиоцитов и фибробластов сердца, увеличение экспрессии кальциневрина А и

TGF- $\beta$  свидетельствуют о возможной роли активации клеточных программ гипертрофии кардиомиоцитов и сигнального пути WNT при хронической дисфункции почек.

Исходя из полученных результатов, сложно предположить, какая из упомянутых регуляторных систем приводит к активации WNT при НЭ. Одинаковые частоты сердечных сокращений в экспериментальных группах косвенно свидетельствуют об отсутствии эффектов САС. Активация РААС, как и дисбаланс WNT сигналинга, наиболее характерны для сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано влияние РАС – РААС на WNT. При АГ, вызванной введением ангиотензина II, повышается экспрессия Wnt-лигандов и бета-катенина в миокарде [19]. Ингибирование ангиотензина II лозартаном или канонического WNT сигналинга ICG-001 в данной модели приводит к схожим эффектам и улучшению геометрических характеристик сердца. Кроме того, ингибирование WNT ICG-001 оказывает дозозависимый эффект на снижение АД, ГМ, экспрессию про-гипертрофических генов, фибронектина и коллагена. Используя *in vitro* культуру кардиомиоцитов H9c2 и *in vivo* образцы ткани сердца крыс SHR, С.Н. Lai et al. 2019 продемонстрировали, что в условиях гипертензии бета-катенин/LEF1 приводит к активации сигнального пути IGF-1IR и гипертрофии сердца [20]. Авторы идентифицировали предполагаемый сайт связывания транскрипционного фактора LEF1 с промотором IGF-1IR, что свидетельствует о возможной регуляции сигнального пути IGF-1IR бета-катенином/LEF1.

Полученные нами данные показали, что при экспериментальной хронической дисфункции почек и системной артериальной гипертензии рост ИММ и активности Wnt ассоциированы со снижением белка Klotho почечного происхождения. Klotho – трансмембранный и циркулирующий протеин, преимущественно синтезируемый почками [21]. Снижение свободного и трансмембранного Klotho типично для прогрессирующей ХБП [17]. Дефицит Klotho является одной из патогенетических черт уремиической кардиомиопатии, встречающейся у 75% пациентов на диализе, и гипертрофии миокарда, характерной для 95% пациентов с ХБП [22]. Кардиопротективное действие белка Klotho обусловлено плейотропными эффектами по отношению к важнейшим внутриклеточным сигнальным путям. Помимо способности взаимодействовать с FGF23/FGFR, секретируемый

Klotho препятствует гиперактивации гипертрофического сигнального пути кальциневрин/NFAT в миокарде [23–25], а также является ловушкой для рецепторов ростовых факторов (TGF- $\beta$ , FGF1, IGF-I) и Wnt-лигандов [26]. Согласно полученным нами результатам, аккумуляция бета-катенина в цитоплазме и ядрах КМЦ (и равно активация WNT) может быть связана с отсутствием модуляции (или иных опосредованных эффектов) канонического WNT со стороны Klotho в условиях его существенного снижения при хронической дисфункции почек. Кроме того, не исключено участие перестройки цитоскелета, компонентом которого является бета-катенин, в ответ на стрессовое воздействие при АГ. Несмотря на некоторый прогресс, понимание механизмов активации бета-катенина в миокарде при ремоделировании сердца на данном этапе требует дальнейших исследований.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют предполагать роль Klotho-опосредованной активации канонического Wnt сигналинга и клеточных программ гипертрофии кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда в условиях артериальной гипертензии и хронической дисфункции почек.

*Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (№18-315-00342, №18-015-00425).*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566. doi: 10.1056/NEJM199005313222203
- London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994;90:2786-2796. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2786.
- Kaesler N, Babler A, Floege J et al. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2020;12(3):161. doi: 10.3390/toxins12030161
- Buckalew VM, Berg RL, Wang SR et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of diet in renal disease study group. *Am J Kidney Dis* 1996;28(6):811-21. doi:10.1016/s0272-6386(96)90380-7
- Wu-Wong JR. Vitamin D therapy in cardiac hypertrophy and heart failure. *Curr Pharm Des* 2011;17(18):1794-1807. doi: 10.2174/138161211796391038
- Yang K, Wang C, Nie L et al. Klotho protects against indoxyl sulphate-induced myocardial hypertrophy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;26 (10):2434-2446. doi: 10.1681/ASN.2014060543.
- Богданова ЕО, Береснева ОН, Зубина ИМ и др. Ингибиторы канонического сигнального пути Wnt и нарушение обмена неорганического фосфата при экспериментальной дисфункции почек. *Нефрология* 2019;23(6):83-91  
Bogdanova EO, Beresneva ON, Zubina IM et al. Inhibitors of canonical Wnt signaling pathway and inorganic phosphate imbalance in experimental chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):83-91 (In Russ.)
- Sassi Y, Avramopoulos P, Ramanujam D et al. Cardiac myocyte miR-29 promotes pathological remodeling of the heart by activating Wnt signaling. *Nat Commun* 2017;8(1):1614. doi: 10.1038/s41467-017-01737-4.
- Wang Y, Zhou CJ, Liu Y et al. Wnt Signaling in Kidney Development and Disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;153:181-207. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.019
- Vite A, Radice G. N-cadherin/catenin complex as a master regulator of intercalated disc function. *Cell Commun Adhes* 2014;21(3):169-179. doi: 10.3109/15419061.2014.908853
- Cox RT, Kirkpatrick C, Peifer M. Armadillo is required for adherens junction assembly, cell polarity, and morphogenesis during drosophila embryogenesis. *J Cell Biol* 1996;134:133-148. doi: 10.1083/jcb.134.1.133
- Syed H, Michael A, Andreucci M et al. Stabilization of betacatenin by a Wnt-independent mechanism regulates cardiomyocyte growth. *J Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4610-4615. doi: 10.1073/pnas.0835895100
- Xin C, Shevtsov SP, Hsich E et al. The  $\beta$ -catenin/T-cell factor/lymphocyte enhancer factor signaling pathway is required for normal and stress-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Biol* 2006;26:4462-4473. doi: 10.1128/MCB.02157-05
- Богданова ЕО, Береснева ОН, Галкина ОВ и др. Витамин D и фибропластические процессы в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с начальными стадиями хронической дисфункции почек. *Артериальная гипертензия* 2020;26(1):107-118. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-107-118  
Bogdanova EO, Beresneva ON, Galkina OV et al. Vitamin D and fibroplastic processes in the myocardium of spontaneously hypertensive rats with the initial stages of chronic renal dysfunction. *Arterial hypertension* 2020;26(1):107-118 (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-107-118
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35(2):580-586. doi: 10.1161/01.hyp.35.2.580.
- Weber K, Janicki J, Shroff S et al. Collagen Remodeling of the Pressure-Overloaded, Hypertrophied Nonhuman Primate Myocardium. *Circulation Research* 1988;62:757-765. doi: 10.1161/01.RES.62.4.757
- Добронравов ВА. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология* 2016;20(4):10-24  
Dobronravov VA. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(4):10-24 (In Russ.)
- Zheng Q, Chen P, Xu Z et al. Expression and redistribution of  $\beta$ -catenin in the cardiac myocytes of left ventricle of spontaneously hypertensive rat. *Journal of Molecular Histology* 2013;44:565-573. doi: 10.1007/s10735-013-9507-6
- Zhao Y, Wang Ch, Wang C et al. An essential role for Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in mediating hypertensive heart disease. *Sci Rep* 2018;8:8996. doi: 10.1038/s41598-018-27064-2
- Lai CH, Pandey S, Hsuan C et al.  $\beta$ -catenin/LEF1/IGF-1IR Signaling Axis Galvanizes the Angiotensin-II-induced Cardiac Hypertrophy. *Int J Mol Sci* 2019;20(17):4288. doi: 10.3390/ijms20174288
- Lindberg K, Amin R, Moe OW et al. The kidney is the principal organ mediating klotho effects. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(10):2169-2175. doi: 10.1681/ASN.2013111209
- Cerasola G, Nardi E, Palermo A et al. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol* 2011;24(1):1-10. doi: 10.5301/jn.2010.2030
- Xie J, Cha SK, An SW et al. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun* 2012;3:1238-1240. doi: 10.1038/ncomms2240.
- Xie J, Yoon J, An SW et al. Soluble klotho protects against

uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1150-1160. doi: 10.1681/ASN.2014040325

25. Богданова ЕО, Семенова НЮ, Береснева ОН и др. Повышенная экспрессия TRPC6 в кардиомиоцитах как один из механизмов гипертрофии миокарда при дисфункции почек. *Нефрология* 2020;24(4):93-101. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-93-101

Bogdanova EO, Semenova NYu, Beresneva ON et al. Increased expression of TRPC6 in cardiomyocytes as one of the mechanisms of myocardial hypertrophy in renal dysfunction. *Nephrology (Saint Petersburg)* 2020;24(4):93-101. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-93-101

26. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 2007;317(5839):803-806. doi: 10.1126/science.1143578

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

#### Сведения об авторах:

Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почки. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы. Тел.: +7(812)328-11-01; e-mail: pavlov.institute@infran.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почки. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория био-

химического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-31; e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

#### About the authors:

Evdokia Bogdanova, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Olga N. Beresneva, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Kidney Clinical Physiology. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Irina M. Zubina PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Galina T. Ivanova, PhD  
Affiliations: 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, sea-front Makarova, build. 6. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems physiology. Phone: +7(812)328-11-01; e-mail: pavlov.institute@infran.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Marina M. Parastaeva, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Kidney Clinical Physiology. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Olga V. Galkina, PhD  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: +7(812)338-69-31; e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Vice Director. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Поступила в редакцию: 28.08.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 28.08.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© А.Н. Куликов, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Г. Кучер, Д.Д. Карал-Оглы, И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, С.В. Орлов, 2020  
УДК 612.392.61 : 611.1] : 599.824

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-93-99

*А.Н. Куликов<sup>1</sup>, О.Н. Береснева<sup>2</sup>, М.М. Парастаева<sup>2</sup>, Г.Т. Иванова<sup>3</sup>,  
А.Г. Кучер<sup>2</sup>, Д.Д. Карал-Оглы<sup>4</sup>, И.Г. Каюков<sup>2\*</sup>, А.В. Смирнов<sup>2</sup>, С.В. Орлов<sup>4</sup>*

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ РАЦИОНА С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ХЛОРИДА НАТРИЯ НА КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ СИСТЕМУ ЯВАНСКИХ МАКАК (*Macaca fascicularis*)

<sup>1</sup>Кафедра функциональной диагностики, <sup>2</sup>научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, Сочи-Адлер, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Высокое потребление хлорида натрия с пищей традиционно считается важным фактором кардиоваскулярного риска и роста артериального давления (АД). Однако во взаимоотношениях между пищевым натрием и состоянием сердечно-сосудистой системы остается много неясного. В частности, показано, что у крыс высокое содержание поваренной соли в рационе может приводить к ремоделированию/повреждению миокарда без повышения АД. Возможен, ли такой феномен у приматов остается неизвестным. **ЦЕЛЬЮ** исследования было проследить динамику артериального давления и ряда эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у яванских макак (*Macaca fascicularis*), длительное время находящихся на диете с высоким содержанием хлорида натрия. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследовано 12 яванских макак-самцов в возрасте 6–8 лет с массой тела 5,15–9,7 кг. Животные были распределены на две группы (по шесть особей в каждой). Первая (контроль) – получала стандартный рацион, вторая – рацион с высоким содержанием поваренной соли (8 г NaCl/kg корма). Через четыре и четырнадцать мес у животных измерялось АД и проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За время наблюдения в контрольной группе не зарегистрировано сколь-нибудь существенных изменений исследованных параметров. Повышенное потребление соли через четыре мес вызывало значимое снижение конечного систолического размера левого желудочка и нарастание величин фракции выброса. Через четырнадцать мес оба этих индекса возвращались, практически, к исходному уровню, но отмечалось значимое увеличение толщины задней стенки левого желудочка в систолу и уменьшение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана по сравнению с базальными данными. АД в солевой группе также значимо не менялось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Яванские макаки способны противостоять росту АД, спровоцированному длительным пребыванием на высокосолевым рационе, но и у приматов в таких условиях могут наблюдаться начальные проявления функционально-структурной перестройки сердца.

**Ключевые слова:** яванские макаки, поваренная соль, высокое содержание в рационе, сердечно-сосудистая система, артериальное давление, эхокардиография

*A.N. Kulikov<sup>1</sup>, O.N. Beresneva<sup>2</sup>, M.M. Parastaeva<sup>2</sup>, G.T. Ivanova<sup>3</sup>,  
A.G. Kucher<sup>2</sup>, D.D. Karal-ogly<sup>4</sup>, I.G. Kayukov<sup>2\*</sup>, A.V. Smirnov<sup>2</sup>, S.V. Orlov<sup>4</sup>*

## EFFECTS OF LONG-TERM HIGH DIETARY SODIUM CHLORIDE INTAKE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF CYNOMOLGUS MACAQUES (*Macaca fascicularis*)

<sup>1</sup>Department of functional diagnostics, <sup>2</sup>Research Institute of Nephrology Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>3</sup>I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russian Federation; <sup>4</sup>Scientific research institute of medical primatology, Sochi-Adler, Russian Federation

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** High dietary sodium chloride intake has traditionally been considered an important factor in cardiovascular risk and an increase in blood pressure (BP). However, much remains unclear about the relationship between dietary sodium and cardiovascular health. In particular, it was shown that in rats a high content of salt in the diet can lead to myocardial remodeling/damage without increasing BP. It is possible whether this phenomenon in primates remains unknown. The AIM of the study was to trace the

### Контактная информация:

\*Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: +7(981)815-39-49; e-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

### Corresponding author:

\*I.G. Kayukov. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(981)815-39-49; e-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

dynamics of BP and some echocardiographic (EchoCG) parameters in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*), which have been on a high sodium chloride diet for a long time. **MATERIAL AND METHODS.** 12 male cynomolgus macaques 6-8 years with a body weight of 5,15-9,7 kg were studied. The animals were divided into two groups (six individuals each). The first (control) received a standard diet, the second – a diet high in sodium chloride (8 g NaCl/kg feed). After four and fourteen months, in the animals were measured blood pressure and conducted echocardiographic examination (EchoCG). **RESULTS.** During the follow-up period in the control group, no significant changes in the studied parameters were recorded. Increased salt intake at four months resulted in a significant decrease in left ventricular end-systolic dimension and an increase in ejection fraction values. After fourteen months, both of these indices returned, practically, to the initial level, but there was a significant increase in the thickness of the posterior wall of the left ventricle in systole and a decrease in systolic excursion of the tricuspid valve annulus compared with the basal data. BP in the salt group also did not change significantly. **CONCLUSION.** Cynomolgus macaques are able to resist an increase in blood pressure induced by a long stay on a high-salt diet, but in primates under such conditions, the initial manifestations of functional and structural rearrangement of the heart can be observed.

**Keywords:** cynomolgus macaques, salt, high content in the diet, cardiovascular system, blood pressure, echocardiography

Для цитирования: Куликов А.Н., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Карал-Оглы Д.Д., Каюков И.Г., Смирнов А.В., Орлов С.В. Влияние длительного потребления рациона с высоким содержанием хлорида натрия на кардиоваскулярную систему яванских макак (*Macaca fascicularis*). *Нефрология* 2020;24(6):93-99. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-93-99

For citation: Kulikov A.N., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Kucher A.G., Karal-ogly D.D., Kayukov I.G., Smirnov A.V., Orlov S.V. Effects of long-term high dietary sodium chloride intake on the cardiovascular system of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):93-99 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-93-99

## ВВЕДЕНИЕ

Высокое потребление поваренной соли традиционно считается важным фактором кардиоваскулярного риска. В долговременном плане повышение поступления пищевого натрия на 1,0 г приводит к нарастанию уровня артериального давления (АД) на 2,86 мм рт. ст. [1]. Напротив, результаты современных метаанализов подтверждают, что ограничение соли в рационе ассоциируется со снижением как систолического (АДс), так и диастолического (АДд) АД [2]. Однако взаимоотношения между содержанием натрия в диете, артериальной гипертензией (АГ) и повреждениями кардиоваскулярной системы далеко не однозначны и, по-видимому, очень непросты. Например, многие люди, даже гипертоники, способны весьма длительное время не реагировать на изменения натриевого контента рациона (феномен сольрезистентности) [3]. Наличие такого феномена не вызывает сомнений и у млекопитающих других видов, в частности крыс [4–8]. В то же время, несмотря на отсутствие роста АД, у животных этого вида в условиях избытка пищевой соли отмечались отчетливые функциональные и структурные повреждения миокарда [4–8]. Косвенные соображения не исключают и того, что у людей, даже если потребление натрия велико, то побочные эффекты такого пищевого поведения в отношении сердечно-сосудистой системы в значительной мере независимы от АД [1]. Тем не менее, особенности реакции сердечно-сосудистой системы приматов на длительное повышение потребления натрия с пищей мало изучены. Это и послужило основой для выполнения настоящей работы, целью которой было проследить динами-

ку артериального давления и ряда эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей у яванских макак, длительное время находящихся на диете с высоким содержанием поваренной соли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано 12 яванских макак-самцов в возрасте 6–8 лет с массой тела 5,15–9,7 кг. Обезьяны были распределены на две группы (по шесть особей в каждой). Первая (контроль) – получала стандартный рацион. Вторая – рацион с высоким содержанием поваренной соли (8 г NaCl/kg). Доступ к воде был свободным. Животных обследовали через четыре и четырнадцать мес после введения в эксперимент.

Обезьян содержали в индивидуальных клетках, на которых указывали: номер особи, группу и пол. Клетки оборудованы кормушками и поилками. Температура окружающего воздуха составляла  $23 \pm 3$  °С, относительная влажность –  $52,5 \pm 17,5$  %; соблюдалась естественная продолжительность светового дня.

Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в ГОСТ-е Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТ-е 33218–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами» и в «Постановлении об утверждении СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Все манипуляции с приматами проводили в строгом соответствии с Европейской конвенцией

о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей от 18 марта 1986 года (текст изменен в соответствии с положениями Протокола (ETS № 170), дата его вступления в силу 2 декабря 2005 года) и Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. – Washington, D.C. 1996.

Измерение артериального давления (АД) проводили у наркотизированных обезьян. Использовали комбинацию тилетамин/золазепам – Золетил 100 (серия 75 TD, Virbac, Франция), 0,05 мл/кг и ксилазин – Ксила (серия 358047, INTERCHEMIE, Голландия) 2%, 0,1 мл/кг. АД измеряли при помощи ветеринарного тонометра МЛ-410 VET («Микролюкс», Россия) манжеточным методом на верхней левой конечности.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли наркотизированным животным секторным датчиком с частотой 3-5 МГц на ультразвуковой системе Chison SonoTouch 60 (Китай). Обезьян размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно выбривали с целью максимального контакта геля и ультразвукового датчика с кожей. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двухмерное сканирование), М-режиме (одномерное сканирование) и в различных доплеровских режимах (импульсный и тканевый доплер). В парастернальном сечении по длинной оси левого желудочка измеряли: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ, см); конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ,

см); толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТмжпД, см) и в систолу (ТмжпС, см); толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТзслжД, см) и в систолу (ТзслжС, см). В четырехкамерном сечении из верхушечного доступа измеряли: величину систолической экскурсии плоскости митрального кольца (СЭКМК, см); величину систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (СЭКТК, см). По итогам измерений рассчитывали фракцию выброса левого желудочка методом Тейхольца (ФВ, %).

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA 10 и SPSS 20. Применяли критерий Вилкоксона для парных сравнений, коэффициент ранговой корреляции Спирмена и ROC-анализ. Поскольку число сопоставляемых групп не превышало трех, поправки на множественность сравнений не вводились.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения в контрольной группе не зарегистрировано сколь-нибудь существенных изменений исследованных параметров (табл. 1).

Напротив, в выборке макак, получавших высокосолевой рацион, выявлены определенные изменения небольшого числа изученных параметров. К четверем мес наблюдения отмечена тенденция (не достигавшая заданного уровня статистической значимости) к росту систолического артериального давления, величина которого опускалась на четырнадцатом месяце (табл. 2). Повышенное

Таблица 1 / Table 1

### Эхокардиографические показатели в контрольной группе Echocardiographic parameters in the control group

Показатели	Исходно			4 мес		14 мес		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	n	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR			
АДс	6	111,0	101,0–118,0	107,5	91,0–119,0	111,0	99,0–119,0	0,529	0,917	0,753
АДд	6	54,5	52,0–63,0	61,5	52,0–75,0	59,5	57,0–68,0	0,144	0,173	0,600
ТмжпД	6	0,460	0,460–0,510	0,485	0,460–0,520	0,490	0,460–0,500	0,361	0,463	0,675
КДРЛЖ	6	2,105	2,020–2,130	2,115	1,960–2,160	2,120	1,970–2,280	0,715	0,600	0,600
ТзслжД	6	0,425	0,380–0,490	0,400	0,390–0,430	0,430	0,320–0,460	0,281	0,249	0,917
ТмжпС	6	0,620	0,590–0,700	0,650	0,620–0,690	0,690	0,650–0,710	0,500	0,249	0,225
ТзслжС	6	0,595	0,520–0,620	0,540	0,460–0,570	0,555	0,490–0,590	0,249	0,225	0,753
КСРЛЖ	6	1,510	1,480–1,620	1,465	1,390–1,590	1,415	1,350–1,560	0,590	0,208	0,600
ФВ	6	53,8	47,0–60,7	58,980	55,7–59,460	62,2	57,4–62,6	0,173	0,116	0,173
СЭКМК	6	0,805	0,750–0,840	0,620	0,590–0,740	0,700	0,540–0,770	0,173	0,463	0,753
СЭКТК	6	0,985	0,770–1,050	0,835	0,730–1,050	0,920	0,770–1,020	0,345	0,345	0,600

Примечание. АДс – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; АДд – диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.; КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, см; ТмжпД – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, см; ТмжпС – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, см; ТзслжД – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, см; ТзслжС – толщина задней стенки левого желудочка в систолу, см; СЭКМК – систолическая экскурсия плоскости митрального кольца, см; СЭКТК – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, см; ФВ – фракция выброса левого желудочка (метод Тейхольца), %.

Таблица 2 / Table 2

**Эхокардиографические показатели у животных на высокосолевым рационе**  
**Echocardiographic parameters in animals on a high-salt diet**

Показатели	Исходно			4 мес		14 мес		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	n	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR			
АДс	6	114,5	102,0–122,0	125,0	110,0–126,0	106,0	91,0–122,0	0,075	0,834	0,173
АДд	6	69,0	65,0–78,0	68,0	53,0–84,0	53,0	49,0–61,0	0,999	0,079	0,116
ТмжпД	6	0,500	0,430–0,540	0,500	0,430–0,510	0,490	0,460–0,520	0,999	0,600	0,418
КДРЛЖ	6	2,210	2,020–2,320	2,105	2,050–2,160	2,260	2,080–2,290	0,345	0,402	0,075
ТзслжД	6	0,475	0,430–0,510	0,400	0,400–0,460	0,475	0,460–0,510	0,893	0,144	0,225
ТмжпС	6	0,635	0,620–0,860	0,685	0,590–0,840	0,690	0,670–0,710	0,917	0,753	0,753
ТзслжС	6	0,555	0,490–0,620	0,580	0,510–0,810	0,690	0,670–0,710	0,345	<b>0,028</b>	0,463
КСРЛЖ	6	1,550	1,430–1,640	1,430	1,210–1,460	1,550	1,520–1,670	<b>0,046</b>	0,917	<b>0,028</b>
ФВ	6	60,1	57,8–63,5	66,4	63,7–71,7	57,1	53,3–63,4	<b>0,028</b>	0,917	<b>0,028</b>
СЭМК	6	0,725	0,650–0,780	0,740	0,590–0,780	0,635	0,520–0,890	0,787	0,345	0,295
СЭКТК	6	1,050	0,920–1,350	0,945	0,840–1,160	0,680	0,620–0,990	0,173	<b>0,046</b>	0,075

Примечание. АДс – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; АДд – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, см; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, см; ТмжпД – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, см; ТмжпС – толщина межжелудочковой перегородки в систолу, см; ТзслжД – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, см; ТзслжС – толщина задней стенки левого желудочка в систолу, см; СЭМК – систолическая экскурсия плоскости митрального кольца, см; СЭКТК – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, см; ФВ – фракция выброса левого желудочка (метод Тейхольца), %.

потребление соли через четыре месяца вызывало также значимое снижение конечного систолического размера левого желудочка и нарастание величин фракции выброса (см. табл. 2). Через четырнадцать месяцев оба этих индекса возвращались, практически, к исходному уровню (см. табл. 2). Наблюдение животных, потреблявших пищу с избытком хлорида натрия в течение года с лишним, зафиксировало значимое увеличение

толщины задней стенки левого желудочка в систолу и уменьшение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана по сравнению с базальными данными (см. табл. 2).

Непараметрический корреляционный анализ между уровнями АД и эхокардиографическими параметрами, в котором каждое наблюдение любой обезьяны в любой точке считалось независимым, обнаружил только одну значимую прямую связь систолического АД с величиной фракции выброса (рис. 1).

В свою очередь, ROC-анализ подтвердил значимую ассоциацию между потреблением соли (объединенные данные обследования обезьян, потреблявших избыток натрия в течение 4-х и 14-ти мес, и результаты, полученные у животных, находящихся на обычном рационе в соответствующий момент времени). Аналогичная тенденция, но не достигшая заданного уровня статистической значимости, обнаружена и для фракции выброса (рис. 2).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы не обнаружили значимого роста АД при содержании яванских макаков на высокосолевым рационе в течение 14 мес (см. табл. 2). Интересно, что АДс незначимо подросло через 4 мес (см. табл. 2), но такая тенденция оказывалась очень не стой-

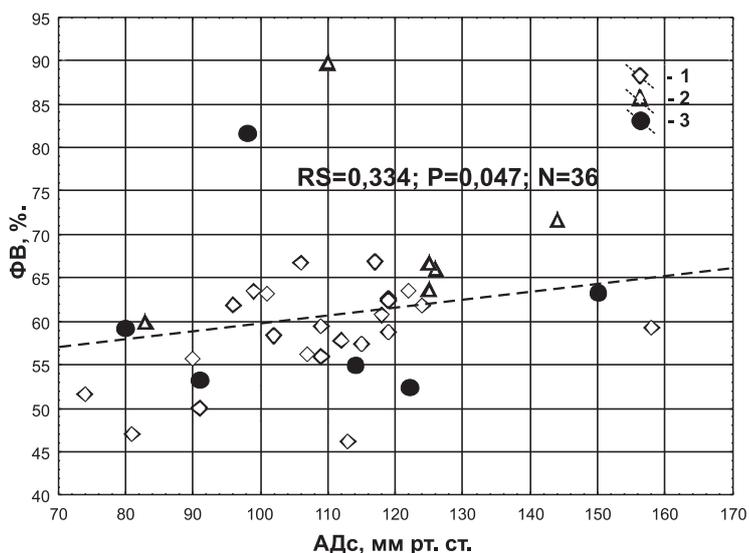


Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнем систолического АД и фракцией выброса левого желудочка во всей группе исследованных животных.

Figure 1. The relationship between the level of systolic blood pressure and left ventricular ejection fraction in the entire group of animals studied.

1 – макаки на нормосолевом рационе в разные отрезки времени; 2 – макаки на высокосолевым рационе в течение 4-х мес; 3 – макаки на высокосолевым рационе в течение 14-ти мес. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

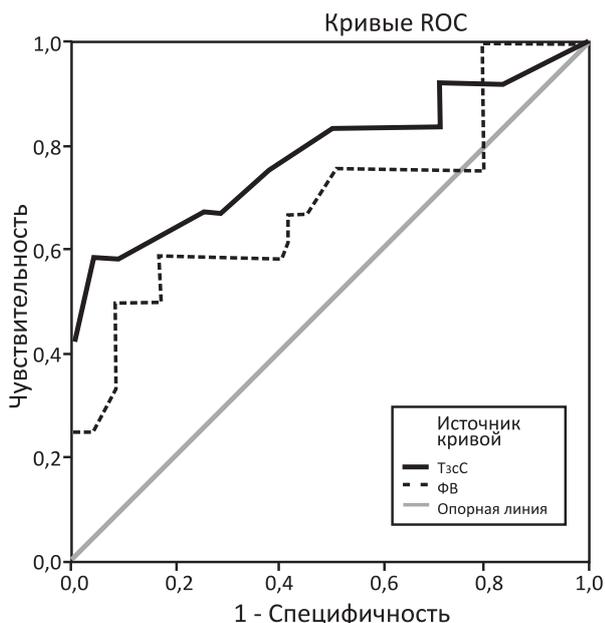


Рисунок 2. Ассоциации между потреблением соли, толщиной задней стенки левого желудочка в систолу и фракцией выброса. Результаты ROC-анализа. ТзС: AUC=0,783; 95% ДИ 0,600–0,966; P=0,006. ФВ: AUC=0,694; 95% ДИ 0,495–0,894; P=0,06.

Figure 2. Associations between salt intake, left ventricular posterior wall thickness in systole, and ejection fraction. ROC analysis results. LVPWTS: AUC = 0.783; 95% CI 0.600–0.966; P = 0.006. EF: AUC = 0.694; 95% CI 0.495–0.894; P = 0.06.

кой. Эти данные могут служить подтверждением того, что феномен сольрезистентности является атрибутом многих видов млекопитающих и свойственны не только людям [3] или крысам [4–8], но и таким сравнительно примитивным приматам, как яванские макаки. Необходимость такого феномена в эволюционном плане и его значимость в сохранении здоровья конкретных млекопитающих очевидны. Однако природа этого явления не ясна. Тем не менее, некоторые сравнительно новые представления о балансе и распределении натрия в организме, на наш взгляд, могут пролить свет на данную проблему [9, 10]. Вкратце все может сводиться к двум факторам: способности почек экскретировать натрий и емкости кожных депо для данного катиона в организме. Если то и другое действует достаточно эффективно, то АД длительное время не будет нарастать. С таких позиций можно объяснить и результаты исследований, не доказавших значимой независимой роли диетарного натрия в развитии АГ [11, 12]. Заметим, однако, что возможности механизмов, демпфирующих рост АД при высоком потреблении поваренной соли, небеспредельны. При длительном поступлении больших количеств натрия с рационом АД все же начнет расти, что и находит отражение в результатах соответствующих исследований [1].

Важным последствием высокого поступления хлорида натрия с пищей, на которое серьезное внимание стали обращать сравнительно недавно, может служить развитие ремоделирования/повреждения сердечно-сосудистой системы, в частности миокарда в отсутствие роста АД [4–8]. Результаты корреляционного анализа, показанные на рис. 1, на наш взгляд, демонстрируют только стохастическую зависимость между исследованными параметрами, но не указывают на какую-либо роль пищевого натрия в данной взаимосвязи. С другой стороны – эхокардиографические данные, полученные в настоящей работе, в принципе, не исключают начала, если не структурной, то функциональной перестройки сердца (см. табл. 2 и рис. 2) у яванских макаков в условиях повышенного потребления соли. Последнее может быть проявлением у приматов негемодинамического влияния пищевого натрия на сердечно-сосудистую систему, которое раньше описывалось в основном у крыс.

Результаты настоящей работы, на наш взгляд, представляют определенный научный интерес, однако, они получены в исследовании, характеризующимся существенными ограничениями, связанными, прежде всего, с небольшим объемом выборки, возможно, со сравнительно малой длительностью наблюдения и/или недостаточно высоким содержанием натрия в экспериментальном рационе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные дают основания полагать, что яванские макаки, подобно другим видам млекопитающих (крысы), способны противостоять росту АД, спровоцированному длительным пребыванием на высокосолевым рационе, но и у приматов в таких условиях могут наблюдаться начальные проявления функционально-структурной перестройки сердца вследствие негемодинамического влияния пищевого натрия на сердечно-сосудистую систему.

*Работа поддержана грантом РФФИ 19-015-00221 «Физиологические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы и почек к высокому поступлению хлорида натрия с пищей у млекопитающих разных видов».*

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018;392(10146):496-506. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X
2. Newberry SJ, Chung M, Anderson CAM et al. Rockville

(MD): sodium and potassium intake: effects on chronic disease outcomes and risks [Internet]. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2018 Jun. Report No: 18-EHC009-EF

3. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(1):65-76. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835b3693

4. Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 2019;23(6):92-99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99

Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM et al. Soybean proteins counteract heart remodeling in wistar rats fed a high sodium chloride diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(6):92-99. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99

5. Парастаева ММ, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца. *Нефрология* 2016;20(5):97-105

Parastaeva MM, Beresneva ON, Ivanova GT et al. Hypertension and salt intake: contribution to cardiac remodeling. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):97-105. (In Russ.)

6. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014;20(5):384-390

Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Changes in the cardiovascular system in rats associated with high consumption of sodium chloride. *Arterial hypertension* 2014;20(5):384-390. (In Russ.)

7. Grigорова YN, Wei W, Petrashevskaya N et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- $\beta$ -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats. *Int J MolSci* 2018; 19(10):pii:E3168. doi: 10.3390/ijms19103168

8. Grigорова YN, Juhasz O, Zernetkina V et al. Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin. *Am J Hypertens* 2016;29(5):641-646. doi: 10.1093/ajh/hpv155

9. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int* 2014;85(4):759-767. doi: 10.1038/ki.2013.367

10. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int* 2017;91(6):1324-1335. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.034

11. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996;28(6):811-821

12. Lelong H, Galan P, Kesse-Guyot E et al. Relationship between nutrition and blood pressure: a cross-sectional analysis from the NutriNet-Santé study, a french web-based cohort study. *Am J Hypertens* 2015;28(3):362-371. doi: 10.1093/ajh/hpu164

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

#### Сведения об авторах:

Проф. Куликов Александр Николаевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра функциональной диагностики, зав. кафедрой. Тел.: +7(812)338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4544-2967

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лабора-

тория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; e-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; e-mail: parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)328-07-01; e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, научно-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

Карал-Оглы Джина Джинаровна, канд. биол. наук 354376, Россия, Краснодарский край, г. Сочи-Адлер, с. Веселое, ул. Мира, д. 177. Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, заведующая лабораторией доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий. Тел.: +7(988) 284-25-07; e-mail: Karal\_5@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3606-1668.

Проф. Каюков Иван Глебович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, руководитель лаборатории клинической физиологии почек. Тел.: +7(981) 815-39-49; e-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Проф. Орлов Сергей Владимирович, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН 354376, Россия, Краснодарский край, г. Сочи-Адлер, с. Веселое, ул. Мира, д. 177. Научно-исследовательский институт медицинской приматологии. Тел.: +7(988)284-25-07; e-mail: orloff-sv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6080-8042

#### About the authors:

Prof. Aleksander N. Kulikov, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research and clinical

research center, Department of clinical physiology and functional diagnostics, Head. Phone: +7(812)338-71-23; e-mail: ankulik-ov2005@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4544-2967

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; e-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; e-mail: parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher  
Affiliation: 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Makarova Emb., 6. I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)328-07-01; e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

Dzhina D. Karal-ogly, PhD  
Affiliations: 354376, Russian Federation, Krasnodar Territory, Sochi, Adler district, s. Vesolye, Mir st., 177. Scientific research institute of medical primatology, Head of Pre-clinical and clinical research laboratory medicines and medical products. Phone: +7(988)284-25-07; e-mail: Karal\_5@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3606-1668

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(981)815-39-49; e-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Director. Phone: +7(921)949-59-32; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Sergey V. Orlov, MD, PhD, DMedSci, corresponding member Russian Academy of Sciences Affiliations: 354376, Russian Federation, Krasnodar Territory, Sochi, Adler district, s. Vesolye, Mir st., 177. Scientific research institute of medical primatology. Phone: +7(988)284-25-07; e-mail: orloffsv@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6080-8042

Поступила в редакцию: 02.09.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 02.09.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

© Л.В. Егшатын, 2020  
УДК 616.61-036.12-073.27 : 616.447]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106

*Л.В. Егшатын\**

## ПРИМЕНЕНИЕ ПАРИКАЛЬЦИТОЛА В КОМБИНАЦИИ С ЦИНАКАЛЬЦЕТОМ ПРИ ВТОРИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

Статья посвящена проблеме лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. В основе патогенеза ВГПТ лежит дефицит витамина D и ассоциированный с ним запуск каскада осложнений минерального обмена, что в последующем приводит к значимым изменениям морфологии и плотности костной ткани, также к сердечно-сосудистым осложнениям. По основным клиническим рекомендациям цели лечения ВГПТ у пациентов с ХБП направлены на предотвращение прогрессирования заболевания и подавление активности околотитовидных желез с помощью модуляции рецепторов к витамину D и кальций-чувствительных рецепторов. Поддержание уровня паратиреоидного гормона в пределах целевых значений улучшает качество жизни пациентов, снижает частоту развития сердечно-сосудистых и костных осложнений. В статье представлен результат собственного клинического наблюдения по коррекции альфакальцидол-резистентного ВГПТ с гиперкальциемией и гиперфосфатемией у пациента на программном гемодиализе с помощью комбинированной терапии кальцимитетиком – цинакальцетом, колекальциферолом и селективным активатором рецепторов витамина D – парикальцитолом. На примере клинического случая продемонстрирована компенсация ВГПТ, улучшение состояния измененных околотитовидных желез, костной ткани без риска развития гипо-, гиперкальциемии и гиперфосфатемии на фоне длительного лечения.

**Ключевые слова:** околотитовидная железа, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, парикальцитол, цинакальцет, гемодиализ

*L. V. Egshatyan\**

## TREATMENT SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN A PATIENT RECEIVING HEMODIALYSIS WITH COMBINATION THERAPY – PARICALCITOL AND CINACALCET

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation; Clinical Scientific Center. A.S. Loginov, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article is devoted to the problem of treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with chronic kidney disease (CKD) on renal replacement therapy with programmed hemodialysis. The pathogenesis of VHPT is based on vitamin D deficiency and the associated launch of a cascade of complications of mineral metabolism, which subsequently leads to significant changes in the morphology and density of bone tissue, as well as cardiovascular complications. According to the main clinical guidelines, the goals of treating IHPT in patients with CKD are aimed at preventing the progression of the disease and suppressing the activity of the parathyroid glands by modulating vitamin D receptors and calcium-sensitive receptors. Maintaining the level of parathyroid hormone within the target values improves the quality of life of patients, reduces the incidence of cardiovascular and bone complications. The article presents the result of our own clinical observation on the correction of alfacalcidol-resistant IHPT with hypercalcemia and hyperphosphatemia in a patient on programmed hemodialysis using a combination therapy with a calcimimetic – cinacalcet, colecalciferol and a selective activator of vitamin D receptors – paricalcitol. On the example of a clinical case, the compensation of IHPT, an improvement in the condition of the altered parathyroid glands, bone tissue without the risk of developing hypo-, hypercalcemia and hyperphosphatemia during long-term treatment was demonstrated.

**Keywords:** parathyroid gland, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, paricalcitol, cinacalcet, hemodialysis

Контактная информация:

\*Егшатын Л.В. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. Тел.: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

Corresponding author:

\*L.V. Egshatyan. 117036, Russian Federation, Moscow, 11 Dm.Ulyanova st. Endocrinology Research Centre. Phone: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

Для цитирования: Егшатын Л.В. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. *Нефрология* 2020;24(6):100-106. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106

For citation: Egshatyan L.V. Treatment secondary hyperparathyroidism in a patient receiving hemodialysis with combination therapy – paricalcitol and cinacalcet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):100-106 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-100-106

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D не только у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), но и в общей популяции носит характер пандемии. Его дефицит чаще всего является результатом недостаточной инсоляции (стремление избегать солнечного света, использование солнцезащитных кремов, загрязненность воздуха озоном и диоксидом азота, гиперпигментация кожи и т.д.) и неадекватного потребления продуктов, содержащих витамин D [1, 2]. У пациентов с ХБП появляются дополнительные факторы, влияющие на снижение концентрации витамина D, – повышение фактора фибробластов 23, снижение активности 1-альфа гидроксилазы, потеря витамина D связывающего протеина при протеинурии, нарушение тубулярной реабсорбции витамина D в результате снижения мегалина почек, низкая физическая активность и т.д. [3, 4]. Следовательно, целесообразно ввести в рекомендации мониторинг уровня 25(ОН)D уже на ранних стадиях ХБП и при недостаточности или дефиците проводить его коррекцию [5]. При развитии и прогрессировании вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и отсутствии положительного эффекта от терапии колекальциферолом необходимо рассмотреть терапию активными метаболитами витамина D или его аналогами [5]. Многолетний опыт применения препаратов витамина D показал достаточно хороший результат в лечении ВГПТ, увеличении количества и чувствительности витамин D-рецепторов (VDR) и кальций-чувствительных рецепторов (CaSR), уменьшении гипертрофии и гиперплазии клеток околотитовидных желез (ОЦЖ), улучшении микроархитектоники костей и уменьшении количества переломов, и так далее [6, 7]. Классическая биологическая роль витамина D заключается в регулировании процессов фосфорно-кальциевого обмена, влияя на витамин D-индуцированную абсорбцию в кишечнике (кальция от 10–15 до 30–40 % и фосфора от 60 до 80 %) [8] и активную реабсорбцию в почках [9]. Данная активность витамина D в отношении развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии часто ограничивает применение неселективных активаторов VDR из-за высокого риска кальцификации сосудов, клапанов сердца и смертности [10]. Синтези-

рованный в 1985 г. парикальцитол, по сравнению с неселективными препаратами витамина D, хорошо снижает синтез ПТГ, в меньшей степени влияя на абсорбцию кальция за счет сниженной афинности к VDR кишечника [11].

Значительный прогресс современной медицины, в частности успехи в развитии экстракорпорального очищения крови, находят отражение в неуклонном росте количества пациентов с терминальной стадией ХБП и увеличении продолжительности их жизни. Улучшение качества диализа ставит вопрос о строгом контроле, профилактике и лечении нарушений минерального, гормонального и костного обмена у пациентов с ХБП. Некомпенсированный на начальных этапах ВГПТ способствует развитию и прогрессированию минеральных и костных нарушений, снижая качество жизни пациентов.

Существуют различные терапевтические стратегии для коррекции ВГПТ у пациентов на гемодиализе – диетотерапия, применение фосфатснижающих препаратов, активаторов рецепторов витамина D (ВДРА), кальцимитетиков, также проведение паратиреоидэктомии. В настоящее время самым популярным вмешательством является назначение ВДРА или кальцимитетиков. Применение кальцимитетиков не только снижает уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), но сывороточного кальция и фосфора у пациентов с неконтролируемым ВГПТ. Согласно клиническим рекомендациям KDIGO от 2017 года (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes, Всемирные инициативы по улучшению результатов лечения пациентов с терминальными заболеваниями почек) для снижения уровня ПТГ у пациентов на диализе возможно не только отдельное применение вышеуказанных препаратов, но и их различные комбинации (уровень доказательности 2B) [12]. Назначение в комбинации ВДРА и кальцимитетика представляется перспективным направлением из-за их противоположного влияния на сывороточный кальций и различный механизм действия. Однако в литературе ограничено количество данных о комбинированном применении данной терапии [13].

В статье представлен результат собственного наблюдения и комплексного подхода к лечению ВГПТ с помощью комбинированной терапии у пациента с хронической болезнью почек (5 стадия,

заместительная почечная терапия программным гемодиализом).

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В июне 2018 г. обратился на консультацию пациент Н., 1962 г.р., с ВГПТ на фоне ХБП 5 стадии, находящийся на ЗПТ программным гемодиализом (ПГД).

На момент обращения пациент жаловался на общую слабость, кожный зуд, боли в костях и суставах. Из анамнеза известно, что впервые в 2005 г. диагностировано повышение уровня креатинина в крови (скорость клубочковой фильтрации 42 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). За консультацией к нефрологу обратился только в 2010 г. после ухудшения состояния. По данным обследования была диагностирована 5 стадия ХБП и в этом же году начата ЗПТ ПГД. Повышение уровня ПТГ до 1875 пг/мл впервые выявлено в 2015 г. С этого времени нерегулярно получал неселективный ВДРА (альфакальцидол 4,5 мкг/нед). На фоне терапии в январе 2017 г. при положительном ответе со стороны ОЩЖ (ПТГ 1146 пг/мл), была выявлена гиперкальциемия (2,93 ммоль/л) и гиперфосфатемия (2,1 ммоль/л). В связи с чем недельная доза альфакальцидола была уменьшена до 3 мкг, в результате чего при контрольном анализе в апреле 2017 г. отмечено повышение ПТГ до 1578 пг/мл, при этом, сохранение гиперкальциемии (2,79 ммоль/л) и гиперфосфатемии (1,94 ммоль/л). Отсутствие нормализации показателей кальция и фосфора стало причиной дальнейшего уменьшения альфакальцидола до 0,75 мкг/нед и обращения пациента за консультацией. При обращении проведены лабораторно-инструментальные исследования (таблица).

Учитывая наличие альфакальцидол-резистентного ВГПТ с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) ОЩЖ для решения вопроса о необходимости проведения паратиреоидэктомии. По данным УЗИ выявлены признаки гиперплазии 4-х ОЩЖ:

правая верхняя: гипозоногенное образование, р. 0,9х0,6х0,5 см;

правая нижняя: гипозоногенное образование, р. 0,5х0,4х0,3 см;

левая верхняя: гипозоногенное образование, р. 0,8х0,6х0,4 см;

левая нижняя: гипозоногенное образование, р. 0,6х0,3х0,4 см.

Поскольку объем (<0,5 см<sup>3</sup>) и диаметр ОЩЖ (<1 см) не указывали на наличие узловой формы гиперплазии ОЩЖ, было принято решение вести пациента консервативно. При наличии у пациента ВГПТ

с гиперкальциемией и гиперфосфатемией CaSR представляет собой потенциальную мишень для терапевтических воздействий на заболевание. В связи с чем был рекомендован прием препарата, способствующего активации CaSR, – кальцимитетик (цинакальцет) в начальной дозе 60 мг в день с отменой альфакальцидола. У пациентов с патологией почек, начиная с ХБП С3а и признаками минерально-костных нарушений и/или факторами риска остеопороза, согласно рекомендациям KDIGO (2017 г.), необходимо исследовать минеральную плотность костной ткани (МПК) для оценки риска переломов и решения вопроса о целесообразности проведения лечения (2Б) [5]. У нашего пациента по данным рентгеновской абсорбционной денситометрии (по Т-критерию) диагностировано снижение МПК во всех отделах: в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) до –2,6 SD; в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip) до –2,5 SD; в шейке бедренной кости (neck) до –2,7 SD, в лучевой кости (Rad 33%) до –2,9 SD. Поскольку высокий уровень ПТГ является причиной повышения процессов костного ремоделирования и максимальное снижение МПК выявлено в лучевой кости, что патогномично для всех форм гиперпаратиреоза, принято решение, в первую очередь, корректировать фосфорно-кальциевый обмен без дополнительного назначения антирезорбтивных препаратов.

На фоне терапии цинакальцетом 60 мг в день была выявлена положительная динамика в уровне ПТГ, кальция и фосфора крови, но без нормализации показателей, в связи с чем в течение 3-х мес доза препарата была постепенно увеличена до 120 мг под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена (см. таблицу). Через 2 мес ведения после нормализации сывороточного кальция и фосфора для коррекции дефицита витамина D был рекомендован прием колекальциферола в лечебной дозе (50000 МЕ/нед). Согласно рекомендациям KDIGO (2017 г.) дефицит и недостаточность витамина D у пациентов с ХБП С3а–5 необходимо корректировать как в общей популяции (2С) [5], поскольку дефицит витамина D ассоциирован с ухудшением исходов при гемодиализе [14].

Таким образом, на фоне приема цинакальцета 120 мг в день отмечено снижение ПТГ с 1807 до 864 пг/мл, сывороточного кальция – с 2,72 до 2,2 ммоль/л (см. таблицу). При низконормальном уровне кальция крови и сохранении ВГПТ появляется возможность повлиять на экспрессию гена VDR и активацию витамин D-чувствительных рецепторов в главных клетках ОЩЖ. Поскольку возможности колекальциферола в компенсации ВГПТ

Таблица / Table

**Результаты лабораторного исследования исходно и в динамике на фоне лечения**  
**Results of laboratory research at baseline and in dynamics during treatment**

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 4 мес	Через 6 мес	Через 8 мес	Через 12 мес	Через 18 мес	Норма лаборатории
Принимаемый препарат	Альфа-кальцидол 0,75 мкг/нед	Цинакальцет 60 мг/сут	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед, Парикальцитол 15 мкг/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед, Парикальцитол 15 мкг/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 15 000 МЕ/нед, Парикальцитол 20 мкг/нед	Цинакальцет 120 мг/сут, Колекальциферол 15 000 МЕ/нед, Парикальцитол 20 мкг/нед	Цинакальцет 90 мг/сут, Колекальциферол 50 000 МЕ/нед, Парикальцитол 15 мкг/нед	
Кальций общий, ммоль/л	<b>2,78</b>	<b>2,51</b>	2,2	2,23	2,3	2,32	2,3	2,31	2,15–2,55
Кальций, скорректированный на альбумин, ммоль/л	<b>2,78</b>	<b>2,51</b>	2,2	2,23	2,3	2,33	2,3	2,31	
Фосфор, ммоль/л	<b>1,89</b>	<b>1,62</b>	1,2	1,3	1,36	1,4	1,21	1,3	0,74–1,52
Альбумин, г/л	42	43	41	40,5	42,2	39,4	41	43,1	35–50
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	<b>703,0</b>	–	<b>357</b>	–	<b>283</b>	–	<b>242</b>	<b>205</b>	50–150
ПТГ, пг/мл	<b>1807</b>	<b>1537</b>	<b>840</b>	<b>419</b>	<b>353</b>	268	224	287	150–300 (KDOQI)
25(OH)D, нг/мл	<4	–	–	<b>21</b>	48	41	37	42	30–100

длительного и тяжелого течения ограничены, к терапии был добавлен селективный агонист VDR – парикальцитол в силу выраженного эффекта на синтез ПТГ и минимального влияния на фосфорно-кальциевый обмен. Согласно инструкции препарата, начальная недельная доза составила 15 мкг (842 (пг/мл)/60=14,03 (мкг)). Через 1 месяц после подключения парикальцитол к терапии цинакальцетом и колекальциферолом (4-й месяц лечения, см. таблицу) отмечено снижение концентрации ПТГ на 50,12% без развития гипо- или гиперкальциемии, в связи с чем дальнейшая титрация препаратов была остановлена. Через 3 месяца комбинированной терапии (6-й месяц лечения, табл. 1) отмечено достижение оптимального значения 25(OH)D, снижение ПТГ еще на 15,8% (до 353 пг/мл). Компенсация ВГПТ была достигнута через 8 месяцев и сохранялась до 12 месяцев ведения на фоне цинакальцета 120 мг в день, колекальциферола 15 000 МЕ и парикальцитол 20 мкг в неделю (см. таблицу). Через год комплексного ведения пациента отмечено не только улучшение лабораторных, но и инструментальных показателей минерально-костных нарушений при ХБП: при УЗИ выявлена значительная положительная динамика, уменьшение в размерах двух и отсутствие визуализации правой и левой нижних ОЩЖ:

правая верхняя: гипозоженное образование, р. 0,6x0,4x0,4 см;

левая верхняя: гипозоженное образование, р. 0,5x0,3x0,3 см;

правая нижняя и левая нижняя: не визуализируются.

По результатам контрольной денситометрии положительная динамика выявлена во всех отделах: в L1–L4 – до +1,4%, в Total hip – до +1,3%, в neck – до +1,6%, в Rad – 33% до +2,7%.

В динамике через 12 месяцев лечения после достижения и сохранения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена уменьшена доза цинакальцета до 90 мг в день без отрицательной динамики, а через 15 месяцев – парикальцитол до 15 мкг в неделю и увеличена доза колекальциферола до лечебной. Лабораторные показатели через 18 месяцев (см. таблицу) указывают на стабильность состояния, что, скорее всего, связано с улучшением качества и чувствительности CaSR и VDR в результате уменьшения гиперплазии и восстановления баланса между пролиферацией и апоптозом клеток ОЩЖ.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Пролиферативные и гиперпластические процессы в клетках ОЩЖ по мере прогрессирования ВГПТ сопровождаются снижением чувствительности и экспрессии CaSR и VDR, что формирует невосприимчи-

вость ОЩЖ к проводимой терапии [15]. В целом, динамика и нормализация лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена зависят от формы гиперплазии клеток ОЩЖ (диффузная, диффузно-узловая или узловая). В продемонстрированном клиническом случае при проведении УЗИ ОЩЖ объем и размеры желез указывали на гипертрофию и/или диффузную (диффузно-узловую) форму гиперплазии клеток, что говорит в пользу сохранения чувствительности ОЩЖ к медикаментозной терапии. Следовательно, неэффективность применения альфакальцидола и развитие гиперкальциемии с гиперфосфатемией на фоне терапии была расценена как резистентность только к данной терапии. С внедрением кальцимитиков (цинакальцета) в клиническую практику стало возможным в некоторых случаях отказаться от проведения паратиреоидэктомии при тяжелом течении ВГПТ. К настоящему времени накоплено значительное количество исследований и клинического опыта, доказывающих эффективность цинакальцета в отношении неконтролируемого ВГПТ. Продемонстрировано, что длительный прием цинакальцета у диализных пациентов дает стойкий долгосрочный эффект снижения уровня ПТГ и улучшает фосфорно-кальциевый обмен [16]. Учитывая вышесказанное, нашему пациенту был рекомендован прием цинакальцета с титрацией дозы под контролем ПТГ до достижения низконормального уровня сывороточного кальция или развития бессимптомной гипокальциемии согласно клиническим рекомендациям [5]. В обычной клинической практике для лечения гипокальциемии, вызванной цинакальцетом, можно увеличить поступление кальция, однако это приведет к кальциевой нагрузке организма. В связи с чем перспективным направлением является комбинация цинакальцета с ВДРА в силу их различного механизма действия и противоположного влияния на сывороточный кальций. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что комбинированная терапия цинакальцетом и низкими дозами ВДРА может обеспечивать эффективный контроль ВГПТ без развития гиперкальциемии [17, 18]. Однако возможным осложнением терапии неселективными ВДРА, особенно в высоких дозах, является риск развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что было выявлено у описанного пациента (на фоне альфакальцидола 4,5 мкг в неделю ПТГ 1146 пг/мл, кальций 2,93 ммоль/л, фосфор 2,1 ммоль/л). В связи с чем при сохранении повышенного уровня ПТГ (864 пг/мл) и нормализации кальция крови (2,2 ммоль/л) на фоне терапии цинакальцетом 120 мг в день

было принято решение повлиять на VDR и к терапии добавить селективный активатор VDR – парикальцитол. Существует значительное количество исследований, показавших положительный опыт применения монотерапии парикальцитолом у пациентов с ВГПТ в силу минимального влияния на абсорбцию кальция, низкого риска гиперкальциемии и влияния на выживаемость [19–21] по сравнению с неселективными препаратами. Несмотря на то, что оба препарата имеют хороший профиль безопасности и эффективности в отношении ВГПТ, в литературе представлено ограниченное количество данных о комбинированном применении цинакальцета и парикальцитолола. В наблюдательном, ретроспективном исследовании J. Zawieucha и соавт. [13] анализировались данные 21 пациента на гемодиализе с неадекватным контролем ВГПТ, которые в течение 52 нед получали комбинированную терапию внутривенным парикальцитолом и пероральным цинакальцетом. Начальная средняя доза парикальцитолола составила 8,88 мкг, а к концу исследования – 4,94 мкг 3 раза в неделю. В течение всего периода исследования доза цинакальцета не менялась и составила 0,6 мг/кг 2 раза в день. На фоне терапии отмечено достоверное снижение уровня ПТГ с 1434 до 743 пг/мл ( $p=0,0005$ ) и щелочной фосфатазы с 367 до 107 МЕ/л ( $p=0,0001$ ), увеличение кальция с 8,65 до 9,40 мг/дл ( $p=0,01$ ) и недостоверная динамика уровня фосфора ( $p=0,08$ ). С чем связано незначительное повышение сывороточного кальция авторы не анализируют. Однако следует отметить, что пациенты получали кальцийсодержащие фосфат-снижающие препараты, что может быть причиной изменения уровня кальция. В исследовании также было анализировано влияние монотерапии парикальцитолом и цинакальцетом, и в обоих вариантах лечения также выявлено увеличение кальция крови (в группе парикальцитолола с 8,64 до 9,54 мг/дл ( $p<0,0001$ ), в группе цинакальцета с 7,13 до 8,49 ( $p=0,02$ )). В целом, авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия может быть рассмотрена при развитии гипокальциемии на фоне лечения цинакальцетом.

Необходимо также отметить, что пациенты с ХБП имеют дефицит не только кальцитриола, но и кальцидиола, важность которого врачами недооценена в этой когорте пациентов. Есть авторы, которые указывают на важность интерпретации эффектов витамина D на костную ткань, и предлагают отдельно рассматривать эффекты кальцидиола и кальцитриола. Эти выводы и предложения связаны с тем, что у пациентов с нормальным уровнем кальцитриола, но низким кальцидиолом

обнаруживаются дефекты минерализации костной ткани [22]. В литературе и нами показан положительный опыт применения коликальциферола с парикальцитолом в отношении ВГПТ [23, 24].

В представленном клиническом случае выявлен положительный эффект сочетания цинакальцета с колекальциферолом и парикальцитолом, который проявился не только в компенсации ВГПТ (нормализация ПТГ, кальция и фосфора крови), но и уменьшении гипертрофии/гиперплазии клеток ОЦЖ (по данным УЗИ), улучшении костного метаболизма (снижение уровня щелочной фосфатазы, улучшение показателей МПК).

М. Meola и соавт. показали, что цинакальцет влияет на уменьшение гиперплазированных ОЦЖ при исходном объеме железы менее 500 мм<sup>3</sup> и только в некоторых случаях при объеме ОЦЖ более 500 мм<sup>3</sup> [25]. А внутривенное введение ВДРА положительно влияет на экспрессию CaSR, высокие пики при пульс-терапии вызывают длительное подавление мРНК препро ПТГ и ингибируют гиперплазию ОЦЖ [26, 27].

Основным осложнением роста уровня ПТГ является остеодистрофия, которая развивается в результате увеличения активности остеокластов и повышения резорбции кости [28–30]. В клинической практике наиболее часто о варианте остеодистрофии предполагают, основываясь на значениях ПТГ и щелочной фосфатазы (ЩФ) [31, 32]. В двойном слепом, рандомизированном, проспективном, плацебо-контролируемом исследовании показан положительный эффект терапии цинакальцетом на гистологию костной ткани и маркеры костного метаболизма у гемодиализных пациентов [33]. Обнаружен также положительный вклад парикальцитола на костный метаболизм – восстановление объема костной ткани, поверхности остеобластов и объема остеоида, а также снижение поверхности остеокластов [34]. В эксперименте на животных с ХБП показано, что терапия парикальцитолом снижает уровень ПТГ без «сверхподавления» метаболизма костной ткани [35].

Несмотря на то, что на примере клинического случая не продемонстрировано, необходимо отметить положительный потенциал парикальцитола в отношении сердечно-сосудистой системы (ССС). Выявлено, что положительное влияние (снижение риска смерти от сердечно-сосудистой заболеваемости на 57%) парикальцитола осуществляется не только за счет нормализации фосфорно-кальциевого обмена, но и за счет ингибирования биосинтеза ренина, снижения уровня ангиотензина II, артериального давления и объема левого

предсердия у пациентов с гипертрофией левого желудочка, повышения уровня гемоглобина крови у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП и анемией, также положительного действия на эндотелий сосудов [36–39]. Возможно, применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом сможет потенцировать эффект препаратов не только в отношении неконтролируемого ВГПТ, но СССР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CaSR и VDR представляют собой потенциальную мишень для терапевтических воздействий при развитии ВГПТ. Следовательно, для компенсации заболевания, особенно тяжелого течения с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, необходимы препараты, способствующие активации CaSR, – кальцимитетики, а после достижения нормокальциемии с нормофосфатемией и сохранении ВГПТ – селективные активаторы VDR, обладающие меньшим кальциемическим и фосфатемическим эффектом и более выраженным эффектом ингибирования синтеза ПТГ.

Таким образом, на примере клинического случая, продемонстрирован положительный классический потенциал комбинированной терапии цинакальцетом, колекальциферолом и парикальцитолом в лечении альфакальцидол-резистентного ВГПТ у пациента на терапии программным гемодиализом.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Bouillon R, Norman AW, Lips PN. Vitamin D deficiency. *J Intern Med* 2006;260(3):245-254
2. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2007;4:408
3. Silva MIB, Cavalieri VV, Lemos CC et al. Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition* 2017;33:240-247. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.012
4. Ye JJ, Zhou TB, Zhang YF et al. Levels of vitamin D receptor and CYP24A1 in patients with end-stage renal disease. *Afr Health Sci* 2016;16(2):462-467
5. Guideline Update: what's changed and why it matters Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2017;92:26-36
6. Address DL. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:315-321. doi: 10.1111/j.1525-139X.2005.18408.x
7. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737. doi: 10.1001/archinte.167.16.1730
8. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bone Key Reports* 2014;3:496. doi: 10.1038/bonekey.2013.230
9. Friedman PA. Calcium transport in the kidney. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 1999;8(5):589-595

10. Cozzolino M, Dusso A, Slatopolsky E. Role of calcium – phosphate product and bone associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2511-2516
11. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002;139(5):279-284
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (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;Suppl. 7:1-59
13. Zawierucha J, Malyszko J, Malyszko JS et al. Three Therapeutic Strategies: Cinacalcet, Paricalcitol or Both in Secondary Hyperparathyroidism Treatment in Hemodialysed Patients During 1-Year Observational Study – A Comparison. *Front Endocrinol* 2019;10(40):1-8. doi: 10.3389/fendo.2019.00040
14. Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-1013. doi: 10.1038/sj.ki.5002451
15. Silver J, Sela SB, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:321-326
16. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-1525
17. Block GA, Zeig S, Sugihara J et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2311-2318
18. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1718-1725
19. Lund RJ, Andress DL, Amdahl M et al. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31:165-170. doi: 10.1159/000266204
20. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M et al. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427-1432
21. Ross EA, Tian J, Abboud H et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008;28:97-106. doi: 10.1159/000109398
22. Malluche H, Goldstein D, Massry S. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1979;63:494-500
23. Zheng JQ, Hou Y-C, Zheng C-M et al. Cholecalciferol Additively Reduces Serum Parathyroid Hormone and Increases Vitamin D and Cathelicidin Levels in Paricalcitol-Treated Secondary Hyperparathyroid Hemodialysis Patients. *Nutrients* 2016;8(11):708. doi: 10.3390/nu8110708
24. Егшатын ЛВ, Мокришева НГ. Эффективность нативных препаратов витамина D и селективного агонистов рецепторов витамина D в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. *Остеопороз и остеопатии* 2018;21(2):12-22
- Egshatyan LV, Mokrisheva NG. The effectiveness of nutritional vitamin d supplementation and selective vitamin d receptor agonists treatment on secondary hyperparathyroidism in chronic kidney diseases patients. *Osteoporosis and Osteopathy* 2018;21(2):12-22
25. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:982-989. doi: 10.1093/ndt/gfn654
26. Szabo A, Merke J, Beier E et al. 1,25(OH)2vitamin D3 inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989;35:1049-1056
27. Denda M, Finch J, Brown AJ et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996;50:34-39
28. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:875-885. doi: 10.1681/ASN.2006070771
29. Jacome-Galarza CE, Lee SK, Lorenzo JA et al. Parathyroid hormone regulates the distribution and osteoclastogenic potential of hematopoietic progenitors in the bone marrow. *J Bone Miner Res* 2011;26:1207-1216
30. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl* 2010;117:S10-S21. doi: 10.1038/ki.2010.189
31. Nybo M, Jespersen B, Aarup M et al. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis – a cross-sectional, longitudinal study. *Biochemia* 2013;23(3):342-350
32. Souberbielle JC, Cheriet S, Cavalier E. Distinctive Aspects of Laboratory Testing to Evaluate Mineral and Bone Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Joint Bone Spine* 2012;79:S99-S103. doi: 10.1016/S1297-319X(12)70016-7
33. Malluche H, Monier-Faugere M, Wang G et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Neph* 2008;69:269-278. doi: 10.5414/cnp69269
34. Hruska KA, Teitelbaum S. New features of renal osteodysplasia. *N Engl J Med* 1995;333:166-174
35. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y et al. Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)2D2 in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kid Int* 2003;63:2020-2027. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00029.x
36. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D et al. Effect of Paricalcitol vs Calcitriol on Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized Trial. *PLOS ONE* 2015;17;10(3):e0118174. doi: 10.1371/journal.pone.0118174
37. Kong J, Kim GH, Wei M et al. Therapeutic Effects of Vitamin D Analogs on Cardiac Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Am J Pathol* 2010;177(2):622-631. doi: 10.2353/ajpath.2010.091292
38. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V et al. Paricalcitol and Endothelial Function in Chronic Kidney Disease Trial. *Hypertension*. 2014;64(5):1005-1011. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03748
39. Zheng Y, Zhu J, Zhou M et al. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation on overall mortality. *PLoS ONE* 2013;8(12):e82109. doi: 10.1371/journal.pone.0082109

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторе:

Егшатын Лилиит Ваниковна, канд. мед. наук  
117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Эндокринологический научный центр. 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова. Тел.: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

#### About the author:

Lilit V. Egshatyan, MD, PhD  
Affiliations: 117036, Russian Federation, Moscow, Dmitriya Ulyanova st., 11, Endocrinology Research Centre. 127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya st., 20/1, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 111123, Russian Federation, Moscow, Shosse Entuzhiastov, 86, Moscow Clinical Scientific Center. A.S. Loginova. Phone: +7(495)500-00-90; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8817-1901

Поступила в редакцию: 03.09.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 03.09.2020

Accepted for publication: 20.10.2020

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 24 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2020 г.**I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

1. Сукало А.В., Кильчевский А.В., Мазур О.Ч., Шевчук И.В., Михаленко Е.П., Байко С.В. Молекулярно-генетические основы врождённых аномалий почек и мочевых путей. №3, с. 9.

2. Филипп КамТао Ли, Гильермо Гарсия-Гарсия, Сиу-Фай Луи, Шэрон Андреоли, Уинстон Винг-Шинг Фунг, Анна Градски, Латха Кумарасвами, Вассилиос Лиакопулос, Зиёда Рахимова, Гамаль Саади, Луиза Страни, Ифеома Уласи, Камьяр Калантар-Заде. Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи. №2, с. 9.

**II. СТРАНИЦА KDIGO**

3. Юрген Флэге, Шон Дж. Барбоур, Дэниел К. Каттран, Джонатан Дж. Хоган, Патрик Х. Начман, Сидней С.В. Танг, Джек Ф.М. Ветцелс, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Брэд Х. Ровин. Принципы ведения гломерулярных болезней: итоги согласительной конференции Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Часть 1. №2, с. 22.

**III. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

4. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические особенности гломерулокистоза почек в детском возрасте. №3, с. 54.

5. Васильева И.А., Добронравов В.А. Исходы хронической болезни почек с точки зрения пациента. №6, с. 9.

6. Вялкова А.А., Фролов Б.А., Савельева Е.В., Чеснокова С.А. Пренатальный стресс и его роль в патологии детского возраста: исторические аспекты и современное состояние вопроса (обзор литературы). №3, с. 28.

7. 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. №5, с. 18.

8. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме. №1, с. 9.

9. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Современные фармакологические подходы к лечению первичного нефротического синдрома. №4, с. 9.

10. Каюков И.Г., Галкина О.В., Тимшина Е.И., Зубина И.М., Михеева А.Ю., Бердичевский Г.М. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные). №4, с. 21.

11. Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). №5, с. 9.

12. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинико-генетические характеристики Bartter и Gitelman синдромов у детей. №3, с. 42.

13. Папич С.В. Гиперкальциемия у детей. №2, с. 42.

14. Савенкова Н.Д. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. №3, с. 15.

15. Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г., Галкина О.В., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Мосина Н.В. Уромодулин и почки. №1, с. 22.

**IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

16. Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Тутельман К.М. Уровень артериального давления и прогрессирование патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. №6, с. 78.

17. Вишняк Д.А., Малашенко С.М. Оценка качества жизни пациентов на программном гемодиализе: фокус на северный регион. №4, с. 73.

18. Волкова А.Р., Мозгунова В.С., Черная М.Е., Собенин А.О., Лагойко В.М., Лукичев Б.Г. Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом с различными стадиями диабетической нефропатии. №4, с. 46.

19. Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Левыкина Е.Н., Кучер А.Г. Использование биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме. №6, с. 28.

20. Галкина О.В., Богданова Е.О., Зубина И.М., Левыкина Е.Н., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю., Мазинг А.В., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Сравнительный анализ иммунологических методов определения циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы A<sub>2</sub>. №6, с. 71.

21. Добронравов В.А., Карунная А.В., Сиповский В.Г. Клинико-морфологическая презентация люпус-нефрита (одноцентровое исследование 157 случаев). №6, с. 40.

22. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., Батищева Г.А., Савченко А.П., Стеньшинская Е.В., Звягина Т.Г. Физическое развитие и идиопатический нефротический синдром у детей. №3, с. 79.

23. Ковалевский В.А., Шишкин А.Н. Особенности тиреоидного статуса у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. №4, с. 61.

24. Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш., Захаров М.В., Кулаева Н.Н., Сомова В.М. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5д стадии. №1, с. 60.

25. 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. №5, с. 43.

26. Лобанов Ю.Ф., Латышев Д.Ю., Зверев Я.Ф., Текутьева Н.А., Михеева Н.М. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у детей с нейрогенными расстройствами мочеиспускания. №1, с. 45.

27. 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. №5, с. 51.

28. 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. №5, с. 58.

29. Минеев В.Н., Кузьмина А.А., Лалаева Т.М. Апельин/АРJ сигнальная система и скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. №4, с. 55.

30. Муштин Н.Е., Цед А.Н., Дулаев А.К., Леонтьева Н.В., Румянцев А.Ш. Возможности использования фракционированных и нефракционированных гепаринов после первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов, получающих программный гемодиализ. №6, с. 55.

31. Ныркова П.А., Савенкова Н.Д. Сравнительное исследование эффективности цитостатической терапии первого выбора ингибиторами кальцинейрина и ингибиторами синтеза нуклеотидов гормональночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. №3, с. 72.

32. Панков Е.А., Папаян К.А., Капустин С.И., Савенкова Н.Д. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. №3, с. 90.

33. Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Молчан Н.С., Акмалова Р.В. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце. №4, с. 37.

34. Румянцев А.Ш., Филинюк П.Ю., Коростелева Н.Ю., Панина И.Ю. Скрининг инсулинорезистентности у больных на гемодиализе. №1, с. 51.

35. Смакотина С.А., Боханов Ю.А., Фомина Н.В. Показатели нейродинамики и внимания у пациентов

с терминальной стадией хронической болезни почек. Влияние процедуры гемодиализа. №4, с. 67.

36. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Храброва М.С. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. №6, с. 19.

37. Смирнова Е.В., Проскурнина Е.В., Краснова Т.Н. Особенности оксидативного статуса у больных волчаночным нефритом. №1, с. 39.

38. Стаценко М. Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Роль ожирения в поражении почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. №5, с. 29.

39. Сукало А.В., Козыро И.А. Особенности течения нефрита, ассоциированного с IgA-васкулитом Шенлейна–Геноха у детей. №3, с. 64.

40. Трофимов В.И., Баранов Д.З. Клинические и функциональные особенности больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. №4, с. 80.

41. Умалатова М.И., Летифов Г.М., Махачев Б.М. Морфофункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы при САКУТ-синдроме у детей. №5, с. 37.

42. Чеботарева Н.В., Кучиева А.М., Ли О.А., Рошупкина С.В., Цао В. Опыт применения ритуксимаба при резистентном к терапии фокально-сегментарном гломерулосклерозе у взрослых: серия наблюдений и краткий обзор литературы. №2, с. 52.

43. Шорманов И.С., Дубров А.И., Жигалов С.А. Эффективность и безопасность применения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у больных на диализе при конверсии с эпоэтинов короткого действия. №6, с. 65.

## У. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Экспериментальные исследования

44. Богданова Е.О., Береснева О.Н., Зубина И.М., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Галкина О.В., Добронравов В.А. Канонический WNT сигналинг и ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии и хронической дисфункции почек. №6, с. 85.

45. Богданова Е.О., Семенова Н.Ю., Береснева О.Н., Галкина О.В., Зубина И.М., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Добронравов В.А. Повышенная экспрессия TRPC6 в кардиомиоцитах как один из механизмов гипертрофии миокарда при дисфункции почек. №4, с. 93.

46. Куликов А.Н., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Карал-Оглы Д.Д., Каюков И.Г., Смирнов А.В., Орлов С.В. Влияние длительного потребления рациона с высоким содержанием хлорида натрия на кардиоваскулярную

систему яванских макак (*Macaca fascicularis*). №6, с. 93.

47. 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. №5, с. 64.

48. Соколова И.Б., Иванова Г.Т. Экспериментальная нефрэктомия: почки и состояние мозговой микроциркуляции. №4, с. 87.

## VI. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

### Актуальные проблемы урологии

49. Костоева З.А., Чеботарева Ю.Ю., Богатырева Л.Н., Имиева Т.Б. Медико-социальные факторы риска рецидивирования вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы. №5, с. 72.

## VII. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

50. Круглый стол Ассоциации нефрологов. №3, с. 95.

51. Нагибович О.А., Шипилова Д.А., Шукина Н.А., Трандина А.Е. Проблемы количественной оценки экскреторной функции почек на основе креатинина. №4, с. 102.

52. Неворотин А.И., Авсиевич И.В., Суханов И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 3. №1, с. 96.

53. Неворотин А.И., Авсиевич И.В., Суханов И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 4. №5, с. 80.

54. Парастаева М.М., Береснева О.Н. И.П. Павлов в жизни и русском искусстве XX века (к 170-летию со дня рождения). №3, с. 97.

55. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. №1, с. 67.

56. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть II. №2, с. 96.

## VIII. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

57. Егшатын Л.В. Применение парикальцитола в комбинации с цинакальцетом при вторичном гиперпаратиреозе у пациента с хронической болезнью по-

чек 5 стадии на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. №6, с. 100.

58. Кирсанова Т.В., Кравченко Н.Ф., Балакирева А.И. Развитие неонатальной волчанки у одного из двух детей при дихориальной диамниотической беременности у женщины с нераспознанной системной красной волчанкой с поражением почек. №2, с. 88.

59. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. Клиническое наблюдение и краткий обзор литературы. №2, с. 80.

60. Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А., Ситовская Д.А. Клинико-морфологические параллели повреждения легких и почек при COVID-19. №5, с. 97.

61. Прокопенко Е.И., Кантария Р.О., Ватазин А.В., Пасов С.А. Тяжелая анемия, вызванная парвовирусом В19, у пациентки с функционирующим ренальным трансплантатом: клиническое наблюдение. №2, с. 72.

62. Пятченков М.О., Воробьева О.А., Бельских А.Н., Захаров М.В., Дендрикова М.Ю. Клинический случай мембранозной нефропатии у больного с IgG4-ассоциированным заболеванием. №4, с. 110.

63. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П. Детергентные свойства как основа лечебного эффекта димексида при АА-амилоидозе инфекционной природы (клинический разбор). №2, с. 60.

## IX. ЮБИЛЕИ

64. К юбилею профессора Сергея Олеговича Мазуренко. №3, с. 107.

65. Профессор Ванчакова Нина Павловна (к юбилею). №1, с. 103.

66. Профессор Владимир Николаевич Ткачук (к 90-летию со дня рождения). №4, с. 122.

67. Савенкова Н.Д. Профессор Александра Антонова Валентинович (к 110-летию со дня рождения). №1, с. 105.

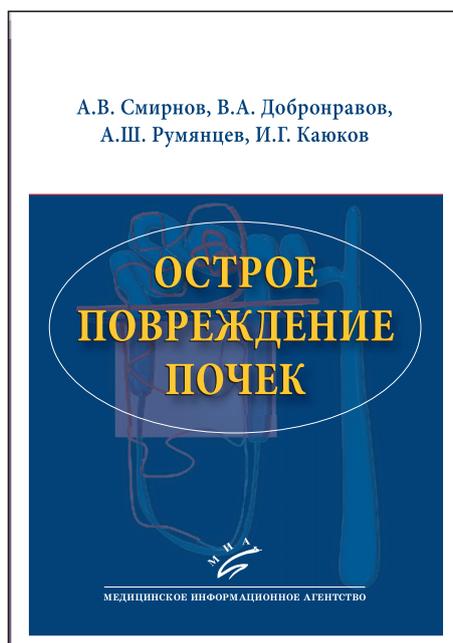
## X. УКАЗАТЕЛИ

68. Именной указатель. №6, с. 109.

69. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 24 журнала «Нефрология» в 2020 г. №6, с. 106.

## ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на порядковый указатель)

- Авсиевич И.В. 52, 53  
Акименко М.А. 47  
Акмалова Р.В. 33  
Аксенова М.Е. 16  
Андреева Э.Ф. 4  
Анна Градски 2
- Байко С.В. 1  
Балакирева А.И. 58  
Баранов Д.З. 40  
Батищева Г.А. 22  
Батюшин М.М. 25, 47  
Бельских А.Н. 62  
Бердичевский Г.М. 10  
Берсенева О.Н. 15, 44, 45, 46, 54  
Богатырева Л.Н. 49  
Богданова Е.О. 19, 20, 44, 45  
Боханов Ю.А. 35  
Брэд Х. Ровин 3
- Ванчакова Н.П. (о ней) 65  
Василиос Лиакопулос 2  
Васильева И.А. 5  
Ватазин А.В. 61  
Вишняк Д.А. 17  
Волкова А.Р. 18  
Вольфганг К. Винкелмайер 3  
Воробьев Е.А. 19  
Воробьева О.А. 62  
Воронова О.В. 47  
Вялкова А.А. 6
- Галкина О.В. 10, 15, 19, 20, 44, 45  
Гамаль Саади 2  
Гатураева Ш.Н. 27  
Гильермо Гарсия-Гарсия 2  
Голоева В.Г. 7  
Гульченко В.В. 25
- Демьянова К.А. 59  
Дендрикова М.Ю. 62  
Джек Ф.М. Ветцелс 3  
Джонатан Дж. Хоган 3  
Дзгоева Ф.У. 7  
Добронравов В.А. 5, 20, 21, 36, 44, 45  
Дубров А.И. 43  
Дулаев А.К. 30  
Дэвид К. Вилер 3  
Дэниел К. Каттран 3
- Егшатын Л.В. 57
- Жданова О.А. 22  
Жигалов С.А. 43  
Житова В.А. 11
- Захаров М.В. 24, 62  
Зверев Я.Ф. 8, 9, 26  
Звягина Т.Г. 22  
Зиёда Рахимова 2  
Зубина И.М. 10, 19, 20, 44, 45
- Иванова Г.Т. 44, 45, 46, 48  
Икоева З.Р. 7  
Имиева Т.Б. 49  
Ифеома Уласи 2
- Камьяр Калантар-Заде 2  
Кантария Р.О. 61  
Капустин С.И. 32  
Карал-Оглы Д.Д. 46  
Карунная А.В. 21  
Касич И.Н. 47  
Каюков И.Г. 10, 15, 46  
Кегадуев А.Ш. 27, 28  
Кильчевский А.В. 1  
Кирсанова Т.В. 58  
Ковалевский В.А. 23  
Козловская Л.В. 63  
Козловская Н.Л. 59  
Козыро И.А. 39  
Конькова Н.Е. 16  
Коростелева Н.Ю. 34  
Коротчаева Ю.В. 59  
Костоева З.А. 49  
Кравченко Н.Ф. 58  
Краснова Т.Н. 37  
Крутиков Е.С. 11  
Кузьмина А.А. 29  
Кулаева Н.Н. 24  
Куликов А.Н. 46  
Кухтина А.А. 60  
Кучер А.Г. 15, 19, 46  
Кучисева А.М. 42
- Лаврищева Ю.В. 24  
Лагойко В.М. 18  
Лалаева Т.М. 29  
Лапин С.В. 20  
Латха Кумарасвами 2  
Латышев Д.Ю. 26  
Левнашвили Ж.Г. 12  
Левницкая Е.С. 25, 47  
Левыкина Е.Н. 19, 20  
Леонтьева Н.В. 30  
Летифов Г.М. 41  
Ли О.А. 42  
Литвинов А.С. 60  
Лобанов Ю.Ф. 26  
Луиза Страни 2  
Лукичев Б.Г. 18
- Мазинг А.В. 20  
Мазур О.Ч. 1
- Мазуренко С.О. (о нем) 64  
Майкл Чеунг 3  
Малашенко С.М. 17  
Мамбетова А.М. 27, 28  
Махачев Б.М. 41  
Минеев В.Н. 29  
Михаленко Е.П. 1  
Михеева А.Ю. 10  
Михеева Н.М. 26  
Мозгунова В.С. 18  
Мокрушин А.А. 47  
Молчан Н.С. 33  
Мосина Н.В. 15  
Муштин Н.Е. 30
- Нагибович О.А. 51  
Настаушева Т.Л. 22  
Неворотин А.И. 52, 53  
Ныркова П.А. 31
- Орлов С.В. 46  
Орлова С.А. 15
- Панина И.Ю. 34  
Панков Е.А. 32  
Папаян К.А. 32  
Папиз С.В. 13  
Парастаева М.М. 15, 44, 45, 46, 54  
Пасов С.А. 61  
Патрик Х. Начман 3  
Полушин Ю.С. 33  
Прокопенко Е.И. 61  
Проскурнина Е.В. 37  
Пятченков М.О. 62
- Рамеев В.В. 63  
Рамеева А.С. 63  
Ремизов О.В. 7  
Рошупкина С.В. 42  
Румянцев А.Ш. 24, 30, 34, 55, 56  
Рыкунова А.Я. 8, 9  
Рындина Ю.А. 38
- Савельева Е.В. 6  
Савенкова Н.Д. 4, 12, 14, 31, 32, 67  
Савин А.В. 60  
Савченко А.П. 22  
Семенова И.Л. 27  
Семенова Н.Ю. 45  
Сидней С.В. Танг 3  
Сиповский В.Г. 21  
Ситовская Д.А. 60  
Сиу-Фай Луи 2  
Смакотина С.А. 35  
Смирнов А.В. 20, 36, 46, 55, 56
- Смирнова Е.В. 37  
Собенин А.О. 18  
Соколов Д.В. 33  
Соколова И.Б. 48  
Сомова В.М. 24  
Стаценко М. Е. 38  
Стеньшинская Е.В. 22  
Сукало А.В. 1, 39  
Суханов И.М. 52, 53
- Тао П.П. 63  
Текутьева Н.А. 26  
Тимшина Е.И. 10  
Ткаченко О.Ю. 20  
Ткачук В.Н. (о нем) 66  
Трандина А.Е. 51  
Трофимов В.И. 40  
Тутельман К.М. 16  
Тхабисимова И.К. 28
- Уинстон Винг-Шинг Фунг 2  
Умалатова М.И. 41
- Фабрицкая С.В. 38  
Филинюк П.Ю. 34  
Филипп КамТао Ли 2  
Фомина Н.В. 35  
Фролов Б.А. 6
- Хасун М. 15  
Храброва М.С. 36  
Хрипун А.В. 25  
Хутуева М.Х. 28
- Цао В. 42  
Цед А.Н. 30
- Чеботарева Н.В. 42  
Чеботарева Ю.Ю. 49  
Черкашина М.Д. 47  
Черная М.Е. 18  
Чеснокова С.А. 6  
Чумакова И.Е. 47
- Шевчук И.В. 1  
Шипилова Д.А. 51  
Шишкин А.Н. 23  
Шон Дж. Барбоур 3  
Шорманов И.С. 43  
Шэррон Андреоли 2
- Щукина Н.А. 51
- Юрген Флэге 3



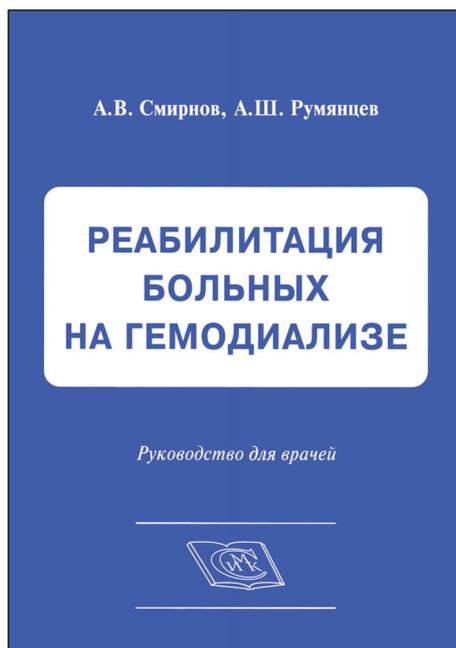
<b>Глава 1.</b>	<b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b> (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
<b>Глава 2.</b>	<b>Обзор патофизиологии острого повреждения почек</b> (В.А. Добронравов).....	30
	2.1. Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
	2.2. Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
	2.3. Тубулярный некроз.....	40
	2.3.1. Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
	2.3.2. Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
	2.3.3. Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
	2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
	2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
	2.4.1. ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
	2.4.2. ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
	2.5. ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
	2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

<b>Глава 3.</b>	<b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики .....	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек .....	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина) .....	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек .....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
<b>Глава 4.</b>	<b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы .....	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии .....	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром .....	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз .....	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек .....	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек .....	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция .....	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза .....	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром .....	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

<b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)</b> .....	305
5.1. Профилактика ОПП.....	305
5.2. Лечение преренального ОПП.....	320
5.3. Лечение ренального ОПП.....	329
5.4. Лечение постренального ОПП.....	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП.....	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП.....	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП.....	350
Литература.....	352
<b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек</b> .....	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова).....	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей.....	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей.....	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
Литература.....	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис.....	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе.....	373
6.2.3. Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
Литература.....	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь.....	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни.....	388
Литература.....	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев).....	393
6.4.1. Терминология и определения.....	393
6.4.2. Этиопатогенез.....	394
6.4.3. Эпидемиология.....	395
6.4.4. Клиника и диагностика.....	396
6.4.5. Профилактика и лечение.....	397
6.4.6. Заключение.....	411
Литература.....	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
Литература.....	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
Литература.....	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов).....	446
Литература.....	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков).....	472



<b>Авторский коллектив</b> .....	8
<b>Предисловие</b> .....	9
<b>Глава 1.</b> Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев) .....	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов) .....	19
<b>Глава 2.</b> Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности.....	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека .....	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности .....	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева) .....	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3 .....	73
<b>Глава 3.</b> Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного .....	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев) .....	91
3.1.1. Диетическая оценка .....	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка .....	95
3.1.3. Функциональные тесты .....	97
3.1.4. Лабораторная оценка .....	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом .....	111
А. Потребление белка .....	111
Б. Калорийность диеты .....	112
В. Потребления основных минералов .....	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский) .....	117
<b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>	<b>125</b>
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы .....	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга .....	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга .....	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой .....	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок .....	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения .....	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима .....	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима .....	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А.Вишневский, А.В. Смирнов) .....	195
Приложения .....	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д .....	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД .....	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД .....	204

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилеи, реклама.**

**Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат»** (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

**Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.**

**К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа** (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы – направлены почтой или переданы лично (если применимо).

**Общие правила.** Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей *или* Главная страница, Отправить статью).

**Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx.** Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

**Рукопись статьи должна включать:** 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

**Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:**

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID\* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: [krotov@mail.ru](mailto:krotov@mail.ru). ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov  
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: [krotov@mail.ru](mailto:krotov@mail.ru). ORCID: 0000-0000-0000-0000

**На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.**

**Реферат** оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (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 представленными данными или выводами 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