

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ
Renal service during pandemia

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
Diabetic nephropathy

ЛИПОПРОТЕИН (a) ПРИ ХБП
Lipoprotein(a) in chronic kidney disease

САРКОПЕНИЯ ПРИ ХБП
Sarcopenia in chronic kidney disease

ТИРЕОИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ХБП
Thyroid metabolism in chronic kidney disease

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ
Cardiorenal syndrome

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ
Actual problems of pediatrics

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
Treatment of glomerular diseases

1

2021

ТОМ 25
VOL. 25

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

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

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

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

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

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

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2021

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.

2. «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 15.12.2020. Подписан в печать 30.01.2021.
Формат бумаги 60х90 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, 2021

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 2021 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	18.01.2021–13.02.2021	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	18.01.2021–13.02.2021	10	144 часа
3	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	18.01.2021–24.04.2021	5	504 часа
4	«Диагностика, клиника и лечения негломерулярных заболеваний почек» № 01498-2016	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	01.02.2021–06.02.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Основные принципы перитонеального диализа» № 01515-2016	НМО	Нефрология	01.03.2021–06.03.2021	14	36 часов
6	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	22.03.2021–17.04.2021	10	144 часа
7	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	22.03.2021–17.04.2021	10	144 часа
8	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	22.03.2021–26.06.2021	4	504 часа
9	«Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии» № 17056-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	12.04.2021–17.04.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
10	«Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек» № 17059-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	17.05.2021–22.05.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
11	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	13.09.2021–09.10.2021	10	144 часа
12	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	13.09.2021–09.10.2021	8	144 часа
13	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	13.09.2021–18.12.2021	5	504 часа
14	«Острые состояния в нефрологии» № 17058-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	08.11.2021–13.11.2021	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
15	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	31.05.2021–26.06.2021	5	144 часа
16	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	22.11.2021–18.12.2021	5	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есян

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

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://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. «Почта России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.

2. «Пресса России»:

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

Для получения доступа к электронной версии журнала, а также всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

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

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

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».

2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».

3. Заполнить графы: место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».

4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.

5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

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

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».

2. Перейти на карточку издания. Желтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы.

Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.

3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещен в «Корзину».

4. Перейти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.

5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.

6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.

7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДОБРОНРАВОВ В.А., ВАТАЗИН А.В., СМЕРНОВ А.В.,
БАТЮШИН М.М., БОБКОВА И.Н., ЗУЛЬКАРНАЕВ А.Б.,
АНТОНОВА Е.В., БУТРИМОВА С.Ш., БУШ М.В.,
ЖУКОВА Л.Г., ПОЛИТОВ Д.В., СТЕПАНОВ В.Н.,
ТКАЧЕНКО Е.В., ШУМИЛИНА А.А.

Нефрологическая служба в условиях пандемии
COVID-19 (позиция ассоциации нефрологов)

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

БАГРИЙ А.Э., ХОМЕНКО М.В., ШВЕРОВА О.И.,
ТИТИЕВСКАЯ А.И.

Подходы к лечению диабетической нефропатии
(обзор литературы)

ПЯТЧЕНКОВ М.О., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЗАХАРОВ М.В.,
ЩЕРБАКОВ Е.В., БЕЛЬСКИХ А.Н.

Липопротеин(а) и заболевания почек

ГАСАНОВ М.З.

Саркопения у пациентов с хронической болезнью
почек: распространенность, особенности патогенеза
и клиническое значение

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

МИРНАЯ С.С., МАГАНЕВА И.С., ДОБРЕВА Е.А.,
МОКРЫШЕВА Н.Г.

Экскреторная функция почек при первичном
гиперпаратиреозе: кардиоренальный синдром

ГОРДИЕНКО А.В., ЛУКИЧЕВ Б.Г., СОТНИКОВ А.В.,
НОСОВИЧ Д.В., ЧЕРТИЩЕВА А.А., ЕПИФАНОВ С.Ю.,
АХМЕТШИН И.М.

Сезонные изменения клубочковой фильтрации
у мужчин моложе 60 лет в остром и подостром
периодах инфаркта миокарда

ВОЛКОВА А.Р., АБРАМОВА И.М., АЛЛАМОВА Г.Г.,
ХРАБРОВА М.С., ДЫГУН О.Д.

«Порочный круг» тиреоидного метаболизма
при хронической болезни почек

LEADING ARTICLE

DOBRONRAVOV V.A., VATAZIN A.V., SMIRNOV A.V.,
BATIUSHIN M.M., BOBKOVA I.N., ZULKARNAEV A.B.,
ANTONOVA E.V., BUTRIMOVA S.Sh., BUSH M.V.,
ZHUKOVA L.G., POLITOV D.V., STEPANOV V.N.,
TKACHENKO E.V., SHUMILINA A.A.

Renal service during the COVID-19 pandemic
(Association of nephrologists position statement)

REVIEWS AND LECTURES

BAGRIY A.E., KHOMENKO M.V., SHVEROVA O.I.,
TITIEVSKAYA E.R.

Therapy approaches in diabetic nephropathy
(review of literature)

PYATCHENKOV M.O., RUMYANTSEV A.SH.,
ZAKHAROV M.V., SHERBAKOV E.V., BELSKYKH A.N.

Lipoprotein(a) and kidney diseases

GASANOV M.Z.

Sarcopenia in patients with chronic kidney disease:
prevalence, pathogenesis and clinical significance

ORIGINAL ARTICLES

Clinical investigations

MIRNAYA S.S., MAGANEVA I.S., DOBREVA E.A.,
MOKRYSHEVA N.G.

Renal excretion function in primary
hyperparathyroidism: cardio-renal syndrome

GORDIENKO A.V., LUKICHEV B.G., SOTNIKOV A.V.,
NOSOVICH D.V., CHERTICHEVA A.A., EPIFANOV S.Yu.,
AKHMETSHIN I.M.

Glomerular filtration rate seasonal variations in men
under 60 years old within acute and subacute period of
myocardial infarction

VOLKOVA A.R., ABRAMOVA I.M., ALLAMOVA G.G.,
KHRABROVA M.S., DYGUN O.D.

The "vicious circle" of thyroid metabolism in patients
with chronic kidney disease

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные вопросы педиатрии

МОРОЗОВ С.Л., ВОРОНКОВА А.С., ДЛИН В.В.
Значение экспрессии гена *ABCB1* у детей
с идиопатическим нефротическим синдромом

КОСТОЕВА З.А., ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ЛЕТИФОВ Г.М.,
ИМИЕВА Т.Б., БОГАТЫРЕВА Л.Н.

Особенности коморбидной симптоматики
при вульвовагините у девочек с инфекциями
мочевых путей

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

БРЭД Х. РОВИН, ДОУН ДЖ. КАСТЕР, ДЭНИЕЛ К.
КАТТРАН, КЕЙША Л. ГИБСОН, ДЖОНАТАН ДЖ. ХОГАН,
МАРКУС ДЖ. МЮЛЛЕР, ДАРИО РОКАТЕЛЛО,
МАЙКЛ ЧЕУНГ, ДЭВИД К. ВИЛЕР, ВОЛЬФАНГ
К. ВИНКЕЛМАЙЕР И ЮРГЕН ФЛЁГЕ

Принципы ведения гломерулярных
болезней (часть 2): итоги
согласительной конференции Kidney disease:
improving global outcomes (KDIGO)
по спорным вопросам

НЕКРОЛОГ

Профессор Иван Глебович Каюков

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

JOURNAL IN THE JOURNAL Actual problems of pediatrics

83 MOROZOV S.L., VORONKOVA A.S., DLIN V.V.
The value of *ABCB1* gene expression in children
with idiopathic nephrotic syndrome

90 KOSTOEVA Z.A., CHEBOTAREVA Yu.Yu., LETIFOV G.M.,
IMIEVA T.B., BOGATYREVA L.N.

Features of comorbid symptoms in vulvovaginitis in girls
with urinary tract infections

PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

96 BRAD H. ROVIN, DAWN J. CASTER, DANIEL C.
CATTRAN, KEISHA L. GIBSON, JONATHAN J. HOGAN,
MARCUS J. MOELLER, DARIO ROCCATELLO,
MICHAEL CHEUNG, DAVID C. WHEELER,
WOLFGANG C. WINKELMAYER AND JÜRGEN FLOEGE
Management and treatment of glomerular diseases
(part 2): conclusions from a Kidney Disease:
Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies
conference

OBITUARY

120 Professor Ivan Glebovich Kayukov

127 GUIDELINES FOR AUTHORS

© В.А. Добронравов, А.В. Ватазин, А.В. Смирнов, М.М. Батюшин, И.Н. Бобкова, А.Б. Зулкарнаев, Е.В. Антонова, С.Ш. Бутримова, М.В. Буш, Л.Г. Жукова, Д.В. Политов, В.Н. Степанов, Е.В. Ткаченко, А.А. Шумилина, 2021
УДК 614.2:616.61]:576.834-036.21

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17

В.А. Добронравов^{1,2}, А.В. Ватазин³, А.В. Смирнов^{1,2}, М.М. Батюшин⁴,
И.Н. Бобкова⁵, А.Б. Зулкарнаев³, Е.В. Антонова⁶, С.Ш. Бутримова⁷,
М.В. Буш⁸, Л.Г. Жукова⁹, Д.В. Политов¹⁰, В.Н. Степанов¹¹, Е.В. Ткаченко¹²,
А.А. Шумилина⁸*

НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 (ПОЗИЦИЯ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ)

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; ⁴кафедра внутренних болезней № 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ⁵кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский Государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ⁶Поликлиника с клинико-диагностическим центром, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁷Новгородская областная клиническая больница, г. Великий Новгород, Россия; ⁸Клиника научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁹Псковская областная клиническая больница, г. Псков, Россия; ¹⁰Мурманская областная клиническая больница имени П.А. Баяндина, г. Мурманск, Россия; ¹¹Центр гемодиализа «Бодрость», г. Вологда, Россия; ¹²Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

В передовой статье затронута проблема возможного влияния COVID-19 на судьбу почечных пациентов, опосредованного вынужденными структурно-функциональными перестройками системы оказания медицинской помощи, перераспределением ее ресурсов в условиях пандемии. Отсутствие регулярного амбулаторного мониторинга, несвоевременная диагностика и терапия у пациентов с дисфункцией почек являются факторами неблагоприятных клинических исходов – ускорения темпов прогрессирования болезни, развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и необходимости заместительной почечной терапии (ЗПТ), развития жизнеугрожающих осложнений, снижения качества жизни и ее продолжительности. Представлены данные пулированного анализа влияния текущей эпидемиологической обстановки на объемы оказания специализированной нефрологической помощи и ее доступность в ряде регионов Северо-Западного Федерального округа (СЗФО) и Московской области: уменьшение госпитализаций, амбулаторных консультаций и снижение использования коечного фонда (в среднем, на 37, 40 и 32% соответственно). С учетом принципов и условий функционирования систем здравоохранения, связанных с пандемией, сформулированы основные подходы к поддержанию уровня оказания специализированной нефрологической помощи в условиях пандемии COVID-19, направленные на предупреждение роста неблагоприятных пациент-ориентированных исходов ХБП.

Ключевые слова: организация здравоохранения, нефрология, пандемия, COVID-19

V.A. Dobronravov^{1,2}, A.V. Vatazin³, A.V. Smirnov^{1,2}, M.M. Batiushin⁴,
I.N. Bobkova⁵, A.B. Zulkarnaev³, E.V. Antonova⁶, S.Sh. Butrimova⁷, M.V. Bush⁸,
L.G. Zhukova⁹, D.V. Politov¹⁰, V.N. Stepanov¹¹, E.V. Tkachenko¹², A.A. Shumilina⁸*

RENAL SERVICE DURING THE COVID-19 PANDEMIC (ASSOCIATION OF NEPHROLOGISTS POSITION STATEMENT)

¹Research Institute of Nephrology; ²Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia; ³M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation; ⁴Internal Medicine Department №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ⁵Department of internal, occupational diseases and rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; ⁶Polyclinic with a Clinical Diagnostic Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia; ⁷Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russian Federation; ⁸Clinic of the Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia; ⁹Pskov Regional Clinical Hospital, Pskov, Russia; ¹⁰Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandina, Murmansk, Russia; ¹¹Hemodialysis Center "Bodrost", Vologda, Russia; ¹²Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Контактная информация:

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 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. 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. ORCID: 0000-0002-7179-5520

ABSTRACT

The editorial touches upon the problem of the possible impact of COVID-19 on CKD patients, mediated by the forced re-organization of the health care system in a whole, the redistribution of its resources in the context of the COVID-19 pandemic. Lack of regular outpatient monitoring, delayed diagnosis and therapy in patients with kidney dysfunction are factors of adverse clinical outcomes - accelerated disease progression, ESKD development and the need for KRT, life-threatening complications, reduced quality of life and survival. The data of a pooled analysis of the impact of the pandemic on specialized renal care and its availability in a number of regions of the Northwest Federal District of Russia and the Moscow Region are presented: a fall in hospital admissions, outpatient consultations and a decrease in the use of hospital beds (on average, by 37 %, 40 % and 32 %, respectively). Principles and conditions of the functioning of health systems associated in the COVID-19 pandemic have been discussed. The main approaches to maintaining the standard level of renal patients care have been formulated, aimed at preventing an unfavorable patient-oriented CKD outcomes.

Keywords: healthcare organization, nephrology, renal service, pandemic, COVID-19

Для цитирования: Добронравов В.А., Ватазин А.В., Смирнов А.В., Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Зулкарнаев А.Б., Антонова Е.В., Бутримова С.Ш., Буш М.В., Жукова Л.Г., Политов Д.В., Степанов В.Н., Ткаченко Е.В., Шумилина А.А. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция Ассоциации нефрологов). *Нефрология* 2021;25(1):9-17. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17

For citation: Dobronravov V.A., Vatazin A.V., Smirnov A.V., Batiushin M.M., Bobkova I.N., Zulkarnaev A.B., Antonova E.V., Butrimova S.Sh., Bush M.V., Zhukova L.G., Politov D.V., Stepanov V.N., Tkachenko E.V., Shumilina A.A. Renal service during the COVID-19 pandemic (Association of nephrologists position statement). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):9-17 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17

Текущая пандемия имеет глубокое влияние на все сферы систем здравоохранения, не исключая нефрологию. Во-первых, полученные к настоящему времени данные определенно указывают на то, что хроническая дисфункция почек является важным фактором риска (ФР) тяжелого течения госпитальной инфекции COVID-19 и летальности. Во-вторых, некоторые субпопуляции нефрологических пациентов имеют крайне высокие риски заражения и неблагоприятных исходов. В частности, это относится к получающим диализ и иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [1]. Пожилой возраст и сопутствующие заболевания (диабет, гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких) – факторы риска COVID-19, широко распространены у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [2].

Связи между поражением почек и COVID-19 носят двусторонний характер. С одной стороны, ХБП и острое повреждение почек (ОПП) являются ФР тяжелого течения вирусной инфекции [3, 4]. С другой стороны – COVID-19, вследствие разнообразных механизмов [5], может приводить к прямому или опосредованному поражению почек с развитием ОПП или ХБП с ухудшением краткосрочных (на фоне острой фазы инфекции) и отдаленных исходов [6, 7].

Вместе с тем, практически не затрагивается проблема возможного влияния COVID-19 на судьбу почечных пациентов, опосредованного вынужденными структурно-функциональными перестройками системы оказания медицинской помощи, перераспределением ее ресурсов в условиях пандемии. В частности, отсутствуют данные о вероятном влиянии текущей эпидемиологической обстановки на объемы оказания специализированной помощи и ее доступность. Эта про-

блема также осталась за рамками международных рекомендаций [8] и в единичных отечественных публикациях, касающихся проблем организации нефрологической службы [9, 10].

Отсутствие регулярного амбулаторного мониторинга, несвоевременные терапия и диагностика у пациентов с дисфункцией почек являются факторами неблагоприятных клинических исходов – ускорения темпов прогрессирования болезни, развития ТПН и необходимости ЗПТ, развития жизнеугрожающих осложнений, снижения качества жизни и ее продолжительности. Немаловажным является и медико-экономический фактор, связанный с увеличением расходов на запоздалое лечение случаев прогрессирования ХБП и ее осложнений, ассоциированных коморбидных состояний, вследствие утраты регулярного контроля за течением патологического процесса.

Ярким примером снижения уровня и доступности нефрологической помощи пациентам с ХБП в условиях пандемии COVID-19 является трансплантация почек. Так, анализ и моделирование последствий снижения активности в пересадке почек в Великобритании показал, что на национальном уровне за неполный год пандемии может быть упущено 1670 возможностей по пересадке почки с ростом на 30% числа пациентов на диализе и в листе ожидания, а также закономерном увеличении расходов бюджета [11].

Особенности оказания нефрологической помощи пациентам с ХБП в условиях вызовов пандемии COVID-19. Для успешной ре-организации и поддержания уровня оказания специализированной нефрологической помощи, близкого к оптимальному, следует учитывать ряд равнозначных по важности принципов и условий, связанных с пан-

демией COVID-19. *Неопределенность* заключается в том, что клиницисты и руководство медучреждений сейчас работают в быстро изменяющихся условиях с высокими уровнями неопределенности, что требует оперативного принятия решений в пользу пациента. *Перераспределение и ограничения ресурсов* сводится к ясному пониманию того, что местные условия и приоритеты местных органов власти в значительной степени будут определять процесс принятия решений; предыдущая «стандартная практика» ведения пациента с заболеванием почек, скорее всего, потребует временной коррекции для: а) предупреждения негативных исходов болезни для как можно большего числа пациентов; б) ограничения распространения инфекции и стабильности работы системы здравоохранения. *Пропорциональность* – ограничения для персонала и пациентов должны быть соразмерными уровню риска для здоровья населения в целом и должны подвергаться гибкой адаптации к текущим условиям. *Приоритет максимальной защиты медицинского персонала* от COVID-19 критически важен для поддержания необходимого для оказания помощи пациентам уровня укомплектованности врачами-нефрологами и медсестрами. *Справедливость* касается того, что пациенты с заболеванием почек, особенно наиболее уязвимые, должны получать соответствующее лечение независимо от их статуса COVID-19 и социально-экономических условий. *Поддержка пациентов* необходима с учетом того, что объем медицинской помощи может быть ограничен во время пандемии и что необходимая помощь должна быть предоставлена пациентам, несмотря на существование определенных рисков для медперсонала.

Оценка влияния COVID-19 на нефрологическую помощь в РФ. Для первичной оценки предполагаемого влияния пандемии на функционирование нефрологической службы нами было проведено пилотное сравнительное исследование объемов оказания специализированной помощи в 2019 г. (год, предшествовавший пандемии) и 2020 г. (на фоне пандемии). Анализировали динамику числа амбулаторных консультаций, госпитализаций, использования коечного фонда специализированных отделений по данным, предоставленным главными внештатными нефрологами регионов и заведующими отделений. Исследование было проведено в ряде регионов и Московской области. Суммарно популяция, потребности которой покрывают нефрологические службы регионов, включенных в исследование, составила 12,7 млн человек. В исследование были

включены два крупных академических центра, задействованных в оказании высокоспециализированной нефрологической помощи региональным пациентам с заболеваниями почек – Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского и Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Результаты исследования показали существенное снижение: а) использования коечного фонда; б) числа пациентов, получивших стационарное лечение по кодам МКБ-10, соответствующим «гломерулярным болезням», «почечной недостаточности», формированию доступа для диализа; в) количества амбулаторных консультаций (рисунок А, В). В частности, уменьшение госпитализаций почечных пациентов в среднем по всем регионам составило 37% (от 35 до 45%), что в значительной степени было обусловлено снижением использования

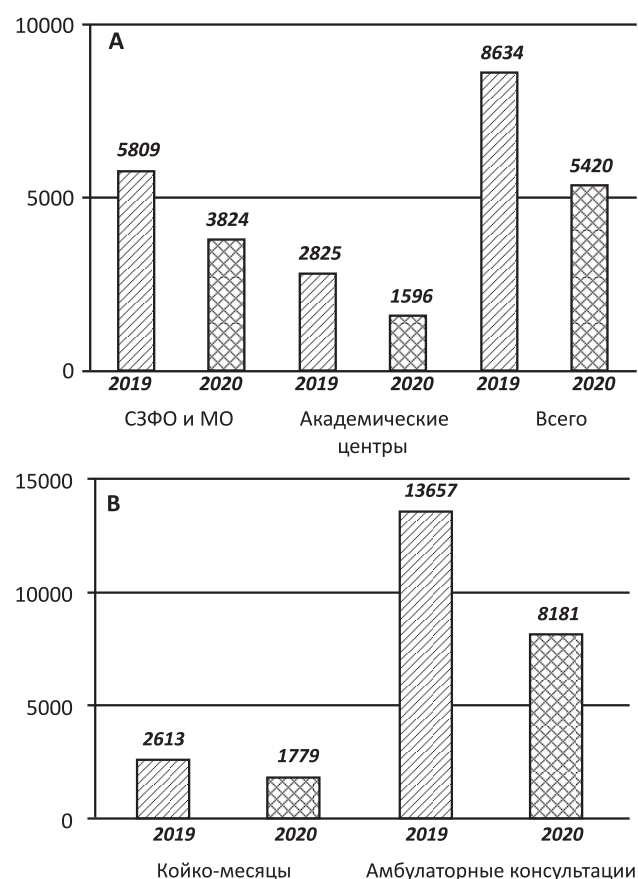


Рисунок. Динамика анализируемых показателей функционирования нефрологической службы в 2019-2020 гг.: число госпитализаций в отделения нефрологии в 2019-2020 гг. (А); койко-месяцы и число амбулаторных консультаций в отдельных регионах СЗФО в 2019-2020 гг. (В).

Figure 1. Dynamics of the analyzed indicators of the functioning of the renal service in 2019-2020: The number of hospitalizations in the nephrology department in 2019-2020 (A); bed months and the number of outpatient consultations in selected regions of the Northwest Federal District in 2019-2020 (B).

кочного фонда (в среднем на 32 % от 20 до 70 %, данные только по СЗФО). Снижение объемов стационарной помощи касалось также двух крупных академических учреждений, обеспечивающих значительную долю всех региональных госпитальных случаев (44 %). На 40 % (15–70 % – данные только по отдельным регионам СЗФО и только СЗФО) снизилось число амбулаторных консультаций, основными причинами которого были эпидемиологические ограничения на посещение медучреждений, в том числе, в рамках «режима самоизоляции», а также снижение интенсивности приема и перераспределение ресурсов. Общее число пациентов на ЗПТ в 2020 г. существенно не изменилось в сравнении с 2019 г. (данные не представлены). Отмечено снижение числа инцидентных случаев трансплантации почки на 31 %.

С учетом полученных данных и изложенных обстоятельств стали очевидны ряд областей лечения ХБП (помимо ЗПТ), на которые пандемия COVID-19 может оказывать существенное неблагоприятное влияние в виде ухудшения краткосрочных и отдаленных пациент-ориентированных исходов. К этим областям мы отнесли: 1) амбулаторное наблюдение, его режим, основы наблюдения на дому; 2) типы амбулаторных визитов; 3) поступление пациентов в стационар и оказание специализированной госпитальной помощи; 4) лабораторную и инструментальную диагностику и мониторинг; 5) обучение и поддержку пациентов.

Далее представлены позиция Ассоциации нефрологов и конкретные предложения по функционированию нефрологических служб в условиях COVID-19, реализация которых может привести к минимизации или снижению неблагоприятного влияния пандемии на эту область внутренней медицины.

Необходимость продолжения регулярного наблюдения и лечения больных с ХБП. Постоянное наблюдение позволяет обеспечивать пациентам соответствующую поддерживающую терапию ХБП и ее своевременную модификацию, контролируя развитие неблагоприятных исходов. Типичные примеры последних включают: ухудшение симптоматики, госпитализацию по поводу запущенной уремии и других серьезных сопутствующих событий, urgentное начало ЗПТ, возникающие при отсутствии обычного наблюдения. Напротив, необъяснимая отмена регулярного наблюдения может дезориентировать пациентов и провайдеров медицинских услуг в отношении его важности, особенно, если радикальное сокращение доступа к медицинской помощи будет реализовано при отсутствии текущих проблем с

ресурсами – только из-за эпидемиологической настороженности или опасений.

В связи с этим мы считаем необходимым:

- продолжить осуществление регулярного наблюдения пациентов с ХБП в режиме, приближенном к стандартному, насколько позволяют текущие ресурсы и эпидситуация;
- любым способом довести до сведения всех пациентов план их индивидуального наблюдения, чтобы избежать выпадения из последующего наблюдения и связанных с этим неблагоприятных событий;
- разработать локальную систему отслеживания и возобновления наблюдения для случаев, в которых регулярность контактов с нефрологом была нарушена по тем или иным обстоятельствам отмены визита пациентом или учреждением.

Типичными случаями вынужденного нарушения обычного режима амбулаторного наблюдения или его полного прекращения в 2020 г. были постановления регуляторных органов или конкретных медучреждений о временном прекращении очных визитов, обусловленных неблагоприятной эпидобстановкой. Также одной из существенных причин может быть заражение COVID-19 медицинского персонала, особенно для регионов с небольшим количеством ставок врачей и среднего персонала.

Начальным этапом восстановления регулярности наблюдения является анализ медицинских карт для сортировки пациентов в плане определения первоочередности контактов. Подобную деятельность могут осуществлять врачи или обученный средний медперсонал. Эта дополнительная нагрузка, очевидно, малоосуществима в стандартном режиме работы специализированных отделений, кабинетов, диспансеров. Однако в условиях снижения потока пациентов вполне может быть признана как крайне важный эквивалент стандартной функциональной нагрузки медперсонала. Создание локального плана регулярного наблюдения для всех пациентов ХБП необходимо для снижения числа случаев отмены визита в клинику по инициативе пациента, риска выпадения пациента для последующего наблюдения и соответствующих неблагоприятных клинических событий.

Выбор типа амбулаторного наблюдения. Эквивалентом традиционных консультаций при их вынужденной отмене или сокращении является использование телемедицины. По определению Всемирной организации здравоохранения термин телемедицина относится к использованию различных типов информационных и коммуникационных технологий для оказания медицинских услуг там, где поставщики и пациенты разделены

расстоянием – телефонные и веб-приложения (например, телеконсультации и телеконференции, электронная почта, цифровые неподвижные изображения, видео) [12]. В текущих условиях телемедицину следует рассматривать и в более широком смысле – как оперативный удаленный доступ к медицинской помощи вне зависимости от того, где находится пациент, и где хранится соответствующая информация. Очевидно, что телемедицинские оценки состояния пациента, в целом, являются менее точными в сравнении с классическим клиническим обследованием. Вместе с тем, роль таких технологий в условиях пандемии может быть критичной, поскольку телемедицина облегчает доступ к повседневной медицинской помощи, ограничивая при этом риск заражения COVID-19 как для медперсонала, так и для пациентов [13]. В целом, мы считаем, что телемедицина является альтернативным методом для оценки состояния пациента в условиях эпидемиологической напряженности, позволяя минимизировать последствия ограничений очных визитов.

В условиях COVID-19 мы считаем необходимым использовать этот метод удаленных консультаций как основной для многих пациентов с ХБП. В первую очередь, это касается стабильных случаев без выраженной дисфункции почек (ХБП С1–3а), тяжелой гипертензии, нефротического синдрома, ОПП.

Мы предлагаем дать пациентам с заболеваниями почек четкие инструкции о том, к кому им следует обращаться в случае возникновения каких-либо проблем. Пациенты должны иметь четкую информацию о том, как связаться с амбулаторным или стационарным медучреждением, в котором он получал лечение, при изменениях клинического статуса. Мы предлагаем сделать доступным специальный контактный телефонный номер, на который обычно отвечают в рабочее время (с соответствующей информацией на веб-сайте больницы). Пациентам с ХБП из наиболее уязвимых категорий целесообразно предоставить контактные телефоны, доступные в выходные дни.

При осуществлении удаленных контактов необходимо кратко отражать их результаты в клинической документации в соответствии с обычной практикой.

Вместе с тем, для части пациентов остаются необходимыми очные консультации в амбулаторном или стационарном режимах. Такое решение о проведении очных визитов может быть принято исходно по результатам предварительного анализа меддокументации и анамнеза или по результатам телемедицинской консультации. Тем пациен-

там, которым необходима оперативная очная консультация, мы предлагаем оценить риск наличия COVID-19 по телефону или выполнить скрининг на COVID-19 (последнее предпочтительно) до осуществления визита в соответствии с текущими рекомендациями [14]. Также мы предлагаем, чтобы в контактах с пациентом во время визитов в клинику (включая оформление документов, рецепты, анализы крови, инструментальные исследования и прочее) было задействовано как можно меньше представителей медперсонала.

Ряд данных подтверждают эффективность использования телемедицины при лечении ХБП. Ранее, вне связи с пандемией, было изучено использование телемедицины для оказания повседневной специализированной помощи клиниками. Результаты не уступали стандартному ведению по композитному исходу, включая смерть, госпитализацию (в том числе в отделения неотложной помощи и учреждения сестринского ухода) [15, 16]. Наблюдательное исследование нефрологических клиник показало, что результаты консультации с помощью видеоконференцсвязи сопоставимы с таковыми при стандартном наблюдении по назначению ренопротективной терапии, посещаемости клиники, госпитализациям, продолжительности пребывания в стационаре, началу ЗПТ и общей смертности [17]. Кроме того, было показано, что для пациентов с ХБП, проживающих в отдаленных регионах, клиническая система телемедицины с видеонаблюдением улучшает приверженность к посещениям клиники, обеспечивая при этом сопоставимые клинические результаты (удвоение уровня креатинина в сыворотке, прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности, смерть) в течение 2-летнего периода наблюдения [18, 19]. Эффективное использование телемедицины требует соответствующей подготовки и персонала, и пациентов. Пациентам с продвинутой стадией ХБП (особенно пожилым, с когнитивными нарушениями) может быть легче адаптироваться к телефонным визитам, чем к видеосвязи. Последняя более приемлема для многочисленной и, как правило, более молодой популяции пользователей смартфонов. Для более эффективного проведения визита в рамках телемедицины следует ориентировать пациента на необходимости выполнить назначенные исследования, создать актуальный список лекарств, записывать ежедневные показания артериального давления и массу тела.

Предоставление многопрофильной стационарной помощи. Основные задачи стационарной нефрологии – проведение диагностики этиологических факторов и этиопатогенетическое ле-

чение ХБП, контроль жизнеугрожающих проявлений дисфункции почек (включая инициацию ЗПТ), курация коморбидной патологии и прочее в рамках мультидисциплинарного подхода. Также следует уделять особое внимание сохранению ресурсов для осуществления хирургических пособий по созданию артериовенозной фистулы или установке катетеров для перитонеального диализа, поскольку своевременно созданный доступ для диализа позволяет избежать позднего старта ЗПТ с соответствующими неблагоприятными последствиями. Мы считаем необходимым довести до сведения организаторов здравоохранения и администрации лечебных учреждений, что создание доступа для диализа по заключению нефролога является жизненно необходимой интервенцией, а не выборочно предоставляемой услугой.

В целом, отсутствие возможности своевременно осуществить необходимые лечебно-диагностические мероприятия для пациента связано с повышением рисков неблагоприятных исходов, включая фатальные события, а также прогрессирования ХБП и развития ТПН. В условиях формирующегося дефицита стационарной помощи в недалеком будущем можно ожидать существенный прирост числа новых, незапланированных случаев начала ЗПТ и бюджетных затрат на их лечение. Напротив, поддержание необходимого уровня и объема специализированной госпитальной помощи в нефрологии может иметь существенное медико-экономическое значение. Междисциплинарный подход в ведении нефрологического пациента должен применяться при соблюдении мер социального дистанцирования для обеспечения безопасности медперсонала и пациентов.

В ходе пандемии COVID-19 мы предлагаем стремиться к продолжению оказания многопрофильной нефрологической помощи в стандартном объеме или максимально приближенном к нему, насколько позволяют текущие ресурсы в условиях COVID-19.

Пациентов с заболеваниями почек, инфицированных COVID-19, следует направлять в учреждения, которые имеют достаточные ресурсы для оказания специализированной нефрологической помощи и которые должны быть включены в соответствующие планы маршрутизации.

Пациенты с заболеваниями почек, неинфицированные COVID-19, при наличии показаний к госпитализации должны быть направлены в специализированные нефрологические отделения/клиники. К таким показаниям относятся случаи потребности в срочной диагностике и лечении

болезни почек (например, начало ЗПТ в течение следующих 3 мес, ОПП, развитие жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек, быстрое ее прогрессирование). При госпитализации следует предусмотреть возможность кратковременной обсервации для подтверждения негативного теста на COVID-19 с возможностью начала необходимой симптоматической терапии.

В ходе госпитализации COVID-19-негативных случаев оправдано и максимальное ограничение контактов между пациентами (пациентами и посетителями) в ходе госпитализации, а также пациентами и медперсоналом, непосредственно не участвующем в лечебно-диагностическом процессе.

Специалистам, задействованным в оказании помощи пациентам с ХБП, мы рекомендуем максимальное интерактивное взаимодействие посредством телефонных звонков, электронной почты и удаленного анализа электронных медицинских записей. В частности, мы предлагаем регулярно использовать видео или другие «визуальные» средства для продолжения взаимодействия в тех случаях, где интерактивное общение между членами команды было обычным компонентом междисциплинарной помощи, способствующей лучшему пониманию потребностей пациентов.

Амбулаторные диагностические исследования. Лабораторная и инструментальная диагностика является неотъемлемым инструментом ведения эффективного пациента с поражением почек, включая предиктивную диагностику и оценку рисков неблагоприятных клинических событий. В целом, мы считаем целесообразным продолжение регулярных исследований, хотя рациональное снижение частоты их выполнения является оправданным при решении врача или пациента. Альтернативой может быть решение о необходимости контрольных исследований по решению врача в ходе телемедицинского контакта. Для пациентов, проживающих в удаленных местах, где невозможно выполнить исследования за пределами больницы, необходимы индивидуальные решения – организация посещения клиники с выполнением необходимых анализов или забор биообразцов дома с последующей транспортировкой в лабораторию.

Мы считаем целесообразным, чтобы:

- пациенты были информированы о соблюдении амбулаторными лабораториями всех необходимых протоколов дезинфекции и проинструктированы о безопасных методах взятия крови, включая ограничение количества пациентов в зонах ожидания и применение средств индивидуальной защиты;

- пациенты продолжали выполнять необходимые исследования в соответствии с назначениями до личного или телемедицинского контакта с персоналом, если позволяет локальная эпидемиологическая ситуация по COVID-19 и это не противоречит текущим постановлениям регуляторных инстанций;

- врачи регулярно анализировали динамику лабораторных показателей с применением средств телемедицины, если личное посещение невозможно или откладывается (см. выше);

- частота и перечень необходимых исследований были определены нефрологом, отвечающим за лечение пациента с ХБП, в индивидуальном порядке.

Очевидна необходимость локального контроля безопасности амбулаторных лабораторий, в которых должны быть введены соответствующие меры для минимизации риска заражения в соответствии с местными регуляциями. Если такие меры обеспечены, то, очевидно, клиническая польза для пациента перевешивает риски взятия биообразцов, хотя последние могут существенно варьировать в зависимости эпидситуации и особенностей пациента.

Обучение и поддержка пациентов – важный компонент их ведения, особенно при подготовке к проведению ЗПТ, что является одним из условий оптимального старта диализа. В текущих условиях это следует обеспечивать удаленно. В частности, мы предлагаем пациентам, которые приближаются к ЗПТ, получить соответствующее обучение виртуально с использованием онлайн-ресурсов (например, [20]). Информация о поддерживаемых профессиональными организациями веб-сайтах, мобильных приложениях, онлайн-форумах для пациентов может быть собрана и передана им. При ограничениях доступа к электронным ресурсам необходимую информацию можно заменить контактами по телефону. Виртуальное обучение должно сопровождаться интерактивной поддержкой или подкрепляться устно во время визитов в клинику. Недавно была проанализирована эффективность такой формы по сравнению с очным обучением при подготовке к ЗПТ и показано, что онлайн контент имеет ряд преимуществ, заключающихся в легкости адаптации к предпочтениям пациентов, повторения и подкрепления полученной информации [21].

Наиболее уязвимые в условиях COVID-19 популяции пациентов с ХБП. Помимо получающих диализ или имеющих трансплантат почки, к таким популяциям следует относить пациентов с ХБП С3–С5, пациентов с нефротическим синдромом, плохо контролируемой гипертензией, существенной коморбидной патологией, клиническими проявлениями или высоким риском развития ослож-

нений дисфункции почек – дисэлектролитемии, ацидоза, минеральных и костных нарушений, анемии, белково-энергетической недостаточности и других. Очевидно, что мероприятия, обсуждаемые в данной публикации, должны касаться этих категорий пациентов в первую очередь. Все изложенные принципы в полной мере распространяются и на пациентов с первичными и вторичными иммунными гломерулопатиями (ГП) – основной причиной терминальной стадии ХБП и необходимости проведения диализа. Для случаев активного или острого/подострого течения ГП мы считаем необходимым проводить клинко-морфологическую диагностику и лечение в полном объеме в соответствии с действующими представлениями и рекомендациями [22–24]. При проведении ИСТ следует информировать пациента о связанных с ней рисках [25] и настаивать на жестком индивидуальном соблюдении противоэпидемических мер [26].

Таким образом, представленные данные указывают на глубокое влияние текущей эпидемиологической ситуации на основные параметры оказания нефрологической помощи населению и ее ресурсы. В текущих условиях очевидна необходимость внесения корректировок в практическую работу региональной нефрологии для предупреждения вероятного роста неблагоприятных пациент-ориентированных исходов. Вместе с тем, описываемые проблемы остались без внимания со стороны Профильной комиссии по нефрологии МЗ РФ [9], хотя ранее была представлена, безусловно, позитивная стратегия подобных модификаций режима функционирования нефрологической службы в Москве [10]. Мы считаем, что нефрологические службы всех регионов РФ должны быть адаптированы к условиям пандемии COVID-19 в соответствии с изложенными принципами и рекомендациями. Их реализация на местах должна быть в той или иной степени скорректирована в соответствии с местными ресурсами системы здравоохранения и текущей эпидемиологической обстановкой.

БЛАГОДАРНОСТИ: Авторы выражают признательность А.В. Карунной за помощь в подготовке публикации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Li J, Huang DQ, Zou B et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.26424. doi: 10.1002/jmv.26424
2. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 2020;12(7):6049-6057
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4

4. Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(12):705-706. doi: 10.1038/s41581-020-00349-4
5. Kant S, Menez SP, Hanouneh M et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol* 2020;21(1):449. doi: 10.1186/s12882-020-02112-0
6. Zhou S, Xu J, Xue C et al. Coronavirus-associated kidney outcomes in COVID-19, SARS, and MERS: a meta-analysis and systematic review. *Ren Fail* 2020;43(1):1-15. doi: 10.1080/0886022X.2020.1847724
7. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Invest Med* 2020;68(7):1261-1270. doi: 10.1136/jim-2020-001407
8. International Society of Nephrology. COVID-19. RECOMMENDATIONS. <https://www.theisn.org/initiatives/covid-19/recommendations/#covid-19-in-patients-with-chronic-kidney-disease>
9. Шилов ЕМ. О работе президиума профильной комиссии. *Клиническая нефрология* 2020;12(3):4
- Shilov EM. On the work of the presidium of the profile commission. *Clinical Nephrology* 2020;12(3):4
10. Котенко ОН, Виноградов ВЕ, Дорофеева ЕГ и др. Организация амбулаторной помощи пациентам после трансплантации органов в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в городе Москве. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020;22(S):174-175
- Kotenko ON, Vinogradov VE, Dorofeeva EG et al. Organization of outpatient care for patients after organ transplantation during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 in Moscow. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2020;22(S):174-175
11. Sharma V, Shaw A, Lowe M et al. The impact of the COVID-19 pandemic on renal transplantation in the UK. *Clin Med (Lond)* 2020;20(4):e82-e86. doi:10.7861/clinmed.2020-0183
12. World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in member states: report on the second global survey on eHealth 2009 (global observatory for eHealth series, Volume 2). *Healthc Inform Res* 2012;18(2):153-155. https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
13. Smith AC, Thomas E, Snoswell CL et al. Telehealth for global emergencies: implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Telemed Telecare* 2020;26:309-313
14. Официальная информация о коронавирусе в России. Документы Министерства здравоохранения РФ. <https://стопкоронавирус.рф/info/ofdoc/who/>
- Official information about the coronavirus in Russia. Documents of the RF Ministry of Health. <https://стопкоронавирус.рф/info/ofdoc/who/> (In Russ.)
15. Ishani A, Christopher J, Palmer D et al. Telehealth by an interprofessional team in patients with ckd: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):41-49
16. Crowley ST, Belcher J, Choudhury D et al. Targeting access to kidney care via telehealth: the VA experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(1):22-30. doi:10.1053/j.ackd.2016.11.005
17. Venuthurupalli SK, Rolfe A, Fanning J et al. Chronic Kidney Disease, Queensland (CKD.QLD) registry: management of ckd with telenephrology. *Kidney Int Reports* 2018;3(6):1336-1343. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.013
18. Tan J, Mehrotra A, Nadkarni GN et al. Telenephrology: providing healthcare to remotely located patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2018;47(3):200-207
19. Ladino MA, Wiley J, Schulman IH et al. Tele-nephrology: a feasible way to improve access to care for patients with kidney disease who reside in underserved areas. *Telemed J E Health* 2016;22(8):650-654
20. Преддиализное наблюдение. Хроническая болезнь почек. [https://nephroliga.ru/upload/iblock/2f3/CKF_11_Predialysis_neues%20CD%20\(Russian_FINAL\).pdf](https://nephroliga.ru/upload/iblock/2f3/CKF_11_Predialysis_neues%20CD%20(Russian_FINAL).pdf)
- Predialysis observation. Chronic kidney disease. [https://nephroliga.ru/upload/iblock/2f3/CKF_11_Predialysis_neues%20CD%20\(Russian_FINAL\).pdf](https://nephroliga.ru/upload/iblock/2f3/CKF_11_Predialysis_neues%20CD%20(Russian_FINAL).pdf) (In Russ.)
21. Malkina A, Tuot DS. Role of telehealth in renal replacement therapy education. *Semin Dial* 2018;31(2):129-134
22. Yates M, Watts RA, Bajema MJ et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594
23. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95(2):268-280
24. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95(2):281-295
25. ERA-EDTA Information for Nephrologists and other professionals on prevention and treatment of COVID-19 infections in kidney patients 2019. Patients with CKD using immunosuppressive therapy. <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/>
26. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). http://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/10/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v.9.pdf
- Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020). http://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/10/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v.9.pdf (In Russ.)

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. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, ведущий кафедрой. Тел.: +7(495)684-54-53; e-mail: vatazin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8497-0693

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, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ведущий кафедрой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук. Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, профессор кафедры, нефрологическое отделение, ведущий. Тел.: +78632014423, E-mail: batyushin-m@rambler.ru ORCID: 0000-0002-2733-4524

Проф. Бокова Ирина Николаевна, д-р мед. наук 119991, Россия, Москва, улица Трубетская, дом 8, строение 2, Первый Московский Государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, профессор. Тел.: (499) 2484166; E-mail: irbo.mma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8007-5680

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук, доцент. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический

институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). Хирургическое отделение трансплантации почки. Тел.: 8-916-705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5405-7887

Антонова Елизавета Викторовна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, поликлиника с клинико-диагностическим центром, врач-нефролог. Тел.: +7(812)429-03-31; e-mail: aeizvic@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7391-0070

Бутримова Светлана Шерафединовна
173008, Россия, г. Великий Новгород, ул. Павла Левитта, д. 14. Новгородская областная клиническая больница, заместитель главного врача по медицинской части. Тел.: +7(921)842-70-02, +7(921)842-70-03; e-mail: nokb@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0539-3619

Буш Марина Викторовна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника НИИ нефрологии, заведующая отделением нефрологии №1. Тел.: +7(812)338-69-23; e-mail: 3no@list.ru. ORCID: 0000-0002-6152-6757

Жукова Лариса Геннадьевна
180007, Россия, г. Псков, ул. Малясова, д. 2. Псковская областная клиническая больница, отделение нефрологии и гемодиализа, заведующая отделением. Тел.: +7(921)218-38-28; e-mail: larisa_zhukova.2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7664-8837

Политов Дмитрий Викторович
1834047, Россия, г. Мурманск, ул. Академика Павлова, д. 6. Мурманская областная клиническая больница имени П.А. Баяндина, отделение нефрологии, заведующий отделением. Тел.: +7(8152)285-223; e-mail: info@mokb51.ru. ORCID: 0000-0001-6841-0151

Степанов Валентин Николаевич
160013, Россия, г. Вологда, ул. Лечебная, д. 17. Центр гемодиализа «Бодрость», заведующий отделением гемодиализа. Тел.: +7(8172)209-004, 209001; e-mail: cgdobdorst@nephroline.ru. ORCID: 0000-0001-6225-643X

Ткаченко Елена Владиславовна
194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45, к. 2, литер А. Ленинградская областная клиническая больница, отделение нефрология, заведующая отделением. Тел.: +7(812)670-18-88; e-mail: admin@oblmed.spb.ru. ORCID: 0000-0001-5891-0531

Шумилина Антонина Анатольевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника НИИ нефрологии, заведующая отделением нефрологии №2. Тел.: +7(812)338-69-22; e-mail: 2nefrologiya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0647-4891

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 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: dobronravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Prof. Andrey V. Vatazin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Head. Phone: +7(495)684-54-53; e-mail: vatazin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8497-0693

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; Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic,

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

Prof. Michail M. Batiushin, MD, PhD., DMedSci
Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevsky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #2, professor, Nephrology clinic, head of clinic. Phone: +78632014423, E-mail: batjushin-m@rambler.ru ORCID: 0000-0002-2733-4524

Prof. Irina N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str.8, build. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of internal, occupational diseases and rheumatology, Phone: (499) 2484166; E-mail: irbo.mma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8007-5680

Alexey B. Zulkarnaev, MD, PhD, DMedSci, Associate Professor.
Affiliations: 129110, Moscow, 61/2-6, Shchepkina str. Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"). Surgical Department of kidney transplantation. Phone: 8-916-705-98-99. E-mail: 7059899@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5405-7887

Elizaveta V. Antonova
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8. Pavlov University, Polyclinic with a Clinical Diagnostic Center, nephrologist. Phone: +7(812)429-03-31; e-mail: aeizvic@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7391-0070

Svetlana Sh. Butrimova
Affiliations: 173008, Russian Federation, Veliky Novgorod, Pavla Levitta st., 14. Novgorod Regional Clinical Hospital, Deputy Chief Physician at the Medical Unit. Phone: +7(921)842-70-02, +7(921)842-70-03; e-mail: nokb@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0539-3619

Marina V. Bush
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Clinic of the Research Institute of Nephrology, Head of the Department of Nephrology No. 1. Phone: +7(812)338-69-23; e-mail: 3no@list.ru. ORCID: 0000-0002-6152-6757

Larisa G. Zhukova
Affiliations: 180007, Russian Federation, Pskov, Malyasova st., 2. Pskov Regional Clinical Hospital, Department of Nephrology and Hemodialysis, Head of Department. Phone: +7(921)218-38-28; e-mail: larisa_zhukova.2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7664-8837

Dmitry V. Politov
Affiliations: 1834047, Russian Federation, Murmansk, Akademika Pavlova st., 6. Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandina, Department of Nephrology, Head of Department. Phone: +7(8152)285-223; e-mail: info@mokb51.ru. ORCID: 0000-0001-6841-0151

Valentin N. Stepanov
Affiliations: 160013, Russian Federation, Vologda, Lechebnaya st., 17. Hemodialysis Center "Bodrost", Head of the hemodialysis department. Phone: +7(8172)209-004, 209001; e-mail: cgdobdorst@nephroline.ru. ORCID: 0000-0001-6225-643X

Elena V. Tkachenko
Affiliations: 194291, Russian Federation, Saint Petersburg, Lunacharsko Ave., 45, k.2, liter A. Leningrad Regional Clinical Hospital, Department of Nephrology, Head of Department. Phone: +7(812)670-18-88; e-mail: admin@oblmed.spb.ru. ORCID: 0000-0001-5891-0531

Antonina A. Shumilina
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Clinic of the Research Institute of Nephrology, Head of the Department of Nephrology No. 2. Phone: +7(812)338-69-22; e-mail: 2nefrologiya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0647-4891

Поступила в редакцию: 04.12.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 04.12.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, О.И. Шверова, А.И. Титиевская, 2021
УДК 616.379-008.64+616.61]-08.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30

А.Э. Багрий^{1}, М.В. Хоменко², О.И. Шверова¹, А.И. Титиевская¹*

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ (обзор литературы)

¹Кафедра внутренних болезней №2 Государственной образовательной организации Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им.М. Горького», г. Донецк, Донецкая Народная Республика (Украина); ²кафедра терапии им. проф. А.И. Дядька факультета интернатуры и последилового образования Государственной образовательной организации Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Донецкая Народная Республика (Украина)

РЕФЕРАТ

Диабетическая нефропатия (ДНП) развивается у 30–40% больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа. Это ведущая причина терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в мире. Доля людей с ДНП в структуре пациентов, получающих лечение заместительной почечной терапии, достигает 40%. ДНП ассоциируется со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. За последние 5 лет произошли существенные изменения в подходах к лечению лиц с ДНП (включая рено- и кардиопротекцию). Они касаются, прежде всего, появления новых антигипергликемических препаратов, которые в серьезных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показали положительное влияние на прогноз при диабете в целом и ДНП в частности. Изменения во взглядах на тактику лечения ДНП уже зафиксированы в ряде серьезных международных и отечественных нормативных документов, обсуждение основных положений которых явилось целью настоящего обзора литературы. Обзор посвящен основным терапевтическим подходам при диабетической нефропатии в соответствии с текущими отечественными и международными рекомендациями с акцентом на результаты рандомизированных контролируемых исследований по применению блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и различных классов антитромботических, гиполипидемических, гипогликемических средств.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, медикаментозное лечение

A.E. Bagriy^{1}, M.V. Khomenko², O.I. Shverova¹, E.R. Titievskaya¹*

THERAPY APPROACHES IN DIABETIC NEPHROPATHY (review of literature)

¹Department of Internal Medicine №2, State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M. Gorkiy», Donetsk People's Republic (Ukraine); ²Department of therapy named after professor A.I. Dyadyk, Post-graduate education Faculty, State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M. Gorkiy», Donetsk People's Republic (Ukraine)

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DNP) develops in 30–40% of patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (DM). It is the leading cause of the end-stage renal disease (ESRD) in the world. The proportion of people with DNP in the structure of patients receiving treatment with the replacement of renal function reaches 40%. DNP is associated with a significant worsening of the cardiovascular prognosis. Over the past 5 years, significant changes have taken place in the approaches to the treatment of persons with DNP (including both reno- and cardioprotection). They concern, first of all, the emergence of new antihyperglycemic drugs, which have shown in serious randomized controlled trials (RCTs) beneficial effects on prognosis in diabetes in general and in DNP, in particular. Changes in views on treatment tactics for DNP have already been recorded in a number of serious international and domestic regulatory documents, the discussion of the main positions of which was the purpose of this literature review. The review is devoted to main therapeutic approaches in diabetic nephropathy according to current home and international Guidelines with focusing on randomized controlling investigations results on using renin-angiotensin-aldosterone-system blockers and antithrombotic, hypolipidemic, hypoglycemic agents different classes.

Keywords: diabetic nephropathy, conservative management

Для цитирования: Багрий А.Э., Хоменко М.В., Шверова О.И., Титиевская А.И. Подходы к лечению диабетической нефропатии (обзор литературы). Нефрология 2021;25(1):18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-18-30

For citation: Bagriy A.E., Khomenko M.V., Shverova O.I., Titievskaya E.R. Therapy approaches in diabetic nephropathy (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):18-30. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-18-30

Контактная информация:

*Проф. Багрий А.Э. 283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», заведующий кафедрой внутренних болезней № 2. Тел. раб. (деканат факультета интернатуры и последилового образования) +38(062)344-40-78, моб.+38(071)317-31-98, +38(066)605-38-73 (Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0295-3724

Corresponding author:

*A.E. Bagriy. 283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, chief of the chair. Phone: +38 (062)3444078 (post-graduate education faculty); mob. +38(071)317-31-98, +38(066) 605-38-73(Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0295-3724

Диабетическая нефропатия (ДНП) развивается у 30–40% больных с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, она является ведущей причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) в мире: удельный вес лиц с ДНП в структуре больных, получающих лечение с замещением функции почек, достигает 40% [1–3]. ДНП ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [4, 5]. В течение последних 5 лет в подходах к лечению лиц с ДНП (включая как рено-, так и кардиопротекцию) произошли существенные изменения. Они касаются, в первую очередь, появления новых сахароснижающих препаратов, показавших в серьезных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) благоприятные эффекты на прогноз при СД в целом и при ДНП в частности [6]. Изменения взглядов на лечебную тактику при ДНП уже зафиксированы в ряде серьезных международных и отечественных регламентирующих документов [1, 7, 8], обсуждение основных позиций которых и явилось целью настоящего обзора литературы. В числе использованных источников важное место занимают недавно представленные Рекомендации по вопросам лечения больных с СД, имеющих поражения почек, от экспертов группы KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [9].

К числу основных компонентов лечебной стратегии у лиц с ДНП в настоящее время могут быть отнесены [1, 8–10]: 1) изменения образа жизни; 2) контроль артериального давления (АД); 3) блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); 4) лечение гиперлипидемии; 5) назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний; 6) контроль гликемии, включая (при СД 2-го типа) назначение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) и, возможно, агонистов рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1).

По мере ухудшения функции почек и развития более тяжелых стадий почечной недостаточности в лечении больных с ДНП все большее значение приобретают [9, 10] лечение анемии, нарушений фосфорно-кальциевого и водно-электролитного баланса, а в последующем – методы замещения функции почек – диализ и трансплантация почки (эти разделы в настоящем сообщении не рассматриваются).

Изменения образа жизни

Эти подходы объединяют диетические рекомендации, ограничение поваренной соли, дозированные физические нагрузки, контроль массы тела и отказ от курения. Каждый из них призна-

ется необходимым и очень важным звеном в цепи изменений образа жизни при ДНП [1, 4].

Рациональное, сбалансированное и здоровое питание рассматривается как «самый недорогой и естественный» подход к уменьшению клинических проявлений и темпа прогрессии СД в целом и ДНП в частности. Подчеркивается, что при реальном воплощении диетических рекомендаций степень снижения *гликозилированного гемоглобина* (HbA_{1c}) сходна с таковой, достигаемой при использовании лекарственных препаратов, либо даже превосходит ее; следование требованиям здорового питания может существенно уменьшить потребность в дорогостоящих медикаментозных средствах [10, 11].

В рационе больных с СД считают необходимым увеличение овощей и фруктов, пищевых волокон, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров, орехов; ограничиваются обработанные мясные продукты (колбасные изделия и др.), максимально ограничиваются рафинированные углеводы, сладкие напитки [8, 12]. **Поощряется употребление некрахмалистых овощей и фруктов** (зеленые яблоки, огурцы, белокочанная, краснокочанная и брюссельская капуста, укроп, лук, петрушка, салаты, щавель, шпинат, цуккини, болгарский перец, зеленые – в стручках – горох и фасоль) и **уменьшение доли – крахмалистых** (картофель, кукуруза, банан, свекла, морковь, сухие бобы гороха и фасоли, топинамбур, кабачок, патиссон, тыква, редис, редька, цветная капуста) [10, 13]. **Весомой рекомендацией для лиц с ДНП в додиализном периоде** (это касается и реципиентов почечных трансплантатов!) **является прием белка в количестве 0,8 г/кг** массы тела больного в день (такая же рекомендация предусмотрена экспертами Всемирной организации здравоохранения и для здоровых лиц) [9]. Использование при ДНП на додиализном этапе более высоких или низких уровней потребления белка считают нерациональным. Больным с ДНП, получающим лечение программным гемодиализом, рекомендуется потребление белка в количестве 1,0–1,2 г/кг массы тела в сутки. Эксперты приводят следующие приблизительные значения содержания белка в пищевых продуктах для расчета его потребления (в том числе, при самоконтроле рациона). Животные белки: 1) мясо, птица, рыба, морепродукты – в 28 г продукта – 6–8 г белка, в 1 яйце – 6–8 г белка; 2) молочные продукты, молоко – в 250 мл – 8–10 г белка, в 28 г сыра – 6–8 г белка. Растительные белки: 1) овощи, сухие бобы, орехи – в 100 г приготовленного блюда – 7–10 г белка; 2) цельнозерновые продукты, хлопья – в 100 г готового

блюда – 3–6 г белка; 3) крахмалистые овощи и хлеб – в 28 г продукта – 2–4 г белка [9, 13].

Ограничение в рационе поваренной соли (<5 г хлорида натрия в сутки) – необходимый компонент немедикаментозных рекомендаций для лиц с ДНП как с повышенными, так и с нормальными уровнями АД [10]. Поддержание указанных уровней потребления соли, как правило, достаточно хорошо переносится, не дает неблагоприятных биологических эффектов, способствует снижению АД, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, замедляет темп прогрессии ДНП, увеличивает органопротекторное действие блокаторов РААС, повышает эффективность диуретической терапии [8, 9]. Больным необходимо разъяснять, что при соблюдении указанных ограничений спустя 4–6 нед происходит снижение порога индивидуального вкусового восприятия соли, и в дальнейшем низкосолевой рацион становится вполне комфортным и привычным [13].

Регулярная дозированная физическая активность для лиц с ДНП, по мнению экспертов, должна, как и для общей популяции, составлять не менее 150 мин в неделю, при невыполнимости – всемерно поощряется расширение физической активности в соответствии с сердечно-сосудистыми и физическими возможностями больного [14]. Устранение гиподинамии дает благоприятные кардиометаболические, почечные и когнитивные эффекты, улучшает качество жизни, снижает сердечно-сосудистую и общую смертность [15]. Регулярная дозированная физическая активность повышает инсулиночувствительность, снижает уровни маркеров воспаления, улучшает эндотелиальную функцию, замедляет темп прогрессии почечных поражений, уменьшает склонность к депрессии [12, 16].

Снижение массы тела желательно рекомендовать больным с ДНП, имеющим ожирение, если уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у них ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (это может уменьшать потери белка с мочой, снижать АД, замедлять прогрессию почечного поражения) [17]. Специально стремиться к снижению массы тела при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² обычно считают нецелесообразным [9].

Отказ от курения рекомендуется всем лицам с ДНП [10]. Употребление табака – одна из ведущих причин смерти в мире; это и важный фактор риска развития / прогрессирования почечных поражений [12, 18]. Многообразные неблагоприятные эффекты сопряжены также с пассивным курением («second-hand smoking»); показано негативное влияние на легочный и сердечно-сосудистый риск и для е-сигарет [18].

Контроль артериального давления при ДНП

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как важнейший фактор риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) в целом и ДНП в частности [2, 19]. Больным с ДНП в дополнение к контролю АД при визитах к врачу рекомендуется регулярный самоконтроль АД, при необходимости – проведение его амбулаторного мониторинга. Снижение функции почек ассоциировано с увеличением частоты развития резистентной АГ, маскированной АГ, а также с повышением уровней АД ночью [9]. У лиц с ДНП и АГ достижение и поддержание желательных (целевых) величин АД сопровождается снижением сердечно-сосудистого риска, а также уменьшением темпа прогрессии почечных поражений [8]. Назначение антигипертензивных лекарственных средств в дополнение к изменению образа жизни рекомендуется больным с ДНП, если уровень АД у них $\geq 140/90$ мм рт. ст. (у лиц в возрасте ≥ 80 лет – $\geq 160/90$ мм рт. ст.). Целевыми для них являются величины систолического АД в пределах 120–129 мм рт. ст., диастолического АД – 70–79 мм рт. ст. (для больных в возрасте ≥ 65 лет – систолического АД – 130–139 мм рт. ст.) [9, 19, 20]. Антигипертензивными препаратами первой линии у больных с ДНП должны быть ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или сартаны, к которым добавляют блокаторы кальциевых каналов и/или тиазидовые / тиазидоподобные диуретики [11]. В качестве дополнительных антигипертензивных средств по мере необходимости могут также использоваться [9, 19, 20]: 1) петлевые диуретики (в первую очередь, при СКФ < 30–45 мл/мин/1,73 м²); 2) β -адреноблокаторы (особенно у постинфарктных, у лиц с хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, а также у молодых женщин, планирующих беременность); 3) препараты центрального действия (например моксонидин); 4) α -адреноблокаторы (например доксазозин); 5) спиронолактон (особенно при резистентной АГ, если СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²); 6) возможно – нитраты (у пожилых в сочетании с ИБС). В процессе лечения рекомендуется регулярный контроль протеинурии, уровней электролитов и креатинина сыворотки крови, подсчет СКФ.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ДНП

Роль РААС в прогрессировании ДНП. Активации каскада РААС отводят ключевое место во многофакторном патогенезе почечных поражений, ассоциированных с СД (особенно тех из них, которые характеризуются развитием альбуминурии) [8]. Системные и локальные эффекты ренина, ан-

гиотензина II и альдостерона реализуются в развитии таких важных в становлении и прогрессировании ДНП процессов, как нарушение ауторегуляции интрагломерулярного давления с его повышением и формированием гломерулярной гиперфилтрации, пролиферация и гипертрофия мезангиальных клеток, дефекты структуры и функции подоцитов, повышение оксидативного стресса, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз, задержка натрия и воды, усиление инсулинорезистентности [3]. В комплексе с известными многообразными неблагоприятными эффектами на сердечно-сосудистую систему (гипертрофия и фиброз миокарда, эндотелиальная дисфункция, ускорение атерогенеза, провоспалительные и протромботические эффекты и др.) гиперактивность РААС во многом определяет развитие микро- и макрососудистых осложнений СД. Важным аргументом в пользу фундаментальной роли РААС при СД является тот факт, что блокирование ее активности во многих крупных РКИ демонстрировало благоприятные эффекты на общую смертность, почечный и сердечно-сосудистый прогноз при СД [9].

Переносимость. Основными классами среди блокаторов РААС, применяемых при ДНП, являются ингибиторы АПФ и сартаны, эти препараты обычно хорошо переносятся [11]. Наиболее распространенным и известным побочным эффектом ингибиторов АПФ является кашель, частота которого достигает 10%; в клинической практике при развитии кашля считают целесообразным замену ингибитора АПФ на сартан, этот подход достаточно эффективен, но в РКИ не изучался [9]. Серьезным, но нечастым побочным эффектом является ангионевротический отек, частота его развития может достигать 0,30% для ингибиторов АПФ, 0,11% – для сартанов и 0,07% – для плацебо. Другие их побочные эффекты включают повышение уровней креатинина и калия крови, для которых показана отчетливая дозо-зависимость. Эти классы препаратов противопоказаны при беременности [12].

Общие принципы применения блокаторов РААС при ДНП. Представленные ниже подходы к назначению блокаторов РААС касаются больных ДНП с любым типом СД, а также реципиентов почечных трансплантатов, но не лиц с ДНП, получающих диализное лечение [14]. Ренопротекторная эффективность ингибиторов АПФ и сартанов сравнима. Доказанная способность этих препаратов замедлять прогрессирование ДНП, снижать риск развития ТСПН и улучшать сердечно-сосудистый прогноз (РКИ IRMA-2, INNOVATION, IDNT, RENAAL), а также удовлетворительная переносимость и широ-

кая доступность делают их обязательным компонентом лечебной тактики у подобных больных [8].

1. Ингибиторы АПФ или сартаны с целью замедления прогрессии почечного поражения и улучшения почечного и сердечно-сосудистого прогноза должны быть назначены лицам с СД, имеющим АГ и микроальбуминурию (МАУ) / протеинурию. Их следует титровать с повышением до максимально разрешенной переносимой дозы.

2. Ингибиторы АПФ или сартаны также целесообразно применять у лиц с СД при наличии МАУ / протеинурии, даже если уровни АД у них не повышены.

3. В течение 2–4 нед после начала приема либо повышения дозы ингибитора АПФ или сартана необходимо особенно тщательный контроль уровней АД, калия и креатинина сыворотки крови.

4. Если в течение этого времени содержание креатинина не повысилось более чем на 30% по сравнению с исходным, использование ингибиторов АПФ или сартанов можно продолжать.

5. Женщинам детородного возраста, принимающим любые из блокаторов РААС, рекомендуется эффективная контрацепция. Прием этих препаратов необходимо прервать у женщин, планирующих беременность, а также при наступлении беременности на фоне их использования.

6. При развитии гиперкалиемии на фоне приема ингибиторов АПФ или сартанов при возможности на начальном этапе желательно не отменять эти препараты и не снижать их дозу, но использовать другие меры для уменьшения уровней калия сыворотки крови [14]: а) ограничение богатых калием пищевых продуктов, включая бананы, дыню, арбуз, апельсины, киви, гранаты, сухофрукты, овощные соки, картофель, томаты, бобы, орехи, арахис, молочные продукты, шоколад, мороженое; б) отказ от употребления калий-содержащих заменителей поваренной соли, калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств, а также фитопрепаратов; в) меры по устранению запоров, в том числе нормализацию приема жидкости и физических нагрузок; г) назначение диуретиков, не относящихся к калийсберегающим, для увеличения выведения калия; д) возможно – пероральное применение бикарбоната натрия (рассматривается как достаточно эффективный подход для устранения гиперкалиемии у лиц с ХБП и метаболическим ацидозом), для контроля гиперволеми – обычно в сочетании с диуретиками.

7. При развитии выраженной гипотензии с клиническими проявлениями, а также гиперкалиемии, не контролируемой использованием иных

подходов, рекомендуется уменьшение дозы или отмена ингибитора АПФ или сартана.

8. Не следует комбинировать ингибитор АПФ и сартан друг с другом. Их также не комбинировать с прямыми ингибиторами ренина.

9. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) эффективны в лечении резистентной АГ. Их применение (особенно в сочетании с ингибитором АПФ или сартаном) может повышать риск развития гиперкалиемии и снижения функции почек и требует особой осторожности. В настоящее время при ДНП проводится крупное РКИ с новым представителем АМР – финреноном – которое позволит улучшить понимание места препаратов этого класса у обсуждаемой категории больных.

Место гиполипидемических препаратов при ДНП

Дислипидемии при ДНП представлены широким спектром высокоатерогенных изменений [21, 22]: повышением уровней триглицеридов (ТГ), малых крупных частиц холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина С-III, липопротеина Lp(a), снижением ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Перечисленные липидные сдвиги ассоциированы с формированием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, провоспалительными и протромботическими эффектами, ускорением развития атеросклеротических сосудистых поражений [23]. Твердо установлена ключевая роль дислипидемий в повышении сердечно-сосудистого риска как в общей популяции, так и при ХБП, и при ДНП в частности [24]. Непосредственная роль липидных нарушений в прогрессировании нарушений почечных структур менее изучена, однако, имеются веские основания предполагать их неблагоприятное участие в развитии гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза при ДНП [25]. В РКИ (4D, AURORA, SHARP и др.) и их мета-анализах применение гиполипидемических препаратов (ГЛП) ассоциировалось с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у лиц с ХБП, в особенности при сохранной и умеренно сниженной функции почек, этот эффект был отчетливо ниже у лиц с ТСПН, в том числе у получающих диализное лечение [9, 24].

Переносимость. Среди ГЛП при ДНП главенствующую роль играют статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), в дополнение к ним могут использоваться эзетимиб (ингибитор всасывания холестерина в кишечнике), ингибиторы фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин/кинин 9-го типа (PCSK9) алирокумаб, эволюкумаб, реже – фибраты (фенофибрат). Все эти

классы лекарственных средств отличаются удовлетворительной переносимостью [26].

Среди возможных побочных эффектов статинов [21, 23, 27]: 1) повышение уровней аминотрансфераз (перед началом приема статина рекомендуется рутинный контроль аланинаминотрансферазы; если уровень аминотрансфераз ≥ 3 раз выше верхней границы нормы в 2 последовательных анализах, статины следует отменить или уменьшить дозу); 2) появление болей в мышцах, судорог, уплотнений, локальной или генерализованной мышечной слабости, что может потребовать отмены статина или снижения его дозы, контроля уровней креатинкиназы, а после устранения мышечных симптомов – возможного возобновления статина; 3) потенциальная вероятность развития СД (ухудшения контроля гликемии?), которая явно ниже благоприятных эффектов статинов на сердечно-сосудистый прогноз.

Применение эзетимиба может быть ассоциировано с: 1) повышением уровней аминотрансфераз; 2) взаимодействием с циклоспорином (существенно увеличивают концентрации друг друга в сыворотке крови) и варфарином (требует более частого контроля международного нормализующего отношения – МНО). При использовании ингибиторов PCSK9 возможно развитие: 1) реакций гиперчувствительности (в том числе тяжелых, например гиперчувствительного васкулита); 2) гастроэнтерита; 3) назофарингита. Среди требующих осторожности особенностей применения фибратов: 1) потенциальное взаимодействие с варфарином, требующее более частого контроля МНО; 2) возможность повышения аминотрансфераз; 3) нежелательность применения при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [22, 28].

Общие принципы использования ГЛП при ДНП и СД обоих типов [22, 24, 25, 27, 29]

1. Больным с ДНП рекомендуется оценка липидного профиля (общий ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП, а также ТГ).

2. Сердечно-сосудистый риск при ДНП всегда оценивается как очень высокий.

3. У лиц с ДНП, не получающих диализного лечения, в том числе у реципиентов почечных трансплантатов:

- для снижения сердечно-сосудистого риска в добавление к изменениям образа жизни рекомендуется назначение ГЛП;

- при использовании ГЛП целесообразно стремиться к достижению **целевых уровней ХС ЛПНП**, которыми считают [29]: 1) в целом – $< 1,8$ ммоль/л или снижение на 50%, если исходный уровень составлял 1,8–3,5 ммоль/л; 2) при хорошей переносимости используемого препара-

та – $< 1,4$ ммоль/л; 3) если в течение последних 2 лет применения ГЛП имели место ≥ 2 случаев сердечно-сосудистых осложнений – $< 1,0$ ммоль/л;

- **обычно рекомендуется прием статина предпочтительно в высокой или максимальной переносимой дозировке**, а при наличии факторов, ограничивающих ее применение (например возраст > 75 лет), – в умеренной дозе [13];

- у лиц с тПН дозировка аторвастатина коррекции не требует, а максимальные дозы розувастатина и симвастатина составляют 10 мг/сут; реципиентам почечных трансплантатов, получающим циклоспорин, не рекомендуется прием аторвастатина и симвастатина, а доза розувастатина должна составлять ≤ 5 мг/сут;

- если несмотря на применение статина не удается достичь уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, к статину рекомендуется добавить эзетимиб; если и эта комбинация не позволяет достичь ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, то в качестве дополнительной меры можно использовать ингибитор PCSK9;

- у лиц с выраженной гипертриглицеридемией (если ТГ $\geq 5,6$ ммоль/л и особенно $\geq 11,3$ ммоль/л) рекомендуются настойчивый поиск и устранение ее причин, назначение статинов, а при персистировании / нарастании – применение ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот или фибрата (фенофибрата).

4. У больных с ДНП, получающих диализное лечение, ГЛП, как новое назначение (без специальных сердечно-сосудистых показаний, например, наличия острого коронарного синдрома), использовать не следует, однако, если они уже получали это лечение на момент начала диализа, его рекомендуется продолжать.

Антитромбоцитарные препараты при ДНП

Присущий лицам с ДНП очень высокий сердечно-сосудистый риск диктует для многих из них необходимость применения с профилактической целью АСК в дозе 75–100 мг/сут [12, 25]. Это в особенности касается тех, кто уже имеет / имел атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения, а именно: 1) инфаркт миокарда / острый коронарный синдром (ОКС); 2) перенесенные процедуры коронарной или иной реваскуляризации; 3) транзиторную ишемическую атаку; 4) ишемический инсульт; 5) атеросклеротическое поражение периферических артерий; 6) документированные атеросклеротические поражения коронарных и почечных артерий, аневризмы аорты, бляшки в сонных артериях, создающие стенозирование $\geq 50\%$ просвета сосуда [8]. Для лиц с ХБП при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² в *post hoc* анализе РКИ НОТ были продемонстрированы отчетливые благоприятные эф-

фекты длительного применения АСК в указанных дозах на сердечно-сосудистый прогноз [25]. В качестве альтернативы АСК при его непереносимости может быть использован клопидогрель, однако его эффективность у лиц со сниженной функцией почек может быть меньше, чем при сохранной их функции. Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, клопидогрель), рекомендуется для больных, перенесших плановое коронарное стентирование (длительностью обычно не менее 6 мес), а также для лиц после ОКС (обычно до 12 мес) [29]. При применении антитромбоцитарных препаратов у больных с ДНП необходимо регулярно оценивать уровень риска кровотечений, принимая во внимание, что он увеличивается по мере снижения функции почек [25].

Контроль гликемии и ее целевые уровни при ДНП

Роль определения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Оценку этого показателя эксперты KDIGO считают ведущим подходом к контролю гликемии у лиц с ДНП (с СД 1-го и 2-го типов всех возрастных групп, включая лиц, получающих диализное лечение, и реципиентов почечных трансплантатов) [9]. В серьезных РКИ было показано, что достижение и поддержание этого показателя в пределах целевых значений существенно уменьшает риск развития и темп прогрессирования микрососудистых (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и, вероятно, также макрососудистых (кардиоваскулярных) осложнений диабета [8]. При ДНП продемонстрированы удовлетворительные корреляции уровней HbA_{1c} с концентрациями глюкозы в крови натощак (в особенности при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) [9].

Обычная кратность оценки HbA_{1c} должна составлять 2 раза в год, а при отсутствии достижения его целевых значений или изменении сахароснижающей терапии она может достигать 4 раз в год [7].

Снижение точности оценки HbA_{1c} при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². На величину HbA_{1c}, наряду с уровнем гликемии, влияют и другие факторы, которые могут затруднять интерпретацию результатов при значительно сниженной функции почек (повышенный оксидативный стресс, метаболический ацидоз, хроническое воспаление) [8]. Увеличению значений HbA_{1c} может способствовать взаимодействие гемоглобина с цианатом, являющимся продуктом метаболизма мочевины *in vivo*. Понижать уровни HbA_{1c} при уремии могут анемия, гемотрансфузии, использование эритропоэз-стимулирующих средств и препаратов железа. Эти причины обуславливают

меньшую степень корреляции HbA_{1c} у лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² с уровнями гликемии, особенно на этапе диализного лечения. Однако ввиду отсутствия лучших альтернатив оценка HbA_{1c} считается важной для контроля гликемического статуса даже и у этой категории больных [9].

В качестве альтернативы оценке HbA_{1c} могут использоваться ежедневный самоконтроль гликемии или непрерывное мониторирование гликемии (НМГ). Применение этих методов в особенности целесообразно у лиц, получающих такие сахароснижающие препараты, прием которых ассоциирован с высоким риском развития гипогликемии. Быстрое развитие и совершенствование технологий НМГ делает для практикующих врачей необходимым своевременное знакомство с этими быстро обновляющимися методами контроля гликемии [7, 9].

Больным с ДНП выбор целевого уровня HbA_{1c} должен осуществляться на индивидуальной основе в пределах от $< 6,5$ до $< 8,0\%$ [9]. Для лиц на диализе оптимальные уровни HbA_{1c} пока не установлены. Относительно более низкие целевые уровни HbA_{1c} ($< 6,5$ или $< 7,0\%$) предпочтительны для больных, у которых: 1) функция почек сохранена или умеренно снижена (ХБП стадий 1–3а); 2) микро- и макрососудистые осложнения СД отсутствуют или имеют небольшую выраженность; 3) возраст более молодой, а ожидаемая продолжительность жизни достаточно большая; 4) риск эпизодов гипогликемии относительно невысокий (есть возможность ежедневного контроля гликемии или НМГ, а также выбора сахароснижающих препаратов с низким потенциалом развития гипогликемии). Напротив, более высокие целевые значения HbA_{1c} ($< 7,5$ или $< 8,0\%$) могут быть приемлемы для тех больных, которые имеют характеристики, противоположные указанным выше. Более благоприятное влияние на прогноз достигается при поддержании HbA_{1c} на более низких из приведенных его целевых уровней (если есть возможность избежать повышения риска гипогликемии). Положительное влияние относительно низких величин HbA_{1c} на прогноз сказывается не сразу: по результатам РКИ, для реализации этого эффекта при СД 1-го типа требуется 2–3 года, а при СД 2-го типа – 4–5 лет [9].

Место метформина в лечении больных с ДНП

Для лиц с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² метформин является сахароснижающим препаратом первой линии [8, 9]. Столь однозначная позиция экспертов обусловлена высокой эффективностью препарата в снижении HbA_{1c} , его способностью предотвращать по-

вышение массы тела, хорошим профилем безопасности, доступностью, наличием установленного благоприятного влияния на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ UKPDS, SPREAD-DIMCAD) и достаточно высокой осведомленностью врачей широкой практики о подходах к его назначению [7]. Собственно ренопротекторные свойства у метформина в РКИ установлены не были. Неблагоприятного эффекта на функцию почечного трансплантата препарат не дает. Обычно монотерапия метформином приводит к уменьшению величины HbA_{1c} , примерно, на 1,5% [8].

Метформин обычно хорошо переносится, однако, примерно, у 25% больных при использовании короткодействующих форм препарата развиваются побочные желудочно-кишечные эффекты, что в 5–10% случаев приводит к его отмене. Формы с замедленным высвобождением могут лучше переноситься, ввиду чего при развитии таких побочных эффектов на фоне приема короткодействующего метформина может быть оправдана его замена на пролонгированный [9].

Метформин не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде с мочой; период полувыведения составляет около 5 ч. Для лиц с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² существуют опасения увеличения риска развития лактат-ацидоза при приеме метформина, ввиду чего при таком состоянии функции почек его прием считают противопоказанным [8]. Больным, получающим метформин, необходим **регулярный контроль уровней креатинина сыворотки крови с подсчетом СКФ**, его кратность должна быть не реже: 1) 1 раза в год – при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²; 2) 1 раза в 6 мес – при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²; 3) 1 раза в 3 мес – при СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м². Снижения дозы препарата обычно не требуется при СКФ > 45 мл/мин/1,73 м², однако при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и наличии факторов риска почечной гипоперфузии или гипоксемии его дозировку следует снизить в 2 раза. При СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² доза метформина должна составлять не более 1000 мг в сутки [9].

Ввиду того, что метформин замедляет всасывание витамина В₁₂ в кишечнике и формирует условия для постепенного развития его дефицита, **контроль уровня этого витамина в крови рекомендуется при длительности приема метформина > 4 лет.** Эту меру считают особенно целесообразной для лиц с факторами риска дефицита витамина В₁₂ (с синдромом мальабсорбции, вегетарианцев) [9].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 типа (иНГЛТ-2)

Механизм действия иНГЛТ-2 и ренопротекция. Действие иНГЛТ-2 включает следующие эффекты [30, 31]: 1) сахароснижающий; 2) натрийуретический; 3) диуретический; 4) плеiotропные. В РКИ применение иНГЛТ приводило к умеренному снижению HbA_{1c} (на 0,3–0,6%), систолического и диастолического АД (на 3–4 и на 1–2 мм рт. ст.), массы тела (на 2–3 кг) [32, 33].

1. Сахароснижающее действие иНГЛТ-2 обусловлено их способностью уменьшать реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах нефрона и индуцировать развитие глюкозурии [34]. В основе эффекта – селективное ингибирование трансмембранного переносчика, обеспечивающего одновременное перемещение (ко-транспорт) молекул глюкозы и ионов натрия из тубулярного пространства через апикальную мембрану внутрь эпителиальных клеток S1-сегмента канальца. Эта мембранная структура обозначается как натрий-глюкозный ко-транспортёр (НГЛТ-2), она обеспечивает реабсорбцию до 90% всей глюкозы, возвращаемой в кровь из первичной мочи. Применение иНГЛТ в условиях нормогликемии приводит к экскреции до 50–80 г глюкозы в день, а при гипергликемии и гиперфильтрации у лиц с СД глюкозурия может превышать 100 г/сут [37]. Степень выраженности сахароснижающего действия этих препаратов уменьшается параллельно снижению гликемии, что обеспечивает низкий риск развития гипогликемии. Она также уменьшается по мере ухудшения функции почек (так как уровень глюкозурии определяется количеством интактных нефронов). Связанные с применением иНГЛТ органопротекторные эффекты от степени выраженности их сахароснижающего действия не зависят [32, 33].

2. Натрийуретический эффект и благоприятное действие на гломерулярную гемодинамику. Параллельно уменьшению реабсорбции глюкозы при применении иНГЛТ-2 снижается реабсорбция ионов натрия, усиливается натрийурез. Это, с одной стороны, способствует умеренному снижению АД, а с другой – активирует механизм тубуло-гломерулярной обратной связи, приводит к уменьшению интрагломерулярного давления и устранению гиперфильтрации [35]. Эти эффекты играют существенную роль в ренопротекторном действии иНГЛТ-2 [36]. Представленные благоприятные эффекты иНГЛТ-2 на гломерулярную гемодинамику синергичны соответствующему действию ингибиторов АПФ и сартанов; ввиду чего совместное применение иНГЛТ-2 с ингибиторами АПФ или с сартанами рассматривают как весьма желательное [37].

3. Диуретическое действие иНГЛТ-2 преиму-

щественно связывают с осмотическим диурезом вследствие возникающей глюкозурии, а также с натрийуретическим эффектом. Натрийуретическим и диуретическим действием иНГЛТ-2 объясняют их позитивное влияние на клинические проявления сердечной недостаточности, отмеченное в РКИ [33, 38, 39].

4. Плеiotропные эффекты. Среди этих благоприятных действий независимых от влияния на гликемию: 1) локальное ингибирование активности НГЛТ-2 в экстраренальных тканях (миокард, поджелудочная железа); 2) благоприятное влияние на натрий-водородные трансэпителиальные транспортеры (сосуды сердца, почки); 3) усиление реабсорбции кетоновых тел в проксимальных канальцах с улучшением локального обеспечения альтернативным источником энергии и улучшением функции митохондрий (почки); 4) потенциальные противовоспалительные, антиоксидантные и антифибротические свойства (почки, сердце) [35, 40].

Данные об улучшении почечного и сердечно-сосудистого прогноза при СД 2-го типа под влиянием иНГЛТ-2 представлены в целом ряде масштабных РКИ (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE, DAPA-HF – см. таблицу) и их мета-анализов [33, 39, 41, 42–44]. Наряду с отчетливым уменьшением сердечно-сосудистого риска (в особенности снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности), препараты этого класса демонстрировали отчетливые ренопротекторные эффекты. Под их влиянием (в том числе на фоне приема оптимальных доз ингибиторов АПФ или сартанов) наблюдалось достоверное уменьшение риска нарастания альбуминурии, удвоения креатинина сыворотки, снижения СКФ, возникновения ТСПН и смерти от почечных причин. Риск прогрессии ДНП снижался в среднем на 33% [33, 39]. Также на фоне приема этих препаратов отмечено уменьшение вероятности развития острого повреждения почек [9]. Положительное влияние иНГЛТ-2 на почечный прогноз отмечалось во всех подгруппах с различными исходными уровнями СКФ, включая лиц с СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² [33]. Выраженность ренопротекторного действия иНГЛТ-2 была наибольшей при исходно сохранной функции почек, а по мере снижения начальной СКФ она уменьшалась; для кардио- и вазопротекторного действия характер связи с исходным уровнем СКФ имел обратную направленность [33, 39].

Переносимость иНГЛТ-2. Среди побочных эффектов препаратов этого класса сообщается о повышении риска развития генитальных микотических инфекций у лиц обоего пола, что связы-

вают с индуцируемой при их приеме глюкозурией [31]. Снижению риска таких инфекций могут способствовать стандартные средства гигиены (ежедневный душ), а успешная курация большинства манифестных случаев достижима при использовании местных противогрибковых лекарственных средств [9]. Выбор иНГЛТ-2 в качестве сахароснижающего препарата может быть ограничен у пожилых женщин, склонных к рецидивирующим инфекциям мочеполовой системы. Применение иНГЛТ-2 может быть ассоциировано с повышением риска кетоацидоза. Хотя риск развития этого осложнения весьма невелик, однако для лиц, находящихся в состояниях, ассоциированных с повышением вероятности кетоацидоза

(инфекции, гипертермия, хирургические вмешательства, голодание), может требоваться временное прекращение приема иНГЛТ-2 [9]. Для канаглифлозина в нескольких РКИ также сообщалось о повышении риска переломов и ампутаций конечностей; в других РКИ с этим же препаратом, а также в РКИ с иными представителями иНГЛТ-2 эти данные подтверждения не нашли [8, 42, 44].

Принципы назначения иНГЛТ при СД 2-го типа и ДНП. Экспертами KDIGO класс иНГЛТ-2 признан приоритетным в лечении больных с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² наряду с метформином [9]. Ввиду недостаточной изученности, прием этих препаратов не рекомендован реципиентам почечных трансплантатов [7].

Таблица / Table

Некоторые данные крупных РКИ, оценивавших влияние иНГЛТ-2, арГПП-1 и иДПП-4 на течение СД 2-го типа [9]

Some data from large RCTs assessing the effect of inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists-1 and Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the course of type 2 diabetes [9]

Препарат	РКИ, количество больных	Почечные критерии включения	Оценка первичной к.т.		Оценка влияния на ДНП		Побочные эффекты
			Первичная к.т.	Влияние на первичную к.т.	Влияние на альбуминурию	Влияние на темп снижения СКФ*	
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2):							
Эмпаглифлозин	EMPA-REG, 7,020	СКФ≥30	ОССО	↓	↓↓	↓↓	Грибковые поражения гениталий, кетоацидоз
Канаглифлозин	CANVAS, 10,142 CREDENCE, 4,401	СКФ≥30 ACR>300, СКФ 30–90	ОССО Течение ДНП	↓ ↓↓	↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	
Дапаглифлозин	DECLARE, 17,160	СКФ ≥ 60	ОССО	?/↓↓	↓	↓↓	
Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1):							
Ликсизенатид	ELIXA, 6,068	СКФ≥30	ОССО	Незначимо	↓	Незначимо	Незначимые
Лираглутид	LEADER, 9,340	СКФ≥15	ОССО	↓	↓	Незначимо	Ж-К
Семаглутид	SUSTAIN-6, 3,297	СКФ≥30	ОССО	↓	↓	Нет данных	Ж-К
Эксенатид	EXCEL, 14,752	СКФ≥30	ОССО	Незначимо	Нет данных	Нет данных	Незначимые
Албиглутид	HARMONY,9,463	СКФ≥30	ОССО	↓	Нет данных	Нет данных	
Дулаглутид	REWIND, 9,901	СКФ≥15	ОССО	↓	↓	↓	Ж-К
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4):							
Саксаглиптин	SAVOR, 16,492	СКФ≥15	ОССО	Незначимо	↓	Незначимо	ХСН
Алоглиптин	EXAMINE, 5,380	СКФ≥15	ОССО	Незначимо	Нет данных	Нет данных	Незначимые
Ситаглиптин	TECOS, 14,671	СКФ≥30	ОССО	Незначимо	Нет данных	Нет данных	
Линаглиптин	CARMELINA,6979	СКФ≥15	Течение ДНП	Незначимо	↓	Незначимо	

Примечание. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4; к.т. – конечная точка; ДНП – диабетическая нефропатия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, мл/мин; ОССО – основные сердечно-сосудистые осложнения, в том числе инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин; * с оценкой темпа снижения СКФ и развития терминальной стадии почечной недостаточности; ↓ – достоверное снижение риска на $< 30\%$; ↓↓ – достоверное снижение риска на $> 30\%$; ACR – соотношение альбумин/креатинин мочи; Ж-К – желудочно-кишечные; ХСН – госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности.

Table 1. Some data of major randomized controlled investigations on evaluation of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2), glucagon-like peptide-1 receptors antagonists (GLP-1RAs) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4) on diabetes mellitus 2 type natural history [9].

Notes: RCI – randomized controlled investigation; e.p. – end point; DNP – diabetic nephropathy; GFR – glomerular filtration rate; SGLT2 – sodium glucose co-transporter 2 inhibitors; GLP-1RAs – glucagon-like peptide-1 receptors antagonists; DPP-4i – Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; MCVC – main cardiovascular complications, including myocardial infarction, insult and death from cardiovascular causes; ACR – urine albumin/creatinine ratio; * – with designation of glomerular filtration rate temp decreasing and end-stage renal disease development; ↓ – reliable risk decreasing less 30%; ↓↓ – reliable risk decreasing more 30%; GI – gastro-intestinal; CHF – heart failure hospitalizations.

1. **Применение комбинации иНГЛТ-2 и метформина считают желательным для многих больных с СД 2-го типа и ДНП при СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² независимо от возраста, пола и расы.** Если лица этой категории ранее сахароснижающей терапии не принимали, то на начальном этапе оправдано назначение метформина, к которому затем подключают иНГЛТ-2. Использование такой комбинации в невысоких дозах уже на ранней стадии сахароснижающего лечения рассматривают как выгодный и безопасный органопротекторный подход. Даже для тех больных, у которых целевые уровни HbA_{1c} уже были достигнуты на фоне монотерапии метформином, ряд исследователей высказываются в пользу дополнительного назначения иНГЛТ, мотивируя свою точку зрения соображениями органопротекции и низкого риска гипогликемии.

2. Если у лиц с СД 2-го типа и ДНП целевых уровней гликемии не удается достичь на фоне изменений образа жизни и применения комбинации метформина с иНГЛТ, а также если использование этих препаратов невозможно по различным причинам, то в режим лечения могут быть включены другие сахароснижающие лекарственные средства, среди которых предпочтительными считают арГПП-1, обладающие подтвержденным в РКИ кардио-, вазо- и, возможно, также ренопротекторным потенциалом (см. таблицу).

3. иНГЛТ-2 могут добавляться к другим сахароснижающим средствам у лиц, пока не достигших целевых значений гликемии, а также у тех, кому можно безопасно снизить HbA_{1c} до более низкого целевого значения. Больным, у которых достижение более низких целевых уровней HbA_{1c} может увеличить риск гипогликемии, для облегчения включения в схему лечения иНГЛТ-2 могут потребоваться снижение дозы или отмена альтернативного сахароснижающего средства (кроме метформина!).

4. Среди иНГЛТ-2 предпочтение рекомендуют отдавать препаратам с доказанными благоприятными почечными и сердечно-сосудистыми свойствами; при выборе дозы иНГЛТ-2 следует учитывать уровень СКФ. **Лекарственные средства этого класса не рекомендуют назначать больным с уровнем СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², а при выборе эмпаглифлозина порог СКФ еще выше – не < 45 мл/мин/1,73 м².**

5. Лицам с повышенным риском гиповолемии перед началом применения иНГЛТ-2 следует снизить дозы тиазидовых и петлевых диуретиков. Их нужно информировать о клинических проявлениях дегидратации и артериальной гипотензии;

а в начале лечения – тщательно контролировать жидкостный баланс и АД.

6. При использовании иНГЛТ-2 может развиваться обратимое снижение СКФ, не требующее прерывания приема препаратов этой группы. Степень обратимого снижения СКФ на фоне иНГЛТ-2 может достигать 30% от исходной величины. Даже если после начала применения иНГЛТ-2 отмечено уменьшение уровня СКФ до < 30 мл/мин/1,73 м², то их прием целесообразно продолжать, если это обратимое изменение СКФ не вызвало усиления уремических симптомов или других осложнений уремии. В РКИ CREDENCE прием иНГЛТ-2 в случае снижения СКФ до < 30 мл/мин/1,73 м² продолжался вплоть до начала диализного лечения [9].

Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1 (арГПП-1)

Механизм действия арГПП-1. Глюкагоно-подобный пептид-1 (ГПП-1) – гормон из семейства инкретинов – секретируется L-клетками слизистой оболочки толстой кишки в ответ на употребление углеводов и стимулирует глюкозозависимое высвобождение инсулина островковыми клетками поджелудочной железы [10]. ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, снижает центральное аппетит-стимулирующее действие, способствуя уменьшению массы тела [7]. Эти позитивные эффекты ГПП-1 при СД 2-го типа значительно снижены. Применение длительно действующих арГПП-1 ассоциировано с благоприятным влиянием на ряд факторов сердечно-сосудистого и почечного риска (гликемию, массу тела, АД), что лишь отчасти объясняет развитие у них органопротекторных эффектов; это позволяет предположить наличие и других (плейотропных) механизмов действия [8]. При сниженной функции почек по выраженности сахароснижающего действия и уменьшению массы тела арГПП-1 превосходят иНГЛТ-2 [7, 9].

Данные об органопротекторных эффектах арГПП-1 получены в ряде серьезных РКИ (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND, AWARD-7), а также в их мета-анализах (см. таблицу) [9, 45, 46]. Суммарно на фоне их применения в сравнении с плацебо у лиц с СД 2-го типа отмечено достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 12%, инсульта – на 16%, инфаркта миокарда – на 9%, общей смертности – на 12% и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности – на 9% [72]. Эти благоприятные эффекты у лиц с ДНП были, по меньшей мере, столь же выражены, как и у больных диабетом без поражения почек. Использование арГПП-1 ассоциировалось также с уменьшением уровней

альбуминурии; данные о замедлении темпа снижения СКФ пока получены лишь для дулаглутида в РКИ AWARD-7 (577 больных с умеренным / выраженным снижением функции почек) [9, 16, 46].

Переносимость арГПП-1. Большинство представителей этого класса применяются в виде подкожных инъекций (имеется лишь один арГПП-1, разрешенный для приема внутрь – семаглутид), что некоторые больные могут находить некомфортным. Наиболее частыми побочными эффектами являются желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея), они дозо-зависимы, их частота варьирует от препарата к препарату [9, 45]. Возможно развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения, а также умеренное увеличение частоты сердечных сокращений. арГПП-1 противопоказаны у лиц с опухолями С-клеток щитовидной железы (медуллярный рак в анамнезе, множественная эндокринная неоплазия 2А типа – МЭН 2А) и у больных, переносивших острый панкреатит [7].

Принципы назначения арГПП-1 касаются больных с СД 2-го типа и ДНП при сохранной и сниженной функции почек, включая реципиентов почечных трансплантатов [9]. У диализных больных, ввиду недостаточных данных о безопасности, при их применении нужна особая осторожность [7, 45].

1. Лицам с СД 2-го типа и ДНП, у которых несмотря на применение метформина и иНГЛТ-2 не удастся достичь избранных целей гликемии, а также у тех, кто не может использовать эти препараты (например при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), рекомендуется назначение арГПП-1. Их приоритетность перед другими сахароснижающими средствами – ингибиторами дипептидил пептидазы-4 (иДПП-4), препаратами сульфонилмочевины, акарбозы, инсулина, тиазолидиндионами – при ДНП обосновывают благоприятными эффектами арГПП-1 на сердечно-сосудистый прогноз и альбуминурию. Так, иДПП-4 снижают уровни HbA_{1c} и ассоциированы с низким риском гипогликемии, однако в РКИ они отчетливых благоприятных сердечно-сосудистых и почечных эффектов не показали. Выбор арГПП-1 особенно оправдан у лиц, имеющих атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения. Назначение любых сахароснижающих средств требует учета предпочтений больных, сопутствующих состояний, стоимости, уровня СКФ.

2. При выборе арГПП-1 эксперты KDIGO рекомендуют отдавать предпочтение препаратам с доказанным в РКИ органопротекторным потен-

циалом, называя в их числе лираглутид, инъекционный семаглутид и дулаглутид.

3. Для уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов арГПП-1 их дозы в начале применения должны быть низкими с последующим повышением путем медленного титрования. Стандартные дозы для лираглутида – 1,2 и 1,8 мг 1 раз в сут; для семаглутида (инъекционного) – 0,5 и 1,0 мг 1 раз в неделю; для дулаглутида – 0,75 и 1,5 мг 1 раз в неделю. Дозировки этих препаратов не требуют коррекции при снижении функции почек. Для лираглутида и семаглутида имеется указание на ограниченность данных по применению при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²; дулаглутид противопоказан при СКФ ≤ 15 мл/мин/1,73 м².

4. **Не следует использовать арГПП-1 в комбинации с иДПП-4!** Это связано с тем, что иДПП-4 уменьшают выведение арГПП-1. Наличие у арГПП-1 доказанного кардиопротекторного потенциала может для лиц, уже получающих иДПП-4, мотивировать рассмотрение вопроса их замены на арГПП-1.

5. Изолированное применение арГПП-1 ассоциировано с низким риском развития гипогликемии (в том числе у лиц на диализе), однако, этот риск может возрастать при их совместном использовании с другими сахароснижающими средствами, особенно с препаратами сульфонилмочевины и инсулина. Ввиду этого при назначении арГПП-1 лицам, уже получающим препараты сульфонилмочевины и/или инсулина, могут потребоваться снижение их дозы или отмена.

Завершая настоящее обсуждение, подчеркнем мультидисциплинарный характер проблемы ДНП и необходимость участия в выработке лечебной тактики специалистов различного профиля (нефролога, эндокринолога, кардиолога, диетолога и др.). Для улучшения лечебных подходов крайне важна своевременная информированность практикующих врачей о результатах современных исследований и об основных принципах действующих отечественных и мировых рекомендаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. *Сах диаб* 2020;23(S2):36-41. doi: 10.14341/DM23S2
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Sah diab* 2020;23(S2):4-102. (In Russ.)
2. Томили娜 Н.А. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. ГЭОТАР-Медиа, М., 2017; 136 с.
Tomilina NA. Chronic kidney disease. Selected chapters of nephrology. GEOTAR-Media, M., 2017; 136 p. (In Russ.)
3. Gomez LA, Lei Y, Devarapu SK, Anders H-J. The diabetes

pandemic suggests unmet needs for «CKD with diabetes» in addition to «diabetic nephropathy»— implications for pre-clinical research and drug testing. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1292-1304. doi: 10.1093/ndt/gfx219

4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1):67-77

Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint Petersburg)* 2015;19(1):67-77. (In Russ.)

5. Pugliese G, Penno G, Natali A et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function». *J Nephrol* 2020;33(1):9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x

6. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116

7. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(S1):S135-S151. doi: 10.2337/dc20-S004

8. Cosentino FGPJ, Aboyans V, Bailey C.J. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz108

9. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int* 2020; (In Press) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.024>

10. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. М., 2014; 1-39

Shestakova MV, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IYa et al. *Federal clinical guidelines for the diagnosis, screening, prevention and treatment of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus*. М., 2014; 1-39. (In Russ.)

11. Ruiz-Ortega M, Rodrigues-Diez RR, Lavozy C, Rayego-Mateos S. Special Issue «Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment». *J Clin Med* 2020;9(3):813. doi: 10.3390/jcm9030813

12. Добронравов ВА, Шестакова МВ. *Нефрология. Национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 337-349

Dobronravov VA, Shestakova MV. *Nephrology. National guide*. GEOTAR-Media, М., 2016; 337-349. (In Russ.)

13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678

14. Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019;42: 731-754. doi: 10.2337/dci19-0014

15. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1259-1268. doi: 10.1681/ASN.2016030378

16. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:152-168. doi: 10.1038/nrneph.2016.187

17. Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2019;10(5):269-279. doi: 10.4239/wjcd.v10.i5.269

18. Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int* 2017;92(3):313-323. doi:10.1016/j.kint.2016.12.034

19. Formanek P, Salisbury-Afshar E, Afshar M. Helping Pa-

tients With ESRD and Earlier Stages of CKD to Quit Smoking. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):255-266. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.057

20. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-1357. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15026

21. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy33

22. Багрий АЭ, Дядык АИ, Хоменко МВ и др. Гиполипидемические препараты: возможности и перспективы применения. Сообщение 3. Применение статинов у отдельных категорий больных. *Атеросклероз* 2016;12(3):61-77

Bagriy AE, Dyadyk AI, Khomenko MV et al. Hypolipidemic medications: current use and future perspectives. Part 3. Statin's using in different patient's category. *Atherosclerosis* 2016;12(3):61-77. (In Russ.)

23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003

24. Pryor JB, Weber BR, Weber JV et al. Lipid-lowering agents for the treatment of hyperlipidemia in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: a review. *Drugs Ther Perspect* 2019;35:431-441. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-019-00646-4>

25. Kosmas CE, DeJesus E, Souria E et al. Effects of statins on cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Clin Med Insights:Therapeutics* 2017;9:1-5. doi: 10.1177/1179559X17719029

26. Eknayan G, Lameire N, Eckardt K-U et al. KDIGO 2012 Clinical practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73

27. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *Quart J Med* 2017;110(8):493-500. doi: 10.1093/qjmed/hcx040

28. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2019;39(2):e38-e81. doi:10.1161/ATV.0000000000000073

29. Багрий АЭ, Дядык АИ, Хоменко МВ и др. Гиполипидемические препараты: возможности и перспективы применения. Сообщение 1. Нестатиновые гиполипидемические лекарственные средства. *Атеросклероз* 2016;12(1):61-68

Bagriy AE, Dyadyk AI, Khomenko MV et al. Hypolipidemic medications: current use and future perspectives. Part 1. Non-statin hypolipidemic medications. *Atherosclerosis* 2016;12(1):61-68. (In Russ.)

30. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425

31. Смолина МО, Бенимецкая КС, Рагино ЮИ, Воевода МИ. PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз* 2018;14(3):70-77. doi: 10.15372/ATER20180311

Smolina MO, Benimetskaya KS, Ragino YI, Voevoda MI. PCSK9: new victory and horizons. *Atherosclerosis*. 2018;14(3):70-77. (In Russ.)

32. Shivakumar O, Sattar N, Wheeler DC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i43-i47. doi: 10.1093/ndt/gfz292

33. Шумилова НА, Павлова СИ. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты. *Acta medica Eurasica* 2019;1:44-51

Shumilova NA, Pavlova SI. Glyphosine derivatives: glycemic and non-glycemic effects. *Acta medica Eurasica* 2019;1:44-51. (In Russ.). URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/6/>

34. Zelner TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

35. Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i3-i12. doi: 10.1093/ndt/gfz230

36. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290

37. Bonora BM, Avogaro A., Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 Inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:161-174. doi: 10.2147/DMSO.S233538

38. Herrington WG, Preiss D, Haynes R et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11(6):749-761. doi:10.1093/ckj/sfy090

39. Багрий АЭ, Супрун ЕВ, Михайличенко ЕС, Голодников ИА. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(4):79-85. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858

Bagriy AE, Suprun YeV, Mykhailichenko IS, Golodnikov IA. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. *Russ J Cardiol* 2020;25(4):79-85. (In Russ.)

40. Täger T, Atar D, Agewall S et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev* Apr 2020; (In Press). doi: 10.1007/s10741-020-09954-8

41. Gorris JL, Navarro-Gonzalez JF, Ortiz A et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: towards an indication to treat diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:i13-i23. [https://doi: 10.1093/ndt/gfz237](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz237)

42. Lo KB, Gul F, Ram P et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2020;10:1-10. doi: 10.1159/000503919

43. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

44. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6

45. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744

46. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-785. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30249-9

47. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9

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

Сведения об авторах:

Проф. Багрий Андрей Эдуардович, д-р мед. наук
283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра внутренних болезней № 2, заведующий кафедрой. Тел. раб. (деканат факультета интернатуры и последипломного образования): +38(062)344-40-78, моб.+38(071)317-

31-98, +38(066)605-38-73 (Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0295-3724

Доц. Хоменко Марина Владимировна, канд. мед. наук
283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», факультет интернатуры и последипломного образования, кафедра терапии им. проф. А.И. Дядька. Тел.: +38(071)331-46-88; +38(050)202-86-88 (Viber); E-mail: mv.homenko@gmail.com

Шверова Олеся Игоревна

283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра внутренних болезней № 2, ординатор. Тел. +38(071)419-17-46; E-mail: alessyashverova@mail.ru

Титиевская Анастасия Ильинична

283003, Донецкая Народная Республика (Украина), г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Государственная образовательная организация Высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», кафедра внутренних болезней № 2, ординатор. Тел. +38(071)345-59-14; e-mail: aa.titievskaya@gmail.com

About the authors:

A.E. Bagriy.

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, chief of the chair. Phone: +38 (062)3444078 (post-graduate education faculty); mob. +38(071)317-31-98, +38(066) 605-38-73(Viber). E-mail: bagriyae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0295-3724

Associated prof. Marina V. Khomenko (MD, PhD)

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M. Gorkiy», Post-graduate education Faculty, Chair of therapy named after professor A.I. Dyadyk, docent. Phone: +38(071)331-46-88; +38 (050)202-86-88 (Viber); E-mail: mv.homenko@gmail.com

Olesya I. Shverova (MD)

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, resident. Phone: Тел. +38(071)419-17-46; E-mail: alessyashverova@mail.ru

Anastasiya I. Titievskaya (MD)

283003, Donetsk People's Republic (Ukraine), Donetsk, Illich Ave, 16. State Educational Organization of High Professional Education System «Donetsk national medical university named after M.Gorkiy», Chair of Internal Medicine №2, resident. Phone: +38(071) 345-59-14; E-mail: aa.titievskaya@gmail.com

Поступила в редакцию: 31.08.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 31.08.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© М.О. Пятченков, А.Ш. Румянцев, М.В. Захаров, Е.В. Щербаков, А.Н. Бельских, 2021
УДК 616.61:577.352

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-31-46

*М.О. Пятченков¹, А.Ш. Румянцев^{2,3}, М.В. Захаров¹, Е.В. Щербаков¹,
А.Н. Бельских¹*

ЛИПОПРОТЕИН (а) И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

¹ Кафедра нефрологии и эфферентной терапии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ² кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ³ кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Липопротеин(а) [Лп(а)] представляет собой подкласс липопротеинов, состоящий из богатой холестерином частицы липопротеина низкой плотности (ЛПНП) с одной молекулой аполипопротеина В100, ковалентно связанной дисульфидным мостиком с уникальным гидрофильным высокогликозилированным белком, называемым аполипопротеином а [апо(а)]. К настоящему времени имеется достаточно данных, чтобы рассматривать повышение уровня Лп(а) как причинный и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кальцинирующего стеноза аортального клапана (КАК). Содержание Лп(а) в плазме крови может колебаться в широком диапазоне, что преимущественно определяется генетическими факторами. Повышение уровня Лп(а) затрагивает до 30 % населения во всем мире, однако данной категории липидных расстройств в настоящее время не уделяется должного внимания. Определение уровня Лп(а) не входит в стандартный липидный профиль, поэтому значительное количество лиц с гиперлипопротеинемией (а), которые потенциально могли бы получить пользу от лечения, остается недиагностированными. Определенные ограничения по-прежнему связаны с отсутствием стандартизированного метода измерения концентрации Лп(а) и консенсуса в отношении оптимальных его уровней в плазме крови. Несмотря на наличие ограниченных, но статистически значимых данных, свидетельствующих о благотворном влиянии его снижения на клинические исходы, нет единства представлений об оптимальных мерах нормализации уровня Лп(а) в плазме крови. Содержание Лп(а) в сыворотке крови отражает баланс между его синтезом, происходящим в печени, и катаболизмом, в котором, по мнению ряда авторов, значимую роль играют почки. Увеличение содержания Лп(а) отмечается уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП), а пациенты с нефротическим синдромом имеют четырехкратное повышение Лп(а) по сравнению со здоровыми лицами. Тем не менее, до конца остается не ясным, в какой степени повышенные уровни Лп(а) будут влиять на сердечно-сосудистый риск у больных с нефропатиями. В данной статье представлены основные сведения относительно взаимосвязи между содержанием Лп(а), нарушениями функции почек и повышенным риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: липопротеин(а), хроническая болезнь почек, кардиоваскулярный риск

*М.О. Pyatchenkov¹, A.Sh. Rumyantsev^{2,3}, M.V. Zakharov¹, E.V. Sherbakov¹,
A.N. Belskykh¹*

LIPOPROTEIN(a) AND KIDNEY DISEASES

¹ Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation; ² Department of Faculty therapy St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation; ³ Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a subclass of lipoproteins consisting of a cholesterol-rich low-density lipoprotein (LDL) particle with a single apolipoprotein B100 molecule covalently bound (via a disulfide bridge) to a unique hydrophilic high-glycosylated protein called apolipoprotein a [apo(a)]. To date, there is sufficient evidence to consider an increase Lp(a) level as a causal and independent risk factor for cardiovascular disease and calcifying aortic valve stenosis. Plasma concentration of Lp(a) can vary in a wide range, which is mainly determined by genetic factors. Up to 30 % of the world's population has an elevated Lp(a) level, but this category of lipid disorders has not been currently receiving adequate attention. Determining the Lp(a) plasma concentrations is not included in the standard lipid profile, so a significant number of individuals with hyperlipoproteinemia(a) who could potentially benefit from treatment remain undiagnosed. Certain significant obstacles are still associated with the lack of standardized assay for measuring Lp(a) concentrations and a consensus on its optimal levels in blood plasma. Although some limited but statistically significant data suggest a possible benefit of lipoprotein(a) lowering on cardiovascular outcomes, no

Контактная информация:

*Пятченков М.О., 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Corresponding author:

*Pyatchenkov M.O. 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

specific recommendations were made for the management of that dyslipidemia in the latest guidelines. Plasma Lp(a) levels reflect a balance of Lp(a) synthesis, which occurs in the liver, and catabolism, which is thought to involve the kidney. Lp(a) concentration begins already to increase in the earliest stages of chronic kidney disease, and patients with nephrotic syndrome have a four-fold elevated Lp(a) in comparison to healthy individuals. However, it remains unclear if elevated Lp(a) levels affect cardiovascular risk in patients with kidney diseases. This article summarizes the main data regarding the relationship between Lp(a) content, impaired renal function, and an increased risk of adverse cardiovascular events.

Keywords: lipoprotein(a), kidney diseases, cardiovascular risk

Для цитирования: Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Захаров М.В., Щербаков Е.В., Бельских А.Н. Липопротеин(а) и заболевания почек. *Нефрология* 2021;25(1):31-46. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-31-46

For citation: Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.Sh., Zakharov M.V., Sherbakov E.V., Belskykh A.N. Lipoprotein(a) and kidney diseases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):31-46. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-31-46

Общие представления о липопротеине (а)

Достижения в определении модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и ожирение, позволили добиться существенных успехов в разработке научно обоснованных подходов к их профилактике и лечению. Однако, несмотря на все достижения, 40 % всех смертей обусловлены кардиоваскулярными причинами [1]. Кроме того, за тот промежуток времени, в течение которого клинические испытания оценивают новые подходы к лечению, только 20–30 % больных получают реальную пользу от этих вмешательств. Другими словами, у лиц, получающих активную терапию, все еще развивается больше сердечно-сосудистых эпизодов, чем предотвращается [2].

Дислипидемия является неперенным участником патогенеза сосудистых изменений. Понятие дислипидемий включает широкий спектр нарушений липидного обмена. Их классифицируют в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. В настоящее время ВОЗ принята классификация гиперлипидемий, предложенная D. Fredrickson в 1965 году, согласно которой выделяют пять хорошо известных ее фенотипов. Однако следует подчеркнуть, что данная классификация не учитывает значения таких важных параметров, как уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и Лп(а) [3]. В настоящее время Лп(а) является наименее изученным среди всех липопротеинов. Результаты исследований с менделевской рандомизацией убедительно демонстрируют, что повышенный уровень Лп(а) имеет сильную причинно-следственную взаимосвязь с высоким риском ССЗ. Тем не менее, полагают, что для большинства людей этот фактор риска является менее значимым, чем ХС ЛНПП [4].

Лп(а) – сферическая, высокополиморфная

частица, сходная по своей структуре с ЛПНП. Основным ее отличием является наличие гидрофильного апо(а) гликопротеина, который через дисульфидный мостик связан с гидрофобным апо-липопротеином В100 (апоВ100). Именно наличие апо(а) частицы придает Лп(а) уникальные метаболические, катаболические и функциональные свойства. Недавние протеомные исследования показали, что, помимо апо(а) и апоВ100, в состав Лп(а) входят также еще 33 белка, которые могут быть вовлечены в процессы липидного обмена, воспаления и коагуляции. Средний диаметр частиц составляет 21,0–26,5 нм, молекулярная масса – 250–800 кД, а плотность от 1,05 до 1,12 г/мл. Следовательно, Лп(а) не может пройти ни через гломерулярный фильтр, ни через диализную мембрану, ни через брюшину [5].

Структура апо(а) имеет высокую степень гомологии с плазминогеном, одним из белков фибринолитической системы, за счет того, что содержит домен неактивной протеазы или серин-протеазы, аминокислотная последовательность которого совпадает с последовательностью плазминогена на 94 %, а также два типа плазминоподобных крингл-доменов, KIV и KV. Каждый крингл-домен включает шесть остатков цистеина, которые образуют три дисульфидные связи, обеспечивающие характерную тройную петлевую структуру крингла. В составе апо(а) KV представлен в единственном варианте, в то время как KIV имеет 10 различных типов (от KIV1 до KIV10). При этом KIV2 может присутствовать в вариациях количества копий (от 12 до 51) с молекулярной массой от 200 до 800 кД, что определяется генетически и делает возможным существование более 40 различных изоформ апо(а) (рис. 1). В зависимости от количества повторов KIV2 выделяют два основных фенотипа апо(а): низкомолекулярный (все изоформы с количеством повторов от 14 до 25) и высокомолекулярный (с количеством повторов 26

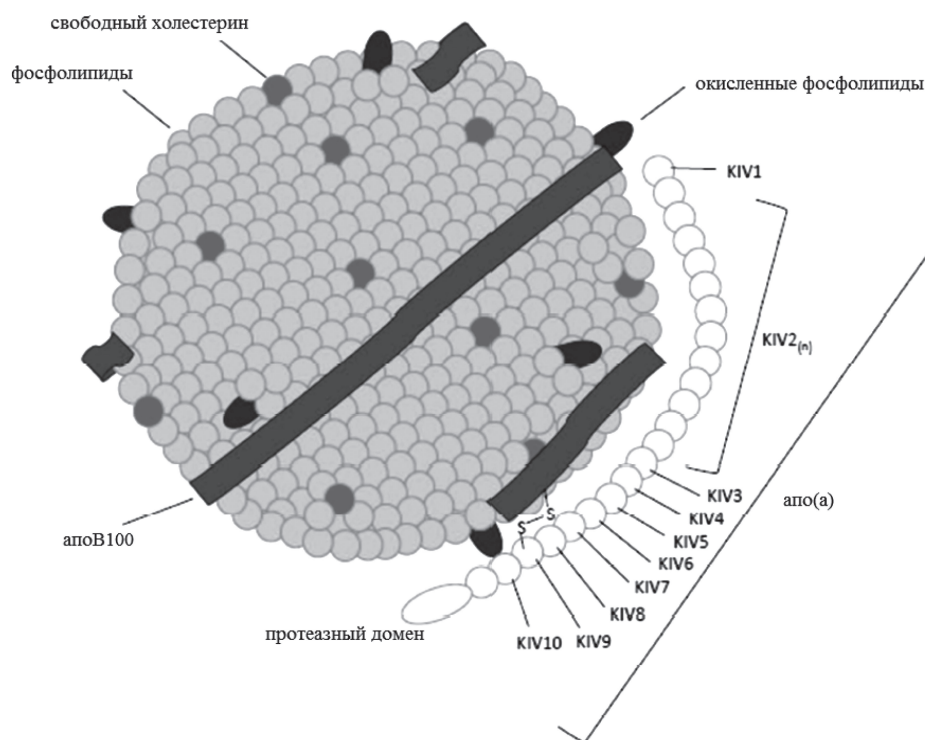


Рисунок 1. Структура липопротеина(а).
 ApoB – аполипопротеин В,
 apo(a) – аполипопротеин а;
 KIV1-KIV10 – различные типы
 крингл IV домена;
 KIV2_(n) – варибельное количество копий KIV-2 домена.
 Адаптировано из N. Ward и соавт. [6].
 Fig. 1. Structure lipoprotein(a).
 ApoB – apolipoprotein B;
 apo(a) – apolipoprotein;
 KIV1-KIV10 – different types of
 kringle IV domain;
 KIV-2_(n) – varying copy numbers
 of KIV2 domain.
 Figure adapted from
 N. Ward et al. [6]

и более). Свыше 80% людей имеют 2 изоформы апо(а) разного размера, а плазменный уровень Лп(а) определяется продукцией апо(а) в каждой изоформе. Существует обратная корреляция между концентрацией Лп(а) и размером изоформы апо(а). Высокое содержание Лп(а) определяет наличие низкомолекулярных изоформ и наоборот [6]. Такая вариабельность размеров является уникальным явлением в отличие от других липопротеинов, обычно имеющих постоянные молекулярные массы.

Биосинтез основных компонентов Лп(а), как уже упоминалось, происходит в печени. При этом мало что известно о доминирующих путях его элиминации. Наиболее часто обсуждаются два потенциальных механизма: печеночный и почечный [7]. Изначально предполагалось участие рецепторов ЛПНП в деградации Лп(а), однако, последующие работы показали, что именно наличие апо(а) компонента, препятствующего конъюгации Лп(а) с рецептором ЛПНП, приводит к более длительному времени его циркуляции в крови, чем ЛПНП [2]. Отсутствие эффекта от приема статинов также подтверждает данную теорию. Недавнее исследование М. Sharma и соавт. продемонстрировало, что рецепторы плазминогена PlgRKT могут участвовать в связывании и интернализации как Лп(а), так и апо(а), таким образом представляя потенциально эффективный механизм их клиренса в печени [8]. Клинические и экспериментальные исследования показали, что

функция почек также, по-видимому, влияет на содержание Лп(а) [9–12]. Тем не менее, несмотря на имеющиеся данные, многие аспекты катаболизма Лп(а) остаются пока неясными.

Содержание Лп(а) в плазме крови имеет тенденцию оставаться стабильным в течение всей жизни и не зависит от приема пищи, характера диеты, уровня физической активности и влияния факторов внешней среды. Женщины более склонны к повышению Лп(а) по сравнению с мужчинами, особенно во время беременности. Уровень его повышается при острых и хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, в то время как у пациентов с заболеваниями печени, сопровождающимися холестазом, часто наблюдаются крайне низкие значения Лп(а) [13].

Уровень Лп(а) преимущественно детерминруется изменениями гена LPA, кодирующего белок апо(а), расположенного на длинном плече 6q2.6–2.7 хромосомы (OMIM 152200). Полиморфизм субъединицы KIV2 является наиболее важным в гене LPA. Именно вследствие высокой генетической изменчивости апо(а), а также участия других генов, связанных с синтезом и метаболизмом Лп(а), его уровни могут различаться более чем в 1000 раз между индивидуумами одной и той же популяции. Кроме того, содержание Лп(а) обладает высокой генетической наследуемостью, оцениваемой в среднем в 75% у европейцев и в 85% у афроамериканцев [14].

Взаимосвязь Лп(а) с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Физиологическая роль Лп(а) длительное время оставалась неясной. Впервые обнаруженный К. Бергом в 1963 году и первоначально считавшийся антигеном группы крови в настоящее время Лп(а) рассматривается как сильный независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая инфаркт миокарда, внезапную смерть, инсульт, кальцинирующий стеноз аортального клапана (КСАК), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Данная взаимосвязь была подтверждена результатами многих наблюдательных, эпидемиологических и генетических исследований последнего десятилетия [15–17]. Так, например, метаанализ двух крупных популяционных исследований EPIC-Norfolk и Copenhagen City Heart Study продемонстрировал, что Лп(а) и ЛПНП были независимо ассоциированы с повышенным риском ССЗ [19]. При этом результаты ряда исследований указывают на то, что наиболее сильно данная взаимосвязь проявляет себя у лиц молодого и среднего возраста и нивелируется у пожилых [19].

Учитывая, что концентрация Лп(а) взаимосвязана с этнической принадлежностью, было проведено проспективное исследование MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), в рамках которого наблюдали более чем за 6000 американцами в возрасте от 45 до 84 лет без известных ССЗ. Был выявлен повышенный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, КСАК у белых пациентов с гиперлиппротеинемией(а). У чернокожих лиц данная ассоциация сохранялась с более высоким риском развития ИБС и тяжелых форм КСАК, а у латиноамериканцев – только с риском ИБС [20]. С. Waldeyer и соавт. в недавнем метаанализе проанализировали данные 56 804 участников из 7 европейских исследований с максимальным сроком наблюдения 24 года. Измерения Лп(а) проводились централизованно в стандартизированной лаборатории. Авторы обнаружили регионарные различия концентрации Лп(а) среди европейского населения. У лиц с Лп(а) более 50 мг/дл по сравнению с теми, у кого показатели были ниже этого порога, авторы обнаружили повышенный риск развития новых ССЗ и основных коронарных событий [21].

Изначально считалось, что повышенные уровни Лп(а) проявляют свои атерогенные свойства только при наличии сопутствующего повышения ЛПНП. Однако результаты таких крупных рандо-

мизированных исследований, как 4S, AIM-HIGH, JUPITER, LIPID и FOURIER, с использованием статинов и ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) показали, что при увеличении концентрации Лп(а) частота неблагоприятных событий выше при любом достигнутом уровне ЛПНП [22–25]. Более того, С. Lamina и соавт. в менделевском рандомизационном анализе установили, что снижение Лп(а) на 65,7 мг/дл (1,75 ммоль/л) дает тот же эффект в значимом влиянии на клинические исходы больных с ИБС, что и снижение ЛПНП на 38,67 мг/дл (1,0 ммоль/л) [26].

Нельзя не отметить, что другие работы продемонстрировали умеренное увеличение риска ССЗ с повышением уровня Лп(а) или не показали его вообще [20]. Такая неоднородность в результатах может быть связана с различиями в дизайне, статистической мощности исследований, методологией определения концентрации Лп(а) и другими причинами. Тем не менее, имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают особую роль Лп(а) в качестве независимого фактора риска ССЗ. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования, направленные на более детальное изучение данного вопроса.

Уже более пяти десятилетий внимание многих ученых приковано к изучению потенциальных механизмов, за счет которых повышение Лп(а) приводит к развитию атеросклероза. Уникальная двойственность структуры Лп(а) объединяет в нем патологические свойства ЛПНП и плазминогена, которые, вероятнее всего, лежат в основе разных, но связанных путей атерогенеза. Лп(а), помимо пассивной диффузии через эндотелий, способен связываться с компонентами сосудистой стенки и субэндотелиального матрикса. Это приводит к активации молекул клеточной адгезии, снижению барьерной функции эндотелиальных клеток с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток, индукции экспрессии воспалительных цитокинов и апоптоза. За счет большего сродства Лп(а) к протеогликанам и внеклеточному матриксу по сравнению с ЛПНП он активно поглощается макрофагами, что приводит к образованию пенных клеток, способствуя формированию и прогрессированию атеросклеротических бляшек. Кроме того, имеются данные, указывающие на участие Лп(а) в связывании и транспорте провоспалительных окисленных фосфолипидов [27]. В качестве одного из примеров, подтверждающих данную концепцию, можно привести работу Y. Muramatsu и соавт., ко-

торые с помощью оптической когерентной томографии установили, что повышение содержания Лп(а) свыше 25 мг/дл (0,646 ммоль/л) было ассоциировано с меньшей площадью просвета коронарных артерий и большим числом нестабильных атеросклеротических бляшек [28].

Учитывая сходство между апо(а) и плазминогеном, первоначально считалось, что Лп(а) может выступать в качестве модулятора свертывания крови и фибринолиза, т.е. служить звеном, связывающим процессы атерогенеза и тромбогенеза [29]. Однако данные, подтверждающие протромботическую роль Лп(а), полученные в экспериментах *in vitro*, не нашли должного подтверждения в исследованиях *in vivo*. Кроме того, принимая во внимание тесную связь атеросклероза и тромбоза, оценить непосредственный прокоагулянтный антифибринолитический эффект Лп(а) в повышении риска развития атеротромботических событий представляется весьма сложной задачей [30].

Высокие уровни Лп(а) в общей популяции связаны с повышенным риском КСАК, причем концентрация свыше 90 мг/дл прогнозирует трехкратное увеличение риска. В то же время, у пациентов с уже установленным заболеванием высокая концентрация Лп(а) и окисленных фосфолипидов ассоциирована с ускоренными темпами прогрессирования уже имеющегося стеноза, повышенным риском протезирования клапана и смерти. Механизмы, посредством которых Лп(а) участвует в процессах кальцификации аортального клапана, до настоящего времени до конца не установлены. Можно предположить следующий порядок событий. Известно, что Лп(а) переносит окисленные фосфолипиды с высоким содержанием лизофосфатидилхолина. Аутотоксин, секретирующийся интерстициальными клетками клапана, трансформирует лизофосфатидилхолин в лизофосфатидиновую кислоту, которая, в свою очередь, способствует отложению гидроксиапатита кальция в пределах аортального клапана, что приводит к воспалению и минерализации окружающих тканей [31, 32].

Помимо ИБС, Лп(а) может быть фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза в других сосудистых бассейнах. Так, например, в исследовании В. Boden-Albala и соавт. концентрация Лп(а) более 30 мг/дл была достоверно и независимо связана с повышенным риском ишемического инсульта [33]. Метаанализ 31 исследования, включивший 56010 пациентов с 4609 случаями инсульта, также косвенно подтвердил

эту взаимосвязь [34]. Кроме того, в крупномасштабном проспективном популяционном исследовании EPIC-Norfolk было установлено, что концентрация Лп(а) находится в прямой зависимости с будущим риском госпитализаций и смерти, связанных не только с ИБС, но и с атеросклерозом периферических артерий, независящим от уровня ЛПНП [35].

Скрининг Лп(а) в клинической практике

Пороговым значением, которое обычно используется для определения гиперлипипротемии(а) в клинических исследованиях и на практике, является уровень Лп(а) более 30 мг/дл. Повышение Лп(а) свыше этого уровня считается довольно распространенным явлением. S. Varvel и соавт., проанализировав данные о содержании Лп(а) более чем у полумиллиона пациентов в США, показали, что 35 % из них имели концентрацию Лп(а) >30 мг/дл, а у 24 % субъектов уровни Лп(а) были выше 50 мг/дл [36]. В европейской популяции по предварительным подсчетам уровень Лп(а) >30 мг/дл определяется у 7–26 % населения. Так, например, среди 52898 пациентов одной из клиник в Германии Лп(а) >30 мг/дл был обнаружен у 26,6 % пациентов, при этом 4,6 % имели Лп(а) >98 мг/дл [37].

Необходимо отметить, что взаимосвязь уровня Лп(а) с кардиоваскулярным риском, вероятнее всего, носит непрерывный и нелинейный характер в отличие от ЛПНП, для которого аналогичная ассоциация является линейной. Исходя из этого, можно предположить, что на популяционном уровне наибольшему риску будут подвержены люди с экстремально высокими уровнями Лп(а). Следовательно, методы лечения, снижающие Лп(а), будут более эффективными только при крайне высоких концентрациях, в то время как статины могут влиять на риск при любом исходном уровне ЛПНП [6, 38, 39].

Вследствие высокополиморфной природы апо(а) точное измерение содержания Лп(а) в крови остается сложной задачей. Несмотря на то, что в большинстве проводимых исследований о содержании Лп(а) сообщается в виде массовой концентрации (мг/дл), в настоящее время рекомендуется отражать значения Лп(а) в молярных концентрациях (ммоль/л), так как в данном случае определяется общее количество частиц апо(а), независящее от переменной молекулярной массы Лп(а). При этом не существует стандартизированного метода для преобразования измерений Лп(а) из мг/дл в ммоль/л [6, 40]. Говоря об аналитических вопросах, необходимо отметить, что

формула Фридвальда, обычно используемая для расчета содержания холестерина ЛПНП, не учитывает холестерин, содержащийся в Лп(а). Принимая во внимание, что содержание холестерина в Лп(а) составляет до 30 % от его общей массы, полученное таким образом значение холестерина ЛПНП будет, по сути, являться суммой холестерина ЛПНП и холестерина Лп(а). Это особенно актуально в случаях, требующих точного определения содержания холестерина ЛПНП, например, таких как при диагностике семейной гиперхолестеринемии.

Следует подчеркнуть, что популяционный скрининг на содержание Лп(а) не проводится. В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза 2019 года предлагается определение уровня Лп(а), по крайней мере, 1 раз у каждого взрослого человека для идентификации лиц с крайне высоким наследственно обусловленным его повышением >180 мг/дл или >430 нмоль/л, которые могут иметь пожизненный риск развития атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний, эквивалентный риску, ассоциированному с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Кроме того, имеет смысл проводить скрининг на Лп(а) у лиц с ≥ 5 % 10-летним риском ССЗ, отягощенным семейным анамнезом преждевременных ССЗ, в случаях семейной гиперхолестеринемии, рецидивирующих ССЗ на фоне оптимальной гиполипидемической терапии, а также для реклассификации между умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. В рекомендациях по контролю уровня холестерина крови Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов 2018 года концентрация Лп(а) ≥ 50 мг/дл или ≥ 125 нмоль/л рассматривается как повышающий риск фактор сердечно-сосудистых заболеваний [4,41]. Таким образом, единая общепринятая позиция относительно целевой популяции, в которой необходимо проводить ранний скрининг концентрации Лп(а), а также порогового уровня, при превышении которого целесообразно начало лечения, в настоящее время отсутствует.

Лп(а) и хроническая болезнь почек

Согласно оценкам, распространенность ХБП в общей популяции составляет 8–16 %, что делает данную нозологию одним из основных неинфекционных заболеваний, вносящих существенный вклад в преждевременную смертность, инвалидность, финансовые затраты системы здравоохранения. Больные с додиализными стадиями ХБП имеют более высокий риск кардиоваскулярных

событий по сравнению с сопоставимыми по возрасту пациентами с нормальной функцией почек и умирают в 5–10 раз чаще, прежде чем достигают потребности в диализе или трансплантации почки. В то же время, около 50 % больных, уже получающих заместительную почечную терапию, в конечном итоге также умирают от сердечно-сосудистых причин [42]. Гиперлипидемия, наряду с артериальной гипертензией, является наиболее распространенным традиционным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ у больных ХБП. В клинической практике оценка нарушений липидного обмена в этой популяции больных, как правило, ограничивается определением уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Данные показатели включены во многие модели прогнозирования кардиоваскулярного риска, а снижение ЛПНП обычно рекомендуется в качестве профилактики ССЗ, в том числе среди больных с додиализными стадиями ХБП [4, 41].

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по нефрологии отсутствуют указания на необходимость определения уровня Лп(а) у больных с патологией почек, даже с учетом того факта, что снижение их экскреторной функции оказывает существенное влияние на концентрацию Лп(а). Так, более высокие урони Лп(а) наблюдаются уже на самых ранних стадиях ХБП. В популяционном исследовании, изучавшем ассоциацию расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с концентрацией Лп(а) среди 7675 участников разных этнических групп, было установлено, что низкая СКФ была достоверно взаимосвязана с умеренно повышенными уровнями Лп(а) [43]. В наблюдательном когортном исследовании Penn Diabetes Heart Study у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без клинически подтвержденных ССЗ повышенные уровни Лп(а) имели устойчивую ассоциацию с умеренным снижением СКФ независимо от расы, степени выраженности инсулинорезистентности и альбуминурии [44]. F. Kronenberg и соавт. у 227 больных с нефротическим синдромом с различной степенью нарушения выделительной функции почек показали, что СКФ обратно коррелирует с уровнем Лп(а) независимо от причины, приведшей к почечной недостаточности [45].

Нельзя не отметить результаты ряда исследований, не подтвердивших взаимосвязь уровня Лп(а) со снижением выделительной функции почек. Так, например, K. Uhlig и соавт. не выявили никакой значимой ассоциации СКФ ни с концентрацией Лп(а), ни с размером изоформ апо(а) среди 804

больных с 3–4 стадиями ХБП (диапазон СКФ от 13 до 55 мл/мин/1,73 м²) [41]. Кроме того, В. Doucet и соавт. наблюдали отсутствие значимых изменений концентрации Лп(а) у 87 доноров почки на фоне снижения СКФ со 112 мл/мин/1,73 м² перед эксплантацией до 72 мл/мин/1,73 м² через один год после операции [42].

Лп(а) и диализ

Высокий уровень сердечно-сосудистой смертности при терминальной стадии почечной недостаточности обуславливает повышенный интерес к изучению нетрадиционных факторов риска атеросклеротических ССЗ у этой категории больных, в том числе Лп(а). Одни из первых данных, свидетельствующих о том, что повышенная концентрация Лп(а) может способствовать прогрессированию атеросклероза у лиц, находящихся на заместительной почечной терапии, были получены F. Kronenberg и соавт. еще более 25 лет назад [48, 49]. В результатах работ, проведенных к настоящему времени, также подчеркивается, что пациенты с выраженным нарушением выделительной функции почек имеют значительно более высокие уровни Лп(а) по сравнению со здоровыми лицами (рис. 2) [50]. Более того, у больных, находящихся на регулярном гемодиализе (ГД), отмечается 5–10-кратное повышение Лп(а) в сравнении с пациентами на начальных стадиях ХБП [51–53]. Н. Dieplinger и соавт. не только подтвердили подоб-

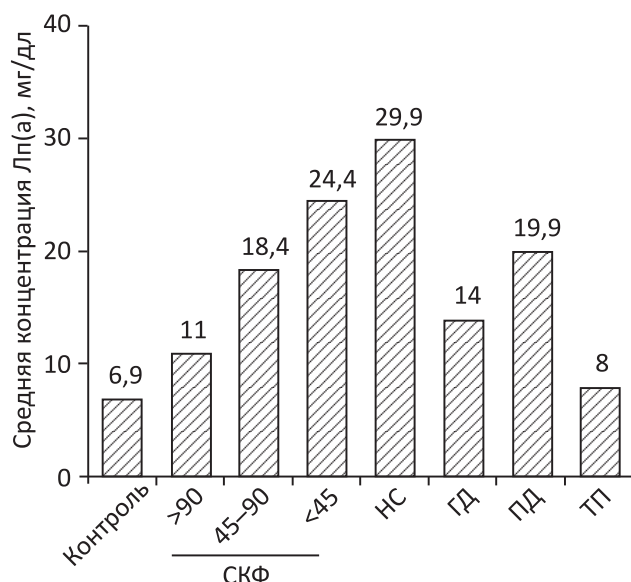


Рисунок 2. Концентрация Лп(а) при различных заболеваниях почек по сравнению с контрольной группой. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НС – нефротический синдром; ГД – гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ТП – трансплантация почки.

Адаптировано из F. Kronenberg и G. Utermann [50].

Fig. 2. Lp(a) concentration at various kidney impairment compared with the control group. Figure adapted from F. Kronenberg и G. Utermann [50].

ную ассоциацию, но и не обнаружили каких-либо различий в частоте содержания различных изоформ апо(а) между 138 гемодиализными пациентами и 236 представителями контрольной группы. Интересно отметить, что только у пациентов с крупномолекулярными изоформами апо(а) наблюдалось 2–4-кратно повышение уровня Лп(а), в то время как содержание низкомолекулярных изоформ апо(а) было одинаковым в обеих группах. Результаты данного исследования дают основания полагать, что терминальную стадию почечной недостаточности можно рассматривать как один из негенетических факторов, ответственных за повышение уровня Лп(а) [54].

Для больных, находящихся на перитонеальном диализе (ПД), напротив, свойственно повышение уровня Лп(а), независящее от фенотипа апо(а) [53–55]. Так, например, F. Kronenberg и соавт. было проведено крупное многоцентровое исследование, включившее 702 пациента, получавших лечение либо ГД (n=534), либо ПД (n=168). Данные о содержании у них Лп(а) были сопоставлены с результатами 256 здоровых добровольцев. В обеих группах отмечались достоверно более высокие показатели Лп(а) по сравнению с контролем, причем пациенты на ПД показали значительно более высокие значения Лп(а), чем пациенты, получавшие лечение ГД [55].

В литературе имеются относительно противоречивые данные относительно влияния самой процедуры диализа на концентрацию Лп(а). Так, О. Kalra и соавт. установили, что на этапе инициации ГД у 15 больных с ХБП 5 стадии спустя месяц лечения наблюдалось снижение исходно повышенного уровня Лп(а) в среднем на 23,6%. Хотя и в разной степени, тенденция к снижению была очевидна у всех пациентов [56]. В другом исследовании С. Barbagallo и соавт. измеряли содержание Лп(а) у 22 больных до и после однократной процедуры гемодиализа, однако никакой разницы выявлено не было [57]. Причина такого несоответствия, вероятнее всего, связана с изменением волемического статуса, так как средняя стабильная концентрация Лп(а) достигается только через несколько недель–месяцев от начала лечения. А. Irish и соавт. наблюдали снижение уровня Лп(а) у нескольких пациентов, находящихся на длительном амбулаторном ПД, спустя некоторое время после перевода их на лечение методом ГД. Напротив, у трех больных, которые изначально лечились ГД, было отмечено значительное повышение концентрации Лп(а) после перехода на ПД [58].

Роль Лп(а) в прогрессировании ХБП

Не существует единого мнения относительно непосредственной причинной роли Лп(а) в прогрессировании ХБП. Так, J. Yun и соавт. в наблюдательном когортном исследовании показали, что повышенный уровень Лп(а) являлся независимым прогностическим фактором риска развития новых случаев ХБП среди 862 больных с сахарным диабетом 2-го типа с исходно нормальной функцией почек [59]. С. Emdin и соавт., исследовав фенотипические проявления различных вариаций в гене LPA, установили, что генетически обусловленные низкие уровни Лп(а) ассоциировались с умеренно выраженным, но значимым улучшением выделительной функции почек [60]. Напротив, в проспективном когортном исследовании Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), изучавшем вклад различных липидных факторов в прогрессирование ХБП у 3939 пациентов со средней СКФ 44,9 мл/мин/1,73 м², около половины из которых страдали сахарным диабетом 2-го типа, не было выявлено значимого влияния Лп(а) на дальнейшее ухудшение выделительной функции почек [61]. Таким образом, учитывая имеющиеся к настоящему времени противоречивые данные, необходимы дальнейшие исследования, результаты которых, возможно, позволят уточнить роль Лп(а) в прогрессировании заболеваний почек, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений.

Лп(а) и нефротический синдром

Нефропатии, связанные с потерей белка, по наблюдениям специалистов сопровождаются повышением уровня Лп(а) в сыворотке крови, не зависящим от размера изоформ апо(а) [62–64]. При нефротическом синдроме данные изменения имеют максимально выраженный характер [65, 66]. Более того, у пациентов с протеинурией отмечается снижение уровня Лп(а) на фоне использования антипротеинурических препаратов или при достижении ремиссии основного заболевания [64, 67, 68]. В качестве ведущей причины повышения Лп(а) у этой категории больных рассматривается усиление синтеза белка печенью в ответ на его избыточную потерю с мочой. В подтверждение этому M. de Sain-van der Velden и соавт. установили, что при сопоставимой фракционной скорости катаболизма, измеренной *in vivo* с помощью радиоизотопного метода, средняя концентрация Лп(а) в плазме крови у пяти больных с нефротическим синдромом была значительно выше, чем у пяти здоровых лиц контрольной группы [69]. Сходные данные были получены С. Doucet и соавт., которые показали, что экскреция апо(а) с мочой у больных

с нефротическим синдромом была заметно выше по сравнению с нормолипидемическим контролем. В то же время, фракционные скорости катаболизма фрагментов апо(а) были одинаковыми в обеих группах. Последующий молекулярный анализ образцов мочи показал, что паттерны фрагментов апо(а) у нефротических больных были отличными от лиц контрольной группы. Полноразмерные апо(а), крупные N-концевые апо(а) фрагменты, аналогичные по размеру тем, что присутствовали в плазме, а также С-концевые фрагменты апо(а) были обнаружены в моче у нефротических больных, но не в моче у здоровых лиц. Было высказано предположение о том, что при нефротическом синдроме Лп(а) и крупные фрагменты апо(а) пассивно фильтруются почкой через клубочек, тогда как более мелкие фрагменты апо(а) активно выделяются в мочу путем секреции [70]. Снижение уровня альбумина плазмы и онкотического давления также может способствовать повышению уровня Лп(а) при нефротическом синдроме [71].

Лп(а) и трансплантация почки

Быстрое снижение уровня Лп(а) после трансплантации наглядно демонстрирует роль почки в процессах его катаболизма. Так, S. Rosas и соавт. в результате обследования 66 больных с трансплантированной почкой показали, что концентрация Лп(а) была на 35,3 % ниже через 2 нед после трансплантации по сравнению с предоперационным уровнем. Снижение креатинина на 50 % было связано с 10,6 % снижением уровня Лп(а) [72]. После трансплантации концентрация Лп(а), как правило, остается умеренно повышенной и продолжает коррелировать со СКФ и уровнем альбуминурии [73]. Кроме того, как показало исследование K. Kostner и соавт., у реципиентов почечного трансплантата повышение уровня Лп(а) сопровождается снижением экскреции апо(а) с мочой. При этом, только у пациентов со сниженным клиренсом креатинина после трансплантации секретировалось меньшее количество фрагментов апо(а), чем у здоровых лиц контрольной группы. Полученные результаты дают основание полагать, что сниженная экскреция апо(а) с мочой может способствовать повышению уровня Лп(а) у лиц с нарушенной экскреторной функцией трансплантата [74]. В нескольких работах также было исследовано влияние иммуносупрессивной терапии на содержание Лп(а) у больных после трансплантации почки. В целом, ограниченные данные свидетельствуют о том, что уровень Лп(а) у этих больных значимо не зависит от характера поддерживающей терапии [75, 76].

Роль почек в катаболизме Лп(а)

Непосредственную роль почек в клиренсе Лп(а) подтверждают результаты ряда клинических и экспериментальных исследований. F. Kronenberg и соавт. выявили существенные отличия концентрации Лп(а) в восходящей аорте и почечной вене у 100 больных, которым выполнялась коронарография. Даже после поправки на гемоконцентрацию артериовенозная разница составила $-1,4$ мг/дл или -9% . На основании полученных результатов, авторы сделали вывод о том, что значительное количество этого атерогенного липопротеида может поглощаться почками [9]. T. Reblin и соавт. вводили чистый человеческий Лп(а) крысам линии Wistar с последующей эвтаназией в разные периоды времени от 30 мин до 24 ч. Интактный Лп(а) элиминировался из циркуляции с периодом полураспада 14,5 ч. Выраженная внутриклеточная экспрессия апо(а) наблюдалась в цитоплазме клеток проксимальных почечных канальцев через 4, 8 и 24 ч. После введения крысам Лп(а) во всех пробах мочи были выявлены фрагменты апо(а) с молекулярной массой от 50 до 160 кД, однако, в плазме крови какого-либо существенного их количества обнаружено не было [10]. K. Kostner и соавт. у 193 здоровых добровольцев установили наличие высокозначимой корреляции между концентрацией апо(а) в моче, нормализованной по уровню креатинина, с содержанием Лп(а) в плазме крови. Из общего расчетного количества апо(а) плазмы крови $0,073\%$ или 121 мкг было выделено в виде фрагментов в пробах суточной мочи 12 здоровых добровольцев [11]. В исследовании E. Sauza и соавт. плазменные уровни Лп(а) и апо(а) у 55 пациентов с ХБП (СКФ < 70 мл/мин/ $1,73$ м²) были повышены в сравнении с группой контроля, в то время как содержание апо(а) в моче было ниже среди больных с заболеваниями почек [77]. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией аферез ЛПНП снижал концентрацию Лп(а) в плазме крови до 75% с сопутствующим 45% снижением уровня апо(а) в моче [78]. S. Frank и соавт. на животной модели мышей показали, что молекула апо(а) может расщепляться металлопротеиназами различных тканей, в том числе и почки, а малые частицы апо(а) в отличие от более крупных могут быть непосредственно секретированы с мочой в неизмененном виде [79]. Эти данные также подтверждают, что почка, по-видимому, может принимать важную роль в фрагментации и выведении Лп(а), а снижение экскреции апо(а) с мочой является одним из возможных механизмов повышения Лп(а) у пациентов со сниженной функ-

цией почек. Вместе с тем, точные механизмы катаболизма Лп(а) остаются до конца не изученными, а степень участия почек в этих процессах еще предстоит уточнить.

Выявляемые аномалии содержания Лп(а) у больных с ХБП, вероятнее всего, объясняются снижением клиренса при неизменных темпах его синтеза, называемого катаболическим блоком. В качестве подтверждения данной гипотезы можно привести результаты исследования M. Frischmann и соавт., которые с помощью технологии стабильных изотопов *in vivo* сравнили кинетические параметры апо(а) и апо(В), т.е. двух основных компонентов Лп(а), у семи пациентов на ГД и у девяти здоровых лиц контрольной группы. Скоростные показатели катаболизма обеих молекул были достоверно ниже у больных с почечной недостаточностью. Это отразилось на значительно более длительном сроке их существования, апо(а) – 8,9 сут и апо(В) – 12,9 сут для больных на ГД в сравнении с 4,4 и 3,9 сут в группе контроля соответственно [80].

Механизмы гиперлипопротеинемии (а) у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, аналогичны процессам, наблюдаемым у больных с нефротическим синдромом, т.е. причина повышения концентрации Лп(а) у них является следствием гиперпродукции его печенью вследствие увеличенных белковых потерь с диализатом в брюшную полость [62].

Интересно, что существующая обратная корреляция между концентрацией Лп(а) и размером изоформы апо(а) у больных с ХБП отсутствует. Большинство исследователей склонны считать, что по мере прогрессирования выделительной функции почек повышение Лп(а) будет в большей степени сопряжено с наличием высокомолекулярных изоформ апо(а) [54, 55]. Убедительных объяснений данному факту пока не найдено.

Лп(а) и кардиоваскулярные исходы у больных с ХБП

Принимая во внимание тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти больных с нарушением выделительной функции почек, проведены ряд исследований с целью уточнить, способствует ли повышение уровня Лп(а) более высокому кардиоваскулярному риску при ХБП. Ввиду ограниченной статистической мощности большинства из них, были получены достаточно противоречивые результаты [12, 53, 81–83].

В исследовании Cardiovascular Health Study установлено, что среди новых нетрадицион-

ных факторов риска только изменения уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6, но не Лп(а) являлись предикторами сердечно-сосудистой смертности среди 1249 участников с ХБП в возраст 65 лет и старше [83]. М. Gault и соавт. также отмечают, что более высокое значение Лп(а) не является фактором риска развития ишемической болезни сердца у пациентов, находящихся на ГД или ПД [53].

Напротив, дополнительный анализ результатов исследования CRIC показал наличие слабой, но статистически значимой связи уровня Лп(а) с повышенным риском инфаркта миокарда, смерти и комбинированного исхода у больных с умеренно выраженной ХБП [84]. В исследовании Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) study проспективное наблюдение с медианой 33,7 мес за 864 больными выявило, что малый размер изоформ апо(а), но не уровень Лп(а) предсказывает общий риск смертности у диализных пациентов [81]. При последующем наблюдении за данной когортой больных на протяжении еще 27,4 мес было установлено, что не только низкая молекулярная масса изоформ апо(а), но и концентрация Лп(а) ≥ 53 нмоль/л служили значимыми предикторами фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [82]. F. Kronenberg и соавт. также указывают, что возраст и фенотип апо(а) являлись лучшими предикторами коронарных событий в течение 5-летнего периода наблюдения за 440 больными на ГД [12].

Комплексный обзор 21 исследования, изучавших изменения аполипопротеинового состава крови у больных с терминальной почечной недостаточностью и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показал, что концентрация Лп(а) являлась независимым фактором риска развития атеротромбоза и сердечно-сосудистой смертности. При этом низкомолекулярный фенотип апо(а) оказался лучшим предиктором коронарных событий [85]. В. Kollerits и соавт. в ретроспективном анализе результатов исследования 4D установили, что повышенное плазменное содержание Лп(а) ассоциировалось с риском смерти от всех причин среди 1255 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих лечение ГД. Стоит уточнить, что этот эффект проявлял себя только при наличии сопутствующей инфекции и был особенно заметен у пациентов моложе 66 лет, которые имели более высокий риск смерти от инсульта. В то же время, ни уровень Лп(а), ни наличие низкомолекулярных изоформ апо(а) не влияли на частоту связанных с атеросклерозом событий [86].

Н. Konishi и соавт. проанализировали данные 904 пациентов с ХБП (средняя СКФ 46 мл/мин/1,73 м²) среди 3508 пациентов, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Больных разделили на две группы в соответствии с медианными уровнями Лп(а) (высокой – $42,0 \pm 22,6$ мг/дл, $n = 454$ и низкой $12,5 \pm 5,67$ мг/дл, $n = 450$). Первичной конечной точкой было сочетание смерти от всех причин и острого коронарного синдрома. Исходные характеристики групп были сопоставимы, а средний период наблюдения составил 4,7 года. Кумулятивная безсобытийная выживаемость была достоверно хуже в группе больных с высокой по сравнению с низкой концентрацией Лп(а). Следовательно, сывороточные уровни Лп(а) могут предсказывать худшие клинические исходы у пациентов с ХБП, перенесших эндоваскулярные операции по реваскуляризации миокарда [87].

Таким образом, не только уровень Лп(а), но и генетически детерминированный фенотип апо(а) может являться сильным и независимым предиктором кардиоваскулярных событий у пациентов с нарушением выделительной функции почек, в том числе получающих лечение диализом. Скрининг уровня Лп(а), а также фенотипирование апо(а) в этой популяции больных, вероятно, будет полезным для выявления лиц с крайне высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Изучая потенциальные механизмы раннего развития и прогрессирования атеросклеротических ССЗ при почечной недостаточности, Т. Pedersen и соавт. на животной модели трансгенных мышей установили, что повышенное содержание Лп(а)-связанных окисленных фосфолипидов может ускорять процессы атерогенеза в условиях уремии [88]. К. Ма и соавт. в своем исследовании разделили 46 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на две равные группы в зависимости от уровня Лп(а). Во время операции по реконструкции артериовенозной фистулы у них получали образец ткани лучевой артерии для последующего анализа. По сравнению с контролем в исследуемом материале группы больных с высокой концентрацией Лп(а) авторы обнаружили более выраженную экспрессию рецепторов ЛПНП, а также мембран связывающего лиганда хемокина CXCL16, выполняющего функцию рецептора-мусорщика окисленных ЛПНП. Степень их экспрессии прямо коррелировала с уровнем Лп(а) в плазме крови. Конфокальная микроскопия показала, что в местах скопления этих

рецепторов отмечалась депозиция частиц Лп(а) и пенистых клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что рецепторы ЛПНП и CXCL16 могут опосредовать интернализацию липопротеиновых частиц, способствуя прогрессированию атеросклероза у больных с терминальной почечной недостаточностью [89].

Хорошо известно, что инсульт является одним из наиболее распространенных сосудистых осложнений у больных, получающих заместительную почечную терапию. Частота возникновения инсульта у диализных больных более чем в три раза выше популяционной. Недавние исследования показали тесную корреляцию между концентрацией Лп(а) в сыворотке крови и риском развития ишемического инсульта [90]. Однако убедительных данных, подтверждающих наличие данной ассоциации среди больных с нарушением функции почек, уровень Лп(а) у которых обычно выше, чем среди населения в целом, пока не найдено.

Вспоминая о тесной гомологии молекул Лп(а) и плазминогена, весьма интересными представляются результаты исследований, оценивавших взаимосвязь уровня Лп(а) с риском развития геморрагического инсульта. В общей популяции содержание Лп(а) не влияет на частоту возникновения подобных событий [91]. В то же время, по данным Y. Chen и соавт., концентрация Лп(а) имела значимую обратную корреляцию с риском геморрагического инсульта в когорте 860 пациентов, получавших лечение ПД. Повышение Лп(а) на каждые 10 мг/л ассоциировалось с 2 % снижением риска внутричерепного кровоизлияния [92].

Известно, что повышенный кардиоваскулярный риск в основном ассоциирован с повышением Лп(а) свыше 50 мг/дл. В то же время большинство данных свидетельствует о том, что по мере прогрессирования почечной недостаточности концентрация Лп(а) повышается, но среднее его содержание все же остается не выше 30 мг/дл. Исходя из этого, ряд исследователей считают, что данного повышения может быть недостаточно для значимого влияния на кардиоваскулярный риск. Тем не менее, имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают, что у больных с ХБП при повышении уровня Лп(а) возрастает риск развития ССЗ. При этом потенциальные механизмы, лежащие в основе Лп(а)-индуцированного атеросклероза при нарушении функции почек, остаются до конца не изученными.

Потенциал гиперлипопротеин (а)-снижающей терапии

Коррекция нарушений липидного обмена явля-

ется важнейшим элементом кардионефропротективной стратегии, особенно среди лиц высокого и крайне высокого риска, к которым относятся больные с прогрессирующей ХБП. Современные принципы рекомендуют использование статинов или комбинации статинов/эзетимиб у пациентов с 3–5 додиализными стадиями ХБП до достижения целевого уровня ЛПНП в соответствии с категорией кардиоваскулярного риска. Эффективность данного подхода была подтверждена рабочей группой Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration в метаанализе данных 28 исследований [94]. Результаты интервенционных исследований 4D, AURORA и SHARP не подтвердили эффективность статинов в качестве меры профилактики у пациентов на гемодиализе, однако допускается продолжение их использования по поводу ССЗ, диагностированных до начала заместительной терапии функции почек [4, 93].

Имеющиеся данные, подтверждающие потенциальную роль Лп(а) в качестве причинного фактора атеросклеротический ССЗ, делают его потенциальной мишенью для различных терапевтических вмешательств. Однако, несмотря на длительный период изучения и достигнутые успехи в области патофизиологии и генетики Лп(а), на протяжении уже нескольких десятилетий не разработан метод селективного медикаментозного снижения его концентрации. Статины не только не оказывают какого-либо существенного терапевтического эффекта, а даже, наоборот, приводят к повышению Лп(а) на 10–20 % [2]. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (AIM-HIGH и HPS2-THRIVE) прием ниацина (никотиновой кислоты замедленного высвобождения) в дополнение к статинам сопровождался снижением уровня Лп(а) в среднем на 20 %, но не показал значимого влияния на частоту сердечно-сосудистых событий. Кроме того, при использовании ниацина часто отмечаются такие побочные реакции, как мигрень, тошнота, диарея, тахикардия, печеночная недостаточность, что ограничивает его применение [95, 96]. Результаты клинических исследований с моноклональными антителами к PCSK9 показали возможность препаратов данной группы в снижении плазменного уровня Лп(а) до 30 %. Кроме того, в исследовании FOURIER использование эволокумаба среди пациентов с исходными уровнями Лп(а) >80 мг/дл привело к значимому снижению риска сердечно-сосудистых событий [22]. В то же время, дополнительный анализ данных исследования ODYSSEY показал, что при при-

менении алирокумаба медиана изменения Лп(а) от исходного уровня составила $-25,6\%$ против $-2,5\%$ в группе плацебо. Однако при поправке на уровень ЛПНП данные изменения не были достоверно ассоциированы со снижением риска значимых сердечно-сосудистых событий [23].

Наиболее убедительные доказательства того, что снижение уровня Лп(а) уменьшает риск развития и прогрессирования ССЗ, получены в ходе клинических исследований афереза липопротеинов. Иммуносорбция Лп(а) – высокоселективный метод, позволяющий снизить его концентрацию в плазме крови до $60\text{--}70\%$ [97]. В дополнение к этому В. Jaeger и соавт. в многоцентровом когортном исследовании продемонстрировали снижение частоты значимых сердечно-сосудистых событий более чем на 80% при использовании афереза липопротеинов на фоне максимальной гиполипидемической терапии у пациентов с экстремально высокими уровнями Лп(а) [98]. Однако инвазивный характер процедуры афереза, необходимость длительного регулярного повторения (в среднем 1 процедура каждые 2 нед), а также высокая стоимость препятствуют более широкому использованию этой методики.

В настоящее время проходят клинические испытания препараты новой группы, созданные на основе технологии антисмысловых олигонуклеотидов. Препарат IONIS-APO(a)-LRx избирательно ингибирует трансляцию матричной РНК апо(а), блокируя его синтез, что приводит к дозозависимому снижению Лп(а) с сокращением количества окисленных фосфолипидов. По предварительным результатам препараты данной группы позволяют снизить содержание Лп(а) до 90% независимо от его исходного уровня и фенотипа апо(а), однако влияние их на клинические исходы еще предстоит уточнить [99].

Какие-либо общепринятые рекомендации относительно показаний к началу терапии, препарата выбора или целевых значений Лп(а) при его повышении в доступных рекомендациях отсутствуют. Только в Германии при клинически или инструментально подтвержденном прогрессировании ССЗ, несмотря на оптимальный контроль других факторов риска, рекомендовано применение афереза липопротеидов при повышении Лп(а) ≥ 60 мг/дл [100].

В реальной клинической практике доступ к известным методам лечения в большинстве стран ограничен, а вероятность их использования у лиц с ХБП крайне мала ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. В большинстве клинических

протоколов, изучавших эффективность различных препаратов при гиперлипотеинемии(а), нарушение выделительной функции почек являлось критерием исключения из исследования или противопоказанием к их использованию. Как показали ряд некрупных исследований дополнительный прием препаратов рыбьего жира, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина не влиял на содержание Лп(а) в сыворотке крови у больных с терминальной стадией ХБП [101–103]. В доступной литературе описаны единичные случаи применения афереза липопротеидов у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. В одном из них у 3 пациентов на фоне такого комбинированного лечения в течение $65\text{--}104$ нед удалось добиться 55% снижения уровня ЛПНП и Лп(а) при незначительных побочных эффектах, в основном связанных с междиализными прибавками жидкости [104].

Таким образом, существует крайняя необходимость проведения крупномасштабных клинических исследований в популяции больных с различными стадиями ХБП, достаточно мощных для оценки влияния избирательного снижения Лп(а) на клинические исходы заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи последних десятилетий, ССЗ остаются наиболее частой причиной смерти у больных с нарушением выделительной функции почек. ХБП в то же время сама по себе рассматривается как независимый предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Повышение уровня ЛПНП и/или триглицеридов хорошо зарекомендовали себя в качестве липидных факторов риска при заболеваниях сердца и почек и включены во многие модели стратификации сердечно-сосудистого риска. Коррекция дислипидемии является важнейшей составляющей кардиоваскулярной профилактики, однако, даже при оптимальном лечении статинами и другими гиполипидемическими агентами часто сохраняется значительный остаточный риск новых и повторных случаев ССЗ. Включение новых биомаркеров и альтернативных липидных параметров может улучшить прогнозирование риска и повысить эффективность терапии, снижая, в конечном итоге, заболеваемость и смертность от ССЗ.

Повышение уровня Лп(а) в этом контексте является в значительной степени недооцененной категорией липидных расстройств, которое может затрагивать до $20\text{--}30\%$ населения во всем мире.

Учитывая расово-этническую вариабельность, в глобальном масштабе повышение уровня Лп(а) приводит к тому, что более 1 миллиарда человек находятся в зоне умеренного или высокого кардиоваскулярного риска. К настоящему времени почти не осталось сомнений в том, что Лп(а) играет особую роль в качестве генетически детерминированного фактора риска развития и прогрессирования ССЗ.

Заболевания почек тесно связаны с повышением уровня Лп(а). Исследования, проведенные в течение последних десятилетий, показали, что пациенты с нефротическим синдромом имеют повышенную скорость синтеза Лп(а), в то время как лица с нарушением выделительной функции почек имеют устойчивую скорость продукции Лп(а) при наличии замедленного катаболизма. Гиперлипопротеинемия(а) у больных с патологией почек уже не так убедительно связана с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами, как в общей популяции. Возможно, прогностическая сила традиционных факторов риска ССЗ снижается у этих пациентов по мере прогрессирования ХБП, что уже ранее было показано на примере ожирения и уровня ЛПНП. Кроме того, до конца остается неясным вопрос, усиливается ли кардиоваскулярный риск при патологии почек в зависимости от размера изоформы апо(а). Несомненно, необходимы специально спланированные исследования, результаты которых, возможно, внесут ясность в эти вопросы.

Содержание Лп(а) в разной степени может быть снижено с помощью некоторых гиполипидемических средств (ниацин, ингибиторы PCSK9, анацетрапиб) и экстракорпоральных методов, однако влияние этого снижения на кардиоваскулярные исходы требует дальнейшего уточнения, так как необходимо учитывать эффект данных агентов на другие липидные фракции. Большие надежды в данной связи возлагаются на проходящие в настоящее время клинические испытания препараты антисмысловых олигонуклеотидов к апо(а). При этом больные с прогрессирующими нефропатиями традиционно значительно ограничены в выборе лекарственных средств и пока могут рассчитывать только на аферез липопротеидов. Не исключено, что после признания Лп(а) независимым фактором риска ССЗ у больных с ХБП и подтверждения клинической пользы его снижения будет разработан терапевтический подход, доступный и для лечения пациентов с нарушениями выделительной функции почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Benjamin E, Blaha M, Chiuve S et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
2. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(6):692-711. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
3. Кухарчук В, Ежов М, Сергиенко И и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии* 2020;1(38):7-40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
4. Kukharchuk V, Yezhov M, Sergienko I et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2020; 1 (38): 7-40. doi: 10.34687 / 2219-8202.JAD.2020.01.0002
5. Mach F, Baigent C, Catapano A et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
6. Zychlinski A, Kleffmann T, Williams M et al. Proteomics of lipoprotein (a) identifies a protein complement associated with response to wounding. *Journal of Proteomics* 2011;74(12):2881-2891. doi: 10.1016/j.jpro.2011.07.008
7. Ward N, Kostner K, Sullivan D et al. Molecular, Population, and Clinical Aspects of Lipoprotein(a): A Bridge Too Far? *J Clin Med* 2019;8(12):2073. doi: 10.3390/jcm8122073
8. McCormick S, Schneider W. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology* 2019;51(2):155-164. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.003
9. Sharma M, Redpath G, Williams M et al. Recycling of apolipoprotein(a) after PlgRKT-mediated endocytosis of lipoprotein(a). *Circ Res* 2017;120(7):1091e-1102e. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310272
10. Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A et al. Renovascular arteriovenous differences in Lp[a] plasma concentrations suggest removal of Lp[a] from the renal circulation. *J Lipid Res* 1997;38:1755-1763
11. Reblin T, Donarski N, Fineder L et al. Renal handling of human apolipoprotein(a) and its fragments in the rat. *Am J Kidney Dis* 2001;38:619-630. doi: 10.1053/ajkd.2001.26889
12. Kostner K, Maurer G, Huber K et al. Urinary excretion of apo(a) fragments. Role in apo(a) catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:905-911. doi: 10.1161/01.atv.16.8.905
13. Kronenberg F, Neyer U, Lhotka K et al. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1027-1036
14. Maranhao R, Carvalho P, Strunz et al. Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(1):76-84. doi: 10.5935/abc.20140101
15. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res* 2016;57(8):1339-1359. doi: 10.1194/jlr.R067314
16. Suk Danik J, Rifai N, Buring J et al. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363-1370. doi: 10.1001/jama.296.11.1363
17. Erqou S, Kaptoge S, Perry P et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-423. doi: 10.1001/jama.2009.1063
18. Kamstrup P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176-184. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698

18. Verbeek R, Hoogeveen R, Langsted A et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J* 2018;39(27):2589-2596. doi: 10.1093/eurheartj/ehy334
19. Rallidis L, Pavlakis G, Foscolou A et al. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2018;269:29-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011
20. Steffen B, Duprez D, Bertoni A et al. Lp(a) [Lipoprotein(a)]-Related Risk of Heart Failure Is Evident in Whites but Not in Other Racial/Ethnic Groups. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(10):2498-2504. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311220
21. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J* 2017;38(32):2490-2498. doi: 10.1093/eurheartj/ehx166
22. O'Donoghue M, Fazio S, Giugliano R et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184
23. Ray K, Vallejo-Vaz A, Ginsberg H et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2019;288:194-202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.896
24. Berg K, Dahlén G, Christophersen B et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997;52(5):254-261. doi: 10.1111/j.1399-0004.1997.tb04342.x
25. Hippe D, Phan B, Sun J et al. Lp(a) (Lipoprotein(a)) Levels Predict Progression of Carotid Atherosclerosis in Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease on Intensive Lipid Therapy: An Analysis of the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) Carotid Magnetic Resonance Imaging Substudy-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(3):673-678. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310368
26. Lamina C, Kronenberg F. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4(6):575-579. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1041
27. Tsimikas S. Potential Causality and Emerging Medical Therapies for Lipoprotein(a) and Its Associated Oxidized Phospholipids in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Circ Res* 2019;124:405-415. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313864
28. Muramatsu Y, Minami Y, Kato A et al. Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: An optical coherence tomography study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;24:100382. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313864
29. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless G et al. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):240-245. doi: 10.1161/01.atv.10.2.240
30. Boffa M, Koschinsky M. Lipoprotein (a): Truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2016;57:745-757. doi: 10.1194/jlr.R060582
31. Kamstrup P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:470-477. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.038
32. Capoulade R, Chan K, Yeang C et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1236-1246. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.020
33. Boden-Albala B, Kargman D, Lin I et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(3):237-243. doi: 10.1159/000319065
34. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2007;38(6):1959-1966. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480657
35. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(12):3058-3065. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.255521
36. Varvel S, McConnell J, Tsimikas S. Prevalence of elevated Lp(a) mass levels and patient thresholds in 532359 patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(11):2239-2245. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308011
37. van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C et al. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl* 2017;12(1):55-59. doi: 10.1007/s11789-017-0087-y
38. Jayasinghe R, Craig I, Mohan R. Lipoprotein (a) in clinical practice. *J Pak Med Assoc* 2014;64(4):447-450.
39. Najam O, Ray K. Lp(a) and cardiovascular disease-Has the phoenix finally risen from the ashes? *Eur Heart J* 2019;40:2771-2774. doi: 10.1093/eurheartj/ehz016
40. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand K et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177-192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014
41. Grundy S, Stone N, Bailey A et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625
42. Saran R, Robinson B, Abbott K et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004
43. Kovesdy C, Astor B, Longenecker J et al. Association of kidney function with serum lipoprotein(a) level: the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991–1994). *Am J Kidney Dis* 2002;40:899-908. doi: 10.1053/ajkd.2002.36319
44. Lin J, Reilly M, Terembula K et al. Plasma lipoprotein(a) levels are associated with mild renal impairment in type 2 diabetics independent of albuminuria. *PLoS One* 2014;9:e114397. doi: 10.1371/journal.pone.0114397
45. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:105-115.
46. Uhlig K, Wang S, Beck G et al. Factors associated with lipoprotein(a) in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:28-38. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.043
47. Doucet B, Kostner K, Kaiser O et al. Live donor study – implications of kidney donation on cardiovascular risk with a focus on lipid parameters including lipoprotein a. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:901-904. doi: 10.1111/nep.12792
48. Kronenberg F, Kathrein H, König P et al. Apolipoprotein(a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:1405-1411. doi: 10.1161/01.atv.14.9.1405
49. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1889-1898
50. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a) – resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
51. Gambhir J, Kalra O, Khaira A et al. Association between high molecular weight apolipoprotein isoforms and lipoprotein levels in advanced chronic kidney disease and the effect of hemodialysis. *Indian J Nephrol* 2013;23:18-23. doi: 10.4103/0971-4065.107189
52. Parsons D, Reaveley D, Pavitt D et al. Lipoprotein (a) levels in those with high molecular weight apo (a) isoforms may remain low in a significant proportion of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1848-1853. doi: 10.1093/ndt/gfg276
53. Gault M, Longerich L, Purchase L et al. Comparison of Lp(a) concentrations and some potential effects in hemodialysis,

CAPD, transplantation, and control groups, and review of the literature. *Nephron* 1995;70:155-170. doi: 10.1159/000188578

54. Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F et al. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *J Clin Invest* 1993;91:397-401. doi: 10.1172/JCI116213

55. Kronenberg F, Konig P, Neyer U et al. Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:110-120.

56. Kalra O, Khaira A, Gambhir J et al. Lipoprotein (a) in chronic renal failure: effect of maintenance hemodialysis. *Hemodial Int* 2003;7(4):326-331. doi: 10.1046/j.1492-7535.2003.00057.x

57. Barbagallo C, Aversa M, Sparacino V et al. Lipoprotein (a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation. *Nephron* 1993;64(4):560-564. doi: 10.1159/000187400

58. Irish A, Simons L, Savdie E et al. Lipoprotein (a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation. *Aust NZ Med* 1992;22(3):243-248. doi: 10.1111/j.1445-5994.1992.tb02119.x

59. Yun J, Ahn Y, Song K et al. Lipoprotein(a) predicts a new onset of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2016;33:639-643. doi: 10.1111/dme.12862

60. Emdin C, Khera A, Natarajan P et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2761-2772. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.033

61. Rahman M, Yang W, Akkina S et al. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1190-1198. doi: 10.2215/CJN.09320913

62. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:234-237. doi: 10.1007/s10157-013-0875-8

63. Vaziri N. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2016;90:41-52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026

64. Stenvinkel P, Berglund L, Heimbürger O et al. Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;44:1116-1123

65. Hong S, Yang D. Lipoprotein(a) levels and fibrinolytic activity in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1995;69:125-130

66. Joven J, Simo J, Vilella E et al. Accumulation of atherogenic remnants and lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: relation to remission of proteinuria. *Clin Chem* 1995;41:908-913

67. Gansevoort R, Heeg J, Dikkeschei F et al. Symptomatic antiproteinuric treatment decreases serum lipoprotein (a) concentration in patients with glomerular proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:244-250

68. Noto D, Barbagallo C, Cascio A et al. Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55:2433-2439. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00489.x

69. De Sain-Van Der Velden M, Reijngoud D, Kaysen G et al. Evidence for increased synthesis of lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1474-1481

70. Doucet C, Mooser V, Gonbert S et al. Lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: molecular analysis of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) fragments in plasma and urine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:507-513

71. Appel G, Blum C, Chien S et al. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N Engl J Med* 1985;312:1544-1548

72. Rosas S, Joffe M, Wolfe M et al. Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels. *Am J Nephrol* 2008;28:361-365. doi: 10.1159/000112225

73. Brown J, Anwar N, Short C et al. Serum lipoprotein (a) in renal transplant recipients receiving cyclosporin monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:863-867

74. Kostner K, Oberbauer R, Hoffmann U et al. Urinary excretion of apo(a) in patients after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2673-2678

75. Hilbrands L, Demacker P, Hoitsma A et al. The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein

levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2073-2081

76. Brown J, Murphy B, Douglas A et al. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron* 1997;75:277-282

77. Cauza E, Kletzaier J, Bodlaj G et al. Relationship of non-LDL-bound apo(a), urinary apo(a) fragments and plasma Lp(a) in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1568-1572. doi: 10.1093/ndt/gfg181

78. Kostner K, Jansen M, Maurer G et al. LDL-apheresis significantly reduces urinary apo (a) excretion. *European Journal of Clinical Investigation* 1997;27(1):93-95

79. Frank S, Hrzenjak A, Blaschitz A et al. Role of various tissues in apo(a) fragmentation and excretion of fragments by the kidney. *Eur J Clin Invest* 2001;31:504-512

80. Frischmann M, Kronenberg F, Trenkwalder E et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(10):1036-1043. doi: 10.1038/sj.ki.5002131

81. Longenecker J, Klag M, Marcovina S et al. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease: The CHOICE study. *Circulation* 2002;106:2812-2818. doi: 10.1161/01.cir.0000038946.91899.bb

82. Longenecker J, Klag M, Marcovina S et al. High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1794-1802. doi: 10.1681/ASN.2004110922

83. Shlipak M, Fried L, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-1745. doi: 10.1001/jama.293.14.1737

84. Bajaj A, Damrauer S, Anderson A et al. Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction and death in chronic kidney disease: findings from the CRIC study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:1971-1978. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309920

85. Vlad C, Burlacu A, Florea L et al. A comprehensive review on apolipoproteins as nontraditional cardiovascular risk factors in end-stage renal disease: current evidence and perspectives. *International Urology and Nephrology* 2019;51(7):1173-1189. doi: 10.1007/s11255-019-02170-w

86. Kollerits B, Drechsler C, Krane V et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) isoforms and clinical endpoints in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus: results from the 4D Study. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1901-1908. doi: 10.1093/ndt/gfv428

87. Konishi H, Miyauchi K, Tsuboi S et al. Plasma lipoprotein(a) predicts major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease who undergo percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016;205:50-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.12.007

88. Pedersen T, McCormick S, Tsimikas S et al. Lipoprotein(a) accelerates atherosclerosis in uremic mice. *J Lipid Res* 2010;51(10):2967-2975. doi: 10.1194/jlr.M006742

89. Ma K, Gong T, Hu Z et al. Lipoprotein(a) accelerated the progression of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2018;19(1):192. doi: 10.1186/s12882-018-0986-2

90. Nave A, Lange K, Leonards C et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;242:496-503. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021

91. Erqou S, Kaptoge S, Perry P et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-423. doi: 10.1001/jama.2009.1063

92. Chen Y, Zhan X, Zhao Q et al. Serum lipoprotein(a) and risk of hemorrhagic stroke among incident peritoneal dialysis patients: a large study from a single center in China. *Renal Failure* 2019;41(1):800-807. doi: 10.1080/0886022X.2019.1659151

93. Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical prac-

tice guideline. *Ann Intern Med* 2014;160(3):182. doi: 10.7326/M13-2453

94. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):829-839. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5

95. Landray M, Haynes R, Hopewell J et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212. doi: 10.1056/NEJMoa1300955

96. Anderson T, Boden W, Desvigne-Nickens P et al. AIM-HIGH Investigators. Safety profile of extended-release niacin in the AIM-HIGH trial. *N Engl J Med* 2014;371:288-290. doi: 10.1056/NEJMoa1311039

97. Thompson G, Parhofer K. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Current Atherosclerosis Reports* 2019;21(7):26. doi: 10.1007/s11883-019-0787-5

98. Jaeger B, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:229-239. doi: 10.1038/npcardio1456

99. Viney N, van Capelleveen J, Geary R et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239-2253. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1

100. Schettler V, Neumann C, Peter C et al. The German lipoprotein apheresis registry (GLAR) – almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl* 2017;12(1):44-49. doi: 10.1007/s11789-017-0089-9

101. Beavers K, Beavers D, Bowden R et al. Effect of over-the-counter fish-oil administration on plasma Lp(a) levels in an end-stage renal disease population. *J Ren Nutr* 2009;19(6):443-449. doi: 10.1053/j.jrn.2009.06.005

102. Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp(a) hyperlipoproteinemia. *Hemodial Int* 2010;14(4):498-504. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00476.x

103. Kooshki A, Taleban F, Tabibi H et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum lipids, lipoprotein (a), and hematologic factors in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2011;33(9):892-898. doi: 10.3109/0886022X.2011.605536

104. Bosch T, Thiery J, Gurland H et al. Long-term efficiency, biocompatibility, and clinical safety of combined simultaneous LDL-apheresis and haemodialysis in patients with hypercholesterolaemia and end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(12):1350-1358

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

Сведения об авторах:

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р. мед. наук
199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Тол-

стого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(812)326-03-26. Тел.: +7(812)234-01-65, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Доц. Захаров Михаил Владимирович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6549-3991

Щербаков Евгений Вячеславович
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail: evgenvmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3045-1721

Проф. Бельских Андрей Николаевич, чл.-кор. РАН
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0421-3797

About the authors:

Mikhail O. Pyatchenkov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, Department of Faculty therapy St. Petersburg University. Phone: +7 (812) 3260326; E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Mikhail. V. Zakharov, PhD
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6549-3991

Evgeniy V. Sherbakov
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: evgenvmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3045-1721

Andrei N. Belskykh, professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0421-3797

Поступила в редакцию: 01.10.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 01.10.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© М.З. Гасанов, 2021
УДК 616.74-007.23:616.61]-092

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58

М.З. Гасанов

САРКОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Кафедра внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой хроническое катаболическое состояние, сопровождаемое саркопенией, проявляющейся снижением мышечной массы, силы и выносливости. Согласно определению Европейской рабочей группы по саркопении, у пожилых людей (EWGSOP) саркопения представляет собой прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность. Ее распространенность у пациентов с ХБП, по разным данным, варьирует от 3,9 до 65,5 % в зависимости от пола, возраста и стадии заболевания. Она развивается в результате дисбаланса между деградацией белка и его синтезом. Развитие мышечной атрофии сопряжено с окислительным стрессом, воспалительным процессом и приводит к прогрессированию атеросклероза. Представленный научный обзор содержит современные сведения по проблеме саркопении у пациентов с ХБП, распространенности, молекулярных основах патогенеза, а также ее вклада в сердечно-сосудистый риск и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в обсуждаемой группе.

Ключевые слова: саркопения, мышечная атрофия, хроническая болезнь почек, воспаление, окислительный стресс

M.Z. Gasanov

SARCOPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE, PATHOGENESIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov, Russia

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a chronic catabolic condition accompanied by sarcopenia, manifested by decreased muscle mass, strength, and endurance. As defined by the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP), sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder that is associated with an increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability, and mortality. Its prevalence in patients with CKD, according to various sources, varies from 3.9 to 65.5 %, depending on gender, age, and stage of the disease. It develops as a result of an imbalance between protein degradation and synthesis. The development of muscle atrophy is associated with oxidative stress, inflammation, and leads to the progression of atherosclerosis. This scientific review contains current information on the problem of sarcopenia in patients with CKD, its prevalence, the molecular basis of pathogenesis, as well as its contribution to cardiovascular risk and mortality from cardiovascular diseases in the discussed group.

Keywords: sarcopenia, muscle wasting, chronic kidney disease, inflammation, oxidative stress

Для цитирования: Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. *Нефрология* 2021;25(1):47-58. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58

For citation: Gasanov M.Z. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):47-58. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-47-58

ВВЕДЕНИЕ

Проблемой саркопении в мире ученые активно занимаются с начала 1990-х годов, причем первые

работы были посвящены изучению этого вопроса преимущественно у пожилых [14–16].

Термин впервые был предложен в 1989 году про-

Контактная информация:

Гасанов М.З. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, канд.мед.наук, доцент кафедры. Тел.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Corresponding author:

Gasanov M.Z. 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1. Phone: +7(988)9473750. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

фессором Гарвардской медицинской школы и частного исследовательского университета Тафтса Ирвином Розенбергом. В своей статье он подчеркивал важность этой проблемы, отмечая негативное влияние снижения мышечной массы на физическую активность пациента [1]. Причины этих нарушений связаны не только с изменением качественного состава мышц, уменьшением размера, количества и сократительной способности мышечных волокон, но и с их замещением жировой тканью [2].

Существуют несколько профессиональных научных сообществ, которые занимаются изучением этой темы, проведением клинических исследований, анализом достижений в этой области, а также подготовкой клинических рекомендаций. К ним относятся Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN), Общество по изучению саркопении, кахексии и истощающих заболеваний (SSCWD), Международная рабочая группа по саркопении (IWGS), Фонд Национального института здоровья (FNIH), Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) и другие [3].

В 2019 году экспертами EWGSOP был опубликован третий пересмотр (первая публикация была в 2010 году [4]) клинических рекомендаций по данной проблеме [5]. В документе актуализирована информация по диагностике саркопении, классификации, оценке тяжести и прогноза пациентов.

Согласно последнему определению EWGSOP, саркопения представляет собой прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смертность. Саркопения характерна для пожилых, однако может встречаться и в более раннем возрасте [5].

Определение частоты встречаемости и особенностей течения этого клинического состояния сегодня проводится у пациентов с сахарным диабетом [17], циррозом печени [18], онкологическими заболеваниями [19] и др.

Особый интерес представляет изучение этого вопроса в группе пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на разных стадиях болезни [8, 10–13, 20]. Это связано, прежде всего, с высокой распространенностью ХБП, которая составляет 11–13% в популяции, а также с повышенной частотой встречаемости факторов, способствующих прогрессированию саркопении в этой группе пациентов: уремическая интоксикация [21, 22], системный воспалительный процесс [23–25], окислительный стресс [26, 27], анемия [28–30] и др. [6].

С целью выявления саркопении у пациентов с ХБП различными научными коллективами применялись, в том числе, критерии EWGSOP [7–9]. Однако, несмотря на возможности и многообразие критериев оценки, единой позиции экспертов в диагностике этой проблемы у пациентов с патологией почек нет, что представляет научную проблему.

Распространенность

Распространенность саркопении у пациентов с ХБП зависит от ряда факторов: пол, возраст, стадия заболевания, применение программного гемодиализа, критерии, которые были использованы для ее идентификации и другие.

В исследовании Zhou и соавт. саркопения верифицировалась по двум параметрам (мышечная масса и мышечная сила) у пациентов с ХБП 3–5 стадий, имела гендерные различия, встречаясь в 2 раза чаще у мужчин (16%), чем у женщин (8%) [31].

Pereira и соавт. провели сравнительное исследование, в котором продемонстрировали вклад различных методик в диагностику саркопении с использованием двух критериев. Группу составили 287 больных с ХБП 3–5 стадий. Всем пациентам была выполнена оценка мышечной силы с применением кистевого динамометра и мышечной массы, определенной тремя способами: А – с помощью параметра окружности мышц плеча (ОМП <90% от должной), В – глобальной субъективной оценки (SGA) и С – индекса скелетно-мышечной массы (ICMM <10,76 кг/м² для мужчин и ICMM <6,76 кг/м² для женщин), полученного по результатам биоимпедансометрии. В зависимости от сочетания мышечной силы с одним из трех расчетных показателей А, В и С распространенность саркопении в группе составила 9,8, 9,4 и 5,9% соответственно [32].

В другой работе, посвященной этой проблеме, Sousa и соавт. изучали распространенность саркопении у пациентов на додиализных стадиях ХБП по критериям двух экспертных групп EWGSOP и FNIH в сравнительном аспекте. В среднем она составила 11,9 и 28,7% соответственно. Согласно этим протоколам, проводилась оценка трех параметров: мышечной силы, мышечной массы и мышечной производительности (по результатам TUG-теста «Встань и иди» и теста 6-минутной ходьбы). Авторами была установлена прямая связь между прогрессированием ХБП и увеличением частоты встречаемости саркопении: 34,5% (стадии 2 и 3А) и 65,5% (стадии 3Б, 4 и 5) [20]. Стоит отметить, что показатель мышечной производительности вносил наибольший вклад в распространенность саркопении в группе, что, вероятно, повлияло на окончательный результат.

На риск развития саркопении при ХБП оказывает влияние не только возраст, но и статус питания. Повышенное потребление белка в сутки приводит к гиперфилтрации, увеличению внутриклубочкового давления, избыточному образованию азотистых оснований и др. [33]. В связи с чем пациентам на додиализных стадиях ХБП рекомендуется ограничение потребления животного белка, что имеет некоторые негативные последствия в виде компенсаторного усиления катаболизма, в том числе, в мышечной ткани. Развивающееся снижение мышечной массы в этой группе пациентов является предиктором истинной саркопении. В работе Claudia D'Alessandro и соавт. было показано, что у мужчин с ХБП 3б–5 стадий ($n=80$), придерживающихся малобелковой диеты, но имеющих надлежащий суточный калораж, в старческом возрасте саркопения развивалась чаще (55%), чем в группе пожилых пациентов (12,5%) [9].

Снижение обсуждаемых показателей саркопении также происходит в группе пациентов с терминальной ХПН, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). Бразильские ученые Lamarca и соавт. в своей работе произвели попытку оценки распространенности снижения мышечной массы и/или силы у 102 пожилых пациентов (средний возраст $70,7 \pm 7$ лет) с ХБП 5Д стадии. Для подтверждения саркопении применялись клинические критерии IWGS и EWGSOP, которые предполагают различные пороги отсечения обсуждаемых параметров. В зависимости от того, какие методы применялись для оценки мышечной массы (денситометрия, биоимпедансометрия, суммарная толщина кожных складок, окружность икроножной мышцы, окружность мышц плеча и др.) и какие комбинации этих результатов с показателями кистевой динамометрии учитывались при расчетах, саркопения встречалась в 3,9–63,3% случаев [34].

Rep и соавт. при помощи биоимпедансометрии и кистевой динамометрии выявили саркопению (15% у мужчин и 11,8% у женщин) пациентов с ХБП, получавших лечение программным ГД ($n=131$). При дальнейшей рандомизации групп была обнаружена связь обсуждаемого параметра с возрастом. Так, среди пациентов старше 50 лет саркопения встречалась у 18% пациентов, а старше 60 лет – у 33,3% больных [35].

Снижение мышечной массы и силы было верифицировано также в работе Simone Vettoretti и соавт. Этот показатель составил 24% среди пожилых пациентов (средний возраст ≥ 65 лет) с ХБП 3б–5 стадий ($n=113$) [62].

Таким образом, анализ реальной распространен-

ности саркопении у пациентов с ХБП на основании имеющихся данных является непростой задачей. Эпидемиологических исследований с большой выборкой пациентов по данной проблеме не проводилось, а цифры, представленные в пилотных работах, в значительной степени разнородны и зависят в большей степени от того, какими критериями ученые пользовались при проведении оценки.

Вероятно, что применение трех критериев EWGSOP или FNIH может быть более предпочтительным для этих целей, однако, это требует дальнейшего изучения в более крупных исследованиях.

Существующие клинические исследования в области изучения распространенности саркопении у пациентов с ХБП демонстрируют отсутствие единых диагностических подходов к этой проблеме. В связи с чем с целью ее решения требуется разработать индивидуальный алгоритм диагностики саркопении в этой группе с учетом патогенетических особенностей потери мышечной массы, что имеет, прежде всего, важное прогностическое значение. Очевидно, что его создание и спецификация критериев внесут коррективы в существующие знания в этом вопросе и повысят качество и информативность оценки.

Патогенез

Патогенез саркопении при ХБП является многокомпонентным и имеет сложную молекулярную основу. Ключевым аспектом в ее развитии является дисбаланс между синтезом белка и его деградацией. Даже небольшой перевес этой системы в пользу катаболизма приводит к прогрессирующей потере клеточного белка и, как следствие, уменьшению мышечной массы. Центральным регулятором катаболизма/анаболизма мышечной ткани выступает сигнальный белок mTOR [36].

Процесс мышечного истощения реализуется через убиквитин-протеасомную систему (УПС), каспазу-3, лизосомы, миостатин и других участников. А их активность, в свою очередь, потенцируется изменениями, развивающимися на фоне ХБП: метаболическим ацидозом, системным воспалительным процессом, уремической интоксикацией, анемией, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, дисрегуляцией микроРНК и др. Программный гемодиализ, проводимый пациентам с терминальной ХПН, также подавляет синтез белка и индуцирует его деградацию [37].

Метаболический ацидоз и его роль в поддержании катаболизма

Известно, что метаболический ацидоз у пациентов с ХБП развивается в результате снижения реабсорбции бикарбоната в канальцах почек и его синте-

за, а также нарушения экскреции протонов водорода в виде ионов аммония, что приводит к снижению рН. Механизмы, по которым ацидоз способствует прогрессированию ХБП, полностью не изучены, но могут включать усиление фиброза посредством активации системы комплемента вследствие увеличения концентрации NH_4^+ в интерстиции, а также повышение уровней эндотелина, ангиотензина II и альдостерона [67, 68]. Вследствие этого происходят усиление деградации белка и торможение его синтеза, формируется саркопения.

Первые экспериментальные работы, подтверждающие эту теорию, проводились еще в 1930-х годах [38]. Однако позже, в середине 1980-х годов ученые вновь вернулись к этой теме. В нескольких работах было показано, что в ответ на метаболический ацидоз умеренно снижался синтез белка в мышечной ткани и существенно ускорялся катаболизм, а курсовое введение бикарбоната в значительной степени подавляло эти процессы [39–42]. В условиях метаболического ацидоза это происходит в результате повышения экспрессии мРНК убиквитина и субъединиц протеасом, отвечающих за внутриклеточный протеолиз в УПС [43]. Стоит отметить, что глюкокортикоиды в данном случае выступают в роли обязательных синергистов по отношению к ацидозу в активации УПС [44, 45].

Тем не менее, предположения о влиянии изменений внутриклеточной рН на деятельность УПС не подтвердились [46]. Требовались дальнейшее изучение природы метаболического ацидоза и поиск сигнальных путей, через которые он реализует свое действие на клетку. Это привело исследователей к обнаружению связи изменений рН и чувствительности клеток к инсулину. Оказалось, что у пациентов с ХБП метаболический ацидоз вызывал инсулинорезистентность по инсулин/IGF-1/PI3K/Akt пути. Как следствие происходили усиление деградации белка, снижение мышечной массы и развитие саркопии [47].

IGF-1/PI3K/Akt сигнальный путь и белковый обмен

Нормальное функционирование киназного каскада IGF-1/PI3K/Akt направлено на поддержание анаболических процессов и подавление катаболических. Его запускает инсулин или IGF-1, который связывается со своим рецептором на поверхности клеток и приводит к последовательному фосфорилированию IGF-1, PI3K и Akt. Как результат этого межмолекулярного взаимодействия апрегуляция mTOR приводит к усилению синтеза белка, а инактивация фактора FoxO тормозит его

деградацию, что поддерживает объем мышечной ткани (рис. 1).

Однако, при ХБП активность IGF-1/PI3K/Akt сигнального пути снижается. Это приводит к дефосфорилированию таких транскрипционных факторов, как FoxO3 или FoxO1, которые повышают экспрессию атрогенов (атрогин-1, TRIM63 и других мышечно-специфичных убиквитиновых лигаз) и индуцируют деградацию белка через УПС и аутофагию [48].

Реализация всех межмолекулярных взаимодействий этого каскада довольно обширна. Вместе с тем, стоит выделить еще один регуляторный белок, связанный с ним, – PTEN. Его экспрессия значительно увеличивалась в ответ на развитие инсулинорезистентности у мышей, которых кормили пищей с богатым содержанием жиров. Фосфатаза PTEN деактивирует PI3K и, таким образом, подавляет активность IGF-1/PI3K/Akt [49]. В результате происходят потеря мышечной массы и прогрессирование саркопии.

Система миостатин/активин и обмен мышечной ткани

В последние годы отмечается смещение парадигмы в отношении нашего понимания эффектов передачи сигналов по миостатин-активинному каскаду. Появление новых доказательств в этой области знаний указывает на значимую роль обсуждаемого сигнального пути во влиянии не только на скелетную мускулатуру, но и на сердце, ремоделирование сосудов, чувствительность к инсулину, старение клеток и процессы фиброза. Многочисленные межмолекулярные взаимодействия миостатина и его эффекты требуют пересмотра сложившейся традиционной концепции. Поэтому изучение этих механизмов сможет внести существенный вклад в патофизиологию саркопии, воспаления, сосудистого повреждения у пациентов с ХБП. Миостатин представляет собой фактор роста и дифференцировки 8 и является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), который выступает в роли отрицательного регулятора роста мышечной ткани. Он экспрессируется, преимущественно, в скелетной мускулатуре в ответ на различные стимулы, такие как окислительный стресс, воспаление, гипераммониемия, ангиотензин II и глюкокортикоиды [50]. Связываясь с активинным рецептором ActRIIB/A на поверхности плазматической мембраны клетки, он запускает киназный каскад, регулируя процессы миогенеза посредством лиганды транскрипционных факторов (рис. 2).

Уровень миостатина уже на ранних стадиях

Рисунок 1. Схема активации IGF-1/PI3K/Akt-сигнального пути и регуляции обмена мышечной ткани [48].

FoxO – транскрипционный фактор; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IRS1 – субстрат инсулинового рецептора 1; MAFbx – F-box белок мышечной атрофии; Akt – протеинкиназа B, mTOR – серин-треониновая протеинкиназа (мишень рапамицина млекопитающих); PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PTEN – фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат 3-фосфатаза и фосфатаза с двойной субстратной специфичностью; TRIM63 – E3 убиквитин-протеин лигаза.

Figure 1. Scheme of IGF-1 / PI3K / Akt signaling pathway activation and regulation of muscle tissue metabolism [48].

Abbreviations: FoxO, forkhead box protein O; IGF, insulin-like growth factor; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MAFbx, F-box only protein 32; Akt – protein kinase B; mTOR, mammalian target of rapamycin; p, phosphorylated; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein phosphatase; TRIM63, E3 ubiquitin-protein ligase TRIM63.

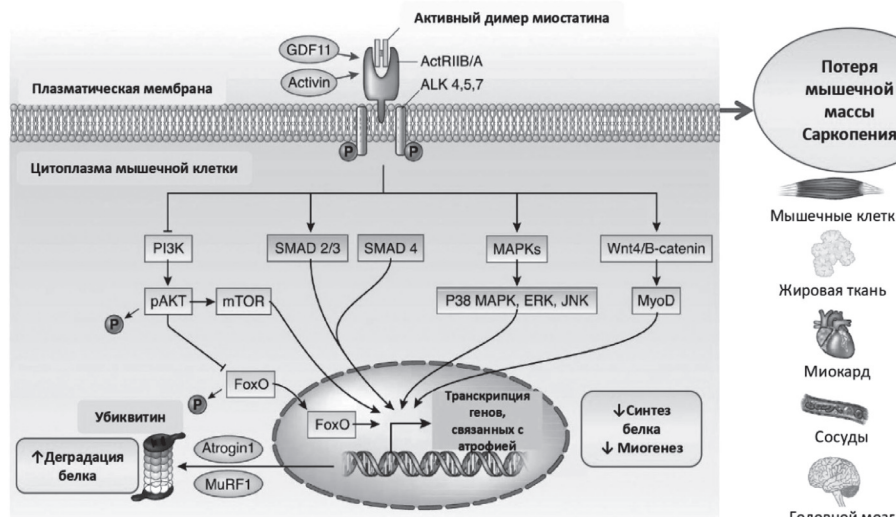
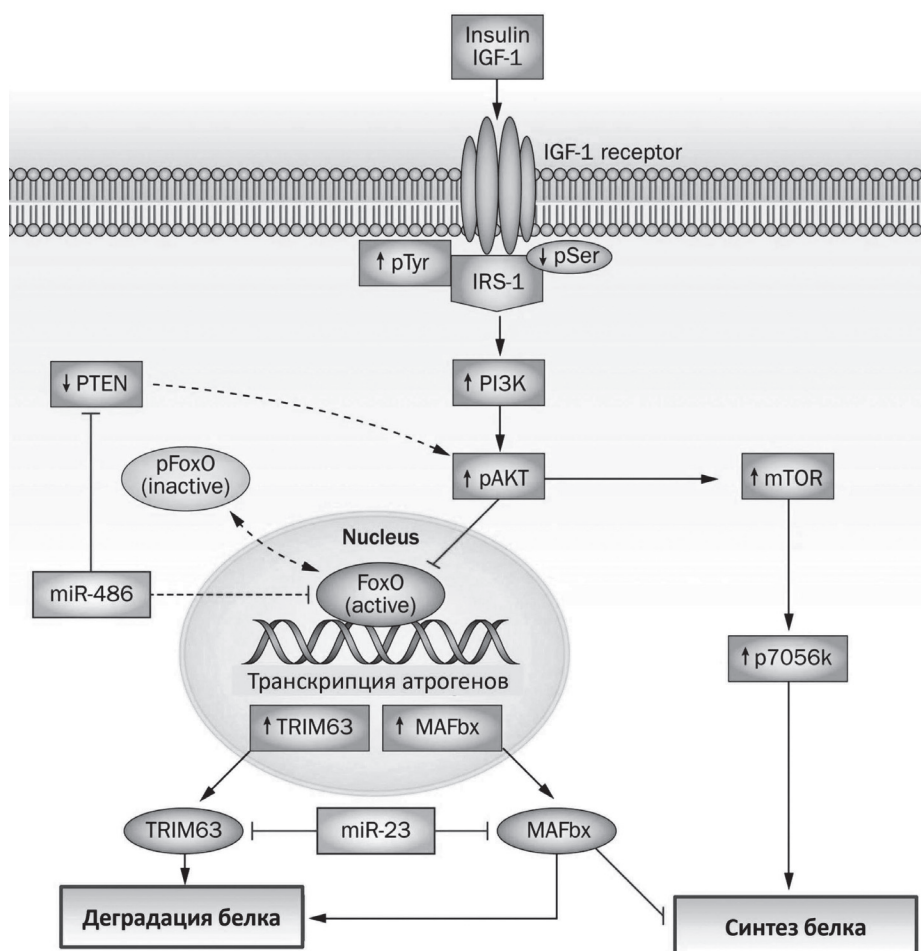


Рисунок 2. Схема сигнального пути миостатина [50].

ATII – ангиотензин II; ERK – внеклеточные регулируемые киназы; GC – глюкокортикоиды; GDF11 – дифференцировочный фактор роста 11; IL-6 – интерлейкин 6; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; mTOR – белок рапамицина млекопитающих; MyoD – фактор миогенной дифференцировки; pAkt – фосфорилированная протеинкиназа B; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа.

Figure 2. Representation of the structure of myostatin (MSTN) signaling pathway [50].

Abbreviations: ATII, angiotensin II; ERK, extracellular signal-regulated kinases; GC, glucocorticoids; GDF11, growth differentiation factor 11; IL-6, interleukin-6; JNK, c-Jun N-terminal kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; MyoD, myogenic differentiation; pAkt, phosphorylated Akt; TNF-α, tumor necrosis factor α.

ХБП повышен и отрицательно коррелирует со СКФ [51, 52], что, с одной стороны, приводит к подавлению передачи сигналов с pAkt вниз по каскаду, последующему фосфорилированию факторов группы FoxO, повышению экспрессии убиквитин-Е3-лигаз (атрогина-1 и белка MuRF1) и УПС-опосредованной деградации белка. А с другой стороны – миостатин ингибирует Akt/mTOR путь в ответ на стимуляцию инсулином и IGF-I, снижая активность анаболических процессов и дифференцировки миоцитов.

Dong-Tao Wang и соавт. в небольшой плацебо-контролируемой экспериментальной работе показали, что уровни миостатина у крыс с ХБП были в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой. Они установили, что такое повышение было связано с активацией нуклеарного фактора каппа бета (NF-κB), индуцированного повышенной экспрессией мРНК ФНО-α и ФНО-R1, наблюдаемыми при ХБП [53].

Введение антимиостатиновых химерных антител экспериментальным мышам с ХБП, экспрессия миостатина в мышцах которых была повышена в 2,5 раза, привело к увеличению массы тела животных, приросту мышечной массы, снижению уровней воспалительных цитокинов, улучшению функционирования сателлитных клеток и передачи сигналов вниз по каскаду IGF-1/PI3K/Akt [54].

Таким образом, миостатин можно рассматривать не только в качестве прогностического маркера у пациентов с саркопенией на разных стадиях ХБП, но и в качестве перспективной фармакологической мишени замедления потери мышечной массы в обсуждаемой группе больных.

Воспаление и саркопения

Одним из патогенетических звеньев прогрессирующей потери мышечной массы у пациентов с ХБП является системный воспалительный процесс. Установлено, что такие провоспалительные цитокины и острофазовые белки, как ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, ИФ-γ, сывороточный белок амилоида А, СРБ, у них в крови повышены [55–57].

В когортном исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study) признаки воспаления были обнаружены у 86 % пациентов с ХБП, однако, значительное повышение маркеров воспаления отмечалось только у 12 % исследуемой группы [58].

Выделяют два основных механизма, по которому ИЛ-6 приводит к усилению протеолиза. По одному из них он повышает экспрессию транскрипционного фактора SOCS-3, являющегося отрицательным регулятором для белка IRS-1. По-

давление последнего, в свою очередь, приводит к нарушению передачи сигналов по инсулин/IGF-1/PI3K/Akt сигнальному пути и активации каспазной и УПС-опосредованной деградации белка [59]. По другому сценарию ИЛ-6 реализует свое действие также через фактор stat3, активация которого производит эффект, подобный миостатину [60].

Кроме того, в эксперименте на мышах было установлено, что введение ФНО-α и ИЛ-6 вызывало у них мышечную атрофию, в то же время она замедлялась на фоне нейтрализации этих цитокинов. ФНО-α также увеличивает экспрессию миостатина, что ускоряет катаболические процессы в мышечной ткани [61].

Группа итальянских ученых выступила с новой концепцией по этому вопросу. Они полагают, что мышечное истощение при ХБП может быть связано больше с внутримышечным, но не с системным воспалительным процессом. В своей работе они продемонстрировали отсутствие разницы в повышенных уровнях провоспалительных цитокинов в крови пожилых пациентов с ХБП и саркопенией и без таковой, связав это с индивидуальной восприимчивостью мышечной ткани, а также разницей в их нутритивном статусе. Они сделали предположение, что при ХБП имеет место общая активация системного воспалительного ответа, но воспаления самого по себе недостаточно для того, чтобы вызвать развитие саркопении [62].

Благодаря открытиям в области патогенеза ХБП в последнее время всё больше уделяется внимания коррекции осложнений, связанных с ней, в том числе, саркопении. В фокусе ученых находится оценка влияния физических упражнений на темпы потери мышечной массы у пациентов обсуждаемой группы. Воспаление при этом рассматривается в качестве физиологической реакции в ответ на физические упражнения и является важным регулятором активности сателлитных клеток [63].

В настоящее время нет единого мнения по вопросу выбора биомаркеров воспаления, которые следует оценивать у больных с ХБП, а также относительно их пороговых значений. Разные группы ученых предлагают для этих целей определять различные показатели, а также описывают их уровни, основанные на средних значениях и корреляции с клиническими исходами.

Несмотря на то, что концентрации белков острой фазы, про- и противовоспалительных цитокинов имеют тенденцию к совместному увеличению при ХБП, существует несоответствие в скорости и величине повышения отдельных из них. Таким образом, большей информативно-

стью обладает групповой анализ одновременно нескольких показателей, а не их индивидуальная количественная оценка для описания преобладающего воспалительного состояния.

В то же время, уровни маркеров воспаления могут значительно варьировать в организме во времени, что делает неясной достоверность однократного измерения цитокинов для прогнозирования клинических исходов.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении влияния воспаления на развитие мышечного истощения у пациентов с ХБП, его точный вклад в этот процесс остается до конца не исследован, что представляет научный интерес.

Окислительный стресс и ХБП

Окислительный стресс при ХБП развивается в результате дисбаланса между образованием свободных радикалов и антиоксидантной защитой [витамины Е и С, глутатион, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и др.]. В результате некоторые биомолекулы, такие как фосфолипиды мембран, белки и ДНК, подвергаются окислению, что приводит к их структурным и функциональным изменениям [64]. Этот процесс происходит, преимущественно, в митохондриях с участием ферментов цитохромоксидазы, в частности цитохрома Р450. Побочные продукты этих превращений, такие как активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА), способствуют прогрессирующему повреждению клеток, тканей и органов, в том числе почек [65]. Было показано, что наличие окислительного стресса может вызвать значительные изменения в нормальной почке, подобные тем, которые наблюдаются при ХБП. Молекулы окислителей вызывают ишемию почек, повреждение клубочков, гибель клеток и апоптоз, стимулируя при этом выраженный воспалительный процесс.

Вместе с тем, в средних концентрациях АФК и АФА могут выступать в роли вторичных мессенджеров и регулировать передачу сигналов в клетке.

Мышечное истощение сопряжено с повышением продукции провоспалительных цитокинов, а также АФК. Последние вызывают увеличение ФНО- α , который индуцирует экспрессию миостатина через NF- κ B, что дополнительно стимулирует образование миостатина, сопровождаемое высвобождением ИЛ-6 в мышцах [66]. Вследствие этого происходит дополнительное увеличение АФК за счет снижения уровней восстановленной никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (НАДФН-оксидазы) и митохондриальной дисфункции, что замыкает «порочный круг», приводя снова к активации синтеза миостатина. Роль по-

следнего в развитии саркопении при ХБП обсуждалась выше [71].

Х.С. Ling и соавт. выделяют 4 различных пути, по которым развивается окислительный стресс при ХБП: классический окислительный стресс, хлорированный стресс, нитроактивный стресс и карбонильный стресс [69].

Одними из основных представителей АФК, ответственными за развитие окислительного стресса, являются супероксиды ($\bullet$ O₂). В физиологических условиях они производятся при участии НАДФН-оксидазы в фагоцитах и эндотелиальных клетках и нейтрализуются СОД с образованием пероксида водорода (H₂O₂). Рядом авторов установлено, что при ХБП активность НАДФН-оксидазы значительно повышена, а СОД снижена [70].

В то же время, анионы супероксидов вступают в реакцию с оксидом азота (NO) с образованием сильного окислителя – пероксинитрита (ONOO⁻), что снижает доступность NO, приводит к гиперпродукции супероксидов из eNOS, вызывая развитие нитроактивного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Под действием миелопероксидазы (МПО) H₂O₂ и ионы хлора (Cl⁻) метаболизируются в гипохлорную кислоту (HOCl), поддерживая так называемый хлорированный стресс. Повышенное формирование конечных продуктов гликирования (AGEs) приводит к развитию карбонильного стресса, который индуцирует воспалительный процесс при ХБП. В табл. 1 представлены некоторые механизмы развития окислительного стресса, а также нарушения антиоксидантной защиты.

Ввиду низкой концентрации, высокой биологической активности и короткого периода полураспада АФК их прямое выявление *in vivo* представляет определенные сложности, а разовое определение обладает низкой информативностью.

С целью оценки выраженности окислительного стресса обычно определяют уровни следующих циркулирующих биомаркеров: окисленного липопротеина низкой плотности (ox-LDL), AGEs, окисленных белковых тиолов и др. (табл. 2).

На ранних стадиях ХБП в крови пациентов уже могут быть обнаружены некоторые из них, такие как AOPPs, MDA и F2-изопростаны. Их уровень возрастает по мере снижения функции почек, что подтверждает мнение о том, что окислительный стресс усиливается по мере прогрессирования ХБП.

Таким образом, существующие доклинические и клинические исследования показали, что окислительный стресс играет значимую роль в прогрессировании ХБП и потере мышечной массы.

Таблица 1 / Table 1

Особенности окислительного стресса и нарушений в работе антиоксидантной защиты при ХБП [26]

Features of disturbed oxidative/antioxidative balance in CKD [26]

Механизм развития окислительного стресса и снижения антиоксидантной защиты	Доказательства этих нарушений при ХБП
Митохондриальное дыхание	- Повышение продукции АФК в митохондриях - Митохондриальная дисфункция
НАДФН-оксидазы	Повышение активности NOX4, вызванной уремическими токсинами, дефицитом цинка, и РААС
Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS)	Нарушение функции eNOS, вызванная уремическими токсинами, АДМА
Миелопероксидаза (МПО)	Положительная корреляция между сывороточными уровнями 8-изо-ПГФ-2α и МПО
Ксантиноксидазы	Повышение активности ксантиноксидазы при ХБП
Перекисное окисление липидов	Окислительный стресс, индуцированный в/в применением препаратов железа
СОД, пероксидазы, глутатион	- Снижение СОД - Истощение запасов глутатиона - Дефицит селена
Гемоксигеназа 1	Нет данных
Неферментные антиоксиданты	- Гипоальбуминемия - Дефицит селена - Дефицит цинка

Примечание. NOX4 – НАДФН-оксидаза 4; АДМА – асимметричный диметиларгинин; 8-изо-ПГФ 2α – 8-изо-простагландин F2α; СОД – супероксиддисмутаза.

Abbreviations: NOX4 – NADPH Oxidase 4; ADMA – asymmetric dimethylarginine; 8-iso-PGF2α – 8-Iso-Prostaglandin F2α; SOD – superoxide dismutase.

Таблица 2 / Table 2

Циркулирующие биомаркеры окислительного стресса [69]

Circulating biomarkers of oxidative stress [69]

Типы	Биомаркеры
Липиды	- Малондиальдегид (MDA) - Окисленный липопротеин низкой плотности (ox-LDL) - Гидропероксиды липидов
Производные арахидоновой кислоты	- F2-изопропан - Изолеукуландины
Углеводы	Активные альдегиды
Аминокислоты	- Цистеин - Гомоцистеин - Нитротирозин
Белки	- Продукты глубокого окисления белков (AOPPs) - Окисление белковых тиолов
Нуклеиновые кислоты	8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин

Окислительное повреждение при этом является не только важным патогенетическим механизмом, но и осложняется уремическим статусом, проведением гемодиализа и наличием сопутствующих заболеваний. Это необходимо учитывать при выборе наиболее подходящего биомаркера. Обсуждаемые показатели являются перспективными в оценке степени выраженности окислительного стресса у пациентов с ХБП и саркопенией, но их клиническое применение требует дальнейшего изучения.

Уремические токсины и митохондриальная дисфункция

Уремические токсины, накапливающиеся в организме в условиях ХБП, проявляют биологическую активность. Согласно классификации Европейской рабочей группы по уремикам

токсинам EUTox (2012), в зависимости от размера и связывающих свойств выделяют свободные водорастворимые низкомолекулярные соединения (0,5 кДа), средние молекулы (0,5–60 кДа) и соединения, связанные с белками [72].

Особый интерес представляет последняя группа ввиду их прочного связывания с альбумином, сложностей, ассоциированных с их удалением во время процедуры гемодиализа, а также их влияния на прогрессирование ХБП и развитие ее осложнений. К ним относятся индоксилсульфат (ИС), п-крезил сульфат (ПКС), асимметричный диметиларгинин (АДМА), индолуксусная кислота, гиппуровая кислота, кинуреновая кислота, 3-карбоксит-4-метил-5-пропил-2-фуранпропановая кислота и др. Их нефро- и

кардиотоксичность усиливаются окислительным стрессом и системным воспалением [61].

Эти токсины поглощаются клетками с помощью переносчика органических анионов (ПОА) и реализуют свое повреждающее действие через НАДФН-оксидазу, что приводит к увеличению АФК и провоспалительных цитокинов. Кроме того, индолсодержащие токсины, такие как ИС, действуют также через лиганд арилуглеводородного рецептора (АНР), который работает, в том числе, как один из компонентов УПС. В работе Y. Enoji и соавт. было установлено, что среди уремических токсинов, связанных с белками, ИС способствовал потере массы скелетных мышц за счет повышения экспрессии атрогина-1 и миостатина [22]. Развитие окислительного стресса, вызванного ИС, подавляло экспрессию ключевого регулятора биосинтеза митохондрий – PGC-1 α , что приводило к митохондриальной дисфункции и усиливало мышечное истощение [73].

Вместе с тем, ИС повышал экспрессию в печени отрицательного регулятора обмена железа – гепсидина [30]. Вследствие дефицита железа и сниженного синтеза эритропоэтина у пациентов с ХБП нарастали анемия и гипоксия, что нарушало процессы тканевого дыхания, усиливало митохондриальную дисфункцию и индуцировало протеолиз.

ПКС является еще одним представителем группы соединений, связанных с белками. Повышение его уровня связано с ухудшением почечной функции и прогрессированием мышечного истощения. Однако в отличие от ИС свое действие ПКС реализует по другому механизму, в частности, за счет уменьшения инсулин-стимулированного захвата глюкозы и снижения передачи сигналов по инсулин/IGF-1/PI3K/Akt/mTOR-пути [74].

Одним из ключевых маркеров уремической интоксикации является АДМА. В работе J. Yabuuchi и соавт. была установлена сильная корреляционная связь между повышением его уровня и выраженностью саркопении у пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом. АДМА стимулирует протеолиз в мышцах, вероятно, за счет усиления воспалительного процесса, окислительного стресса и инсулинорезистентности. Однако этот механизм до конца не ясен и требует дальнейшего изучения [75].

Таким образом, перечисленные патогенетические механизмы развития саркопении у пациентов с ХБП являются ведущими, но, безусловно, не единственными в этом процессе. Стоит рассматривать не только их индивидуальный, но и содружественный вклад в прогрессирование как ХБП, так

и мышечного истощения. В связи с чем остается перспективным поиск новых межмолекулярных взаимодействий при этом клиническом состоянии, а также комплексная оценка активности внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за обмен мышечной ткани. Это позволит углубить существующие фундаментальные представления об основах развития саркопении при ХБП, расширить возможности для ее фармакологической коррекции и повлиять на прогноз основного заболевания.

Клиническое значение

Саркопения, развивающаяся на фоне ХБП, представляет собой хроническое состояние, ассоциированное с возрастом и полом, сопровождающееся уменьшением массы, силы и выносливости мышц. Среди пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом, ее распространенность составляет около 37% [76], в то время как на более ранних стадиях болезни этот показатель варьирует в пределах 5,9–9,8% [32]. В связи с патогенетическими особенностями развития и прогрессирования этого клинического состояния ряд авторов для обозначения потери мышечной массы на фоне ХБП предлагают использовать термин «уремическая саркопения», подчеркивая причину и происхождение мышечной атрофии [77].

Распространенность и прогностическая роль саркопении у пациентов с ХБП, получающих консервативную терапию, зависят от метода, применяемого для ее оценки. Саркопения, определяемая как снижение мышечной силы (по данным кистевой динамометрии) в сочетании со сниженным ИСММ, определенным при помощи биоимпедансометрии, имеет более сильную связь с риском смерти, чем снижение мышечной силы в сочетании с мышечным истощением по результатам SGA или ОМП. Однако необходимы дальнейшие исследования, проверяющие валидность диагностических критериев саркопении в разных когортах пациентов с ХБП [32].

Выраженность саркопении коррелирует с эндотелиальной дисфункцией, прогрессированием атеросклероза и, как следствие, повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что составляет более половины всех случаев смерти в этой группе.

Нарастание в крови уровней провоспалительных цитокинов, уремических токсинов, а также окислительный стресс создают условия для потенцирования экспрессии миостатина в различных клетках и тканях организма, включая скелетные мышцы, гладкомышечные клетки сосудов и циркулирующие клетки воспаления у пациентов с

ХБП. Это вызывает развитие мышечной атрофии, прогрессирование атеросклероза, воспаление, фиброз и старение клеток сосудистой стенки [50].

Некоторые уремические токсины, такие как АДМА, ИС, ПКС, обладают проатерогенными свойствами. В частности, АДМА отводится роль эндогенного ингибитора NO-синтазы и участие в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП [78]. К особенностям атеросклеротического процесса у этих пациентов относят концентрическую гиперплазию меди, гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, повышенное образование коллагена, утолщение сосудистой стенки и ее последующую кальцификацию.

В работе V. Menon и соавт. установлено, что метаболический ацидоз был связан с повышением смертности у пациентов с ХБП [79].

Вместе с тем, прогрессирующая потеря мышечной массы сопровождается также увеличением риска падений и переломов, снижением способности заниматься повседневной деятельностью, нарушением мобильности, утратой пациентом независимости, появлением потребности в уходе за ним.

В систематическом обзоре K. Nira и соавт. продемонстрировали, что саркопения и гиподинамия формируются у пациентов с ХБП синергетически и являются предикторами смертности в этой популяции [80].

У пациентов с ХБП и ожирением продукция медиаторов воспаления адипоцитами ассоциирована с повышенным риском ССО и смертностью от ССЗ [81]. Таким образом, связь между саркопенией и ожирением, также известная как саркопеническое ожирение, по всей видимости, вносит значительный вклад в возникновение неблагоприятных исходов в этой популяции.

В связи с чем раннее выявление, коррекция метаболических нарушений и коморбидных состояний у пациентов с верифицированной саркопенией при ХБП требует пристального клинического внимания. Это связано, прежде всего, с высоким сердечно-сосудистым риском, а также вкладом саркопении в прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопения среди пациентов с ХБП встречается достаточно часто, особенно на поздних стадиях заболевания, и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Она вносит серьезный вклад в прогноз основного заболевания и связана с высоким СС-риском и смертностью от болезней системы кровообращения. Это мультифакторный процесс, и к наиболее частым при-

чинам, приводящим к ее развитию, относятся неспецифический воспалительный процесс, снижение потребляемого белка, метаболический ацидоз, уремическая интоксикация, окислительный стресс, гемодиализ и др. Патогенез мышечного истощения представляет собой совокупность механизмов, одновременно реализующихся в организме и, в частности, в мышечной ткани и объединенных сложными межмолекулярными взаимодействиями. За последние десятилетия ученые значительно продвинулись в его изучении и обновлении знаний в этой сфере. В связи с этим расширился поиск фармацевтических возможностей для ее коррекции у пациентов с ХБП, что позволит снизить обозначенные риски и улучшить прогноз заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Irwin H Rosenberg. Summary comments. The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 50, Issue 5, November 1989, Pages 1231-1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231
2. Paulo Roberto Carvalho do Nascimento, Stéphane Poitras and Martin Bilodeau. How do we define and measure sarcopenia? Protocol for a systematic review. Carvalho do Nascimento et al. Systematic Reviews (2018) 7:51. doi: 10.1186/s13643-018-0712-y
3. Cooper C, Fielding R, Visser M et al. Tools in the Assessment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013 Sep;93(3):201-210. doi: 10.1007/s00223-013-9757-z
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034
5. Alfonso J Cruz-Jentoft, Gülistan Bahat, Jürgen Bauer et al. Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age Ageing* 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
6. Nathan R. Hill, Samuel T. Fatoba, Jason L. Oke et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
7. Moon SJ, Kim TH, Yoon SY, Chung JH, Hwang H-J (2015) Relationship between Stage of Chronic Kidney Disease and Sarcopenia in Korean Aged 40 Years and Older Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV-2, 3, and V-1, 2), 2008-2011. *PLoS ONE* 10(6): e0130740. doi:10.1371/journal.pone.0130740
8. Ranjani N. Moorthi and Keith G. Avin. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 May; 26(3): 219-228. doi: 10.1097/MNH.0000000000000318
9. D'Alessandro C, Piccoli G, Barsotti M et al. Prevalence and Correlates of Sarcopenia among Elderly CKD Outpatients on Tertiary Care. *Nutrients* 2018; 10, 1951. doi:10.3390/nu10121951
10. Лаврищева ЮВ, Румянцев АШ, Захаров МВ, Кулаева НН и др. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5Д стадии. *Нефрология* 2020;24(1):60-66. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66
- Lavrishcheva JV, Rumyantsev ASH, Zakharov MV, Kulayeva NN, Somova VM. Sarcopenia is an actual problem in chronic kidney disease of the 5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):60-66. (In Russ.)
11. Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ, Румянцев АШ. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017;21(4):9-29. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29
- Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NYu, Rumyantsev ASH. Decline of physical performance in patients receiving renal replace-

- ment therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):9-29. (In Russ.)
12. Kittiskulnam P. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis / P. Kittiskulnam [et al.]. *Kidney Int* 2017;92(1):238-247
 13. Giglio, J. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis / J. Giglio [et al.]. *J Ren Nutr* 2018;28(3):197-207
 14. Evans W J, Campbell W W. Sarcopenia and Age-Related Changes in Body Composition and Functional Capacity. *J Nutr* 1993 Feb;123(2 Suppl):465-468. doi: 10.1093/jn/123.suppl_2.465
 15. Butler RN. Did You Say 'Sarcopenia'? *Geriatrics* 1993 Feb;48(2):11-12
 16. Rogers MA, Evans WJ. Changes in Skeletal Muscle With Aging: Effects of Exercise Training. *Exerc Sport Sci Rev* 1993;21:65-102
 17. Sarodnik C, Bours SPG, Schaper NC. The Risks of Sarcopenia, Falls and Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Maturitas* 2018 Mar;109:70-77. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.12.011
 18. Maryam Ebadi, Rahima A Bhanji, Vera C Mazurak. Sarcopenia in Cirrhosis: From Pathogenesis to Interventions. *J Gastroenterol* 2019 Oct;54(10):845-859. doi: 10.1007/s00535-019-01605-6
 19. Jarin Chindapasirt. Sarcopenia in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(18):8075-8077. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8075
 20. Souza VAd, Oliveira D, Barbosa SR et al. (2017) Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One* 2017 Apr 27;12(4):e0176230. doi: 10.1371/journal.pone.0176230
 21. Emiko Sato, Takefumi Mori, Eikan Mishima. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2016 Nov 10;6:36618. doi: 10.1038/srep36618
 22. Yuki Enoki, Hiroshi Watanabe, Riho Arake. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci Rep* 2016 Aug 23;6:32084. doi: 10.1038/srep32084
 23. Yi-Wen Wang, Ting-Yun Lin, Ching-Hsiu Peng. Factors Associated With Decreased Lean Tissue Index in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2017 Apr 27;9(5):434. doi: 10.3390/nu9050434
 24. Liu D, Black BL, Derynck R. TGF- β inhibits muscle differentiation through functional repression of myogenic transcription factors by Smad3. *Genes Dev* 2001; 15: 2950-2966
 25. Tom F O'Sullivan, Alice C Smith, Emma L Watson. Satellite Cell Function, Intramuscular Inflammation and Exercise in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J* 2018 Dec;11(6):810-821. doi: 10.1093/ckj/sfy052
 26. Kristien Daenen, Asmin Andries, Djalila Mekahli. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol* 2019 Jun;34(6):975-991. doi: 10.1007/s00467-018-4005-4
 27. Jorge L Gamboa, Frederic T Billings 4th, Matthew T Bojanowski. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Patients With Chronic Kidney Disease. *Physiol Rep* 2016 May;4(9):e12780. doi: 10.14814/phy2.12780
 28. Hirobumi Asai, Junya Hirata, Mie Watanabe-Akanuma. Indoxyl Glucuronide, a Protein-Bound Uremic Toxin, Inhibits Hypoxia-Inducible Factor dependent Erythropoietin Expression Through Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2018 Oct 2;504(2):538-544. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.018
 29. Liesl Wandrag, Mario Siervo, Heather L Riley. Does Hypoxia Play a Role in the Development of Sarcopenia in Humans? Mechanistic Insights From the Caudwell Xtreme Everest Expedition. *Redox Biol* 2017 Oct;13:60-68. doi: 10.1016/j.redox.2017.05.004
 30. Hirofumi Hamano, Yasumasa Ikeda, Hiroaki Watanabe. The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;1-12. doi: 10.1093/ndt/gfx252
 31. Yunan Zhou, Matthias Hellberg, Philippa Svensson et al. Sarcopenia and Relationships Between Muscle Mass, Measured Glomerular Filtration Rate and Physical Function in Patients With Chronic Kidney Disease Stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Feb 1;33(2):342-348. doi: 10.1093/ndt/gfw466
 32. Raissa A Pereira, Antonio C Cordeiro, Carla M Avesani. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease on Conservative Therapy: Prevalence and Association With Mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Oct;30(10):1718-1725. doi: 10.1093/ndt/gfv133
 33. Gang Jee Ko, Yoshitsugu Obi, Amanda R Tortorici, Kamyar Kalantar-Zadeh. Dietary Protein Intake and Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017 Jan;20(1):77-85. doi: 10.1097/MCO.0000000000000342
 34. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JCD et al. Prevalence of Sarcopenia in Elderly Maintenance Hemodialysis Patients: The Impact of Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Health Aging* 2014 Jul;18(7):710-717. doi: 10.1007/s12603-014-0505-5
 35. Hongqi Ren, Dehua Gong, Fengyu Jia et al. Sarcopenia in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: Incidence Rate, Risk Factors and Its Effect on Survival Risk. *Ren Fail* 2016;38(3):364-371. doi: 10.3109/0886022X.2015.1132173
 36. Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология* 2018;22(5):9-16. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16
 - Gasanov MZ. Molecular aspects of sarcopenia pathogenesis in chronic kidney disease: integrated role of mTOR. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(5):9-16. (In Russ.)
 37. Crowe AV, McArdle A, McArdle F et al. Markers of oxidative stress in the skeletal muscle of patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1177-1183
 38. Chanutin A, Ludewig S. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. V Diets containing whole dried meat. *Arch Intern Med* 1936; 58:60-80
 39. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia. Influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1987; 79:1099-1103
 40. De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2075-2084
 41. Ballmer PE et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95:39-45
 42. Reaich D et al. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993; 265:E230-E235
 43. Mitch WE, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994; 93:2127-2133
 44. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1986; 77:614-621
 45. Price SR, England BK, Bailey JL, Van Vreede K, Mitch WE. Acidosis and glucocorticoids concomitantly increase ubiquitin and proteasome subunit mRNAs in rat muscle. *Am J Physiol* 1994; 267:C955-C960
 46. Bailey JL, England BK, Long RC Jr, Weissman J, Mitch WE. Experimental acidemia and muscle cell pH in chronic acidosis and renal failure. *Am J Physiol* 1995
 47. Nicola Baldini and Sofia Avnet et al. The Effects of Systemic and Local Acidosis on Insulin Resistance and Signaling. *Int J Mol Sci* 2019 Jan; 20(1): 126. doi: 10.3390/ijms20010126
 48. Xiaonan H Wang, William E Mitch. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014 Sep;10(9):504-516. Doi: 10.1038/nrneph.2014.112
 49. Hu Z, Wang H, Lee IH et al. (2010). PTEN Inhibition Improves Muscle Regeneration in Mice Fed a High-Fat Diet. *Diabetes* 59(6): 1312-1320. doi:10.2337/db09-1155
 50. Daniela Verzola, Chiara Barisione, Daniela Picciotto et al. Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019 Mar;95(3):506-517. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.010
 51. Кузорова АС, Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Голубева О.В. Миостатин при белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Нефрология* 2019;23(3):36-41. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41

- Kuzyarova AS, Gasanov MZ, Batyushin MM, Golubeva OV. Myostatin in protein-energy wasting in patients on hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(3):36-41. (In Russ.)
52. Shozo Yano, Atsushi Nagai, Minoru Isomura et al. Relation-ship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function: Shimane CoHRE Study. *PLoS ONE* 10(10): e0141035. doi:10.1371/journal.pone.0141035
53. Dong-Tao Wang, Ya-Jun Yang, Ren-Hua Huang et al. Myostatin Activates the Ubiquitin-Proteasome and Autophagy-Lysosome Systems Contributing to Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:684965. doi: 10.1155/2015/684965
54. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* 2011; 25(5):1653-1663. doi: 10.1096/fj.10-176917
55. Cheung WW, Paik KH, Mak RH. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010 Apr;25(4):711-724. doi: 10.1007/s00467-009-1427-z
56. Liping Zhang, Jie Du, Zhaoyong Hu et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009 Mar;20(3):604-612. doi: 10.1681/ASN.2008060628
57. Eduardo A Oliveira, Wai W Cheung, Kalodiah G Toma, Robert H Mak. Muscle wasting in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2018 May;33(5):789-798. doi: 10.1007/s00467-017-3684-6
58. Jayanta Gupta, Nandita Mitra, Peter A Kanetsky et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Dec;7(12):1938-1946. doi: 10.2215/CJN.03500412
59. Liangyou Rui, Minsheng Yuan, Daniel Frantz et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002 Nov 1;277(44):42394-42398. doi: 10.1074/jbc.C200444200
60. Liping Zhang, Jenny Pan, Yanjun Dong et al. Stat3 activation links a C/EBP δ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* 2013 Sep 3;18(3):368-379. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.012
61. Hiroshi Watanabe, Yuki Enoki, and Toru Maruyama. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull* 2019;42(9):1437-1445. doi: 10.1248/bpb.b19-00513
62. Simone Vettoretti, Lara Caldiroli, Silvia Armelloni et al. Sarcopenia is Associated with Malnutrition but Not with Systemic Inflammation in Older Persons with Advanced CKD. *Nutrients* 2019 Jun 19;11(6):1378. doi: 10.3390/nu11061378
63. Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise. *Exerc Immunol Rev* 2012;18:42-97
64. Vassilios Liakopoulos, Stefanos Roumeliotis, Xenia Gorny et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856
65. Jonathan Himmelfarb, Peter Stenvinkel, T Alp Ikizler, Raymond M Hakim. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002 Nov;62(5):1524-1538. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00600.x
66. Sandhya Sriram, Subha Subramanian, Durga Sathia-kumar et al. Modulation of reactive oxygen species in skeletal muscle by myostatin is mediated through NF- κ B. *Aging Cell* 2011 Dec;10(6):931-948. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00734.x
67. Donald E Wesson, Jan Simoni, Kristine Broglio, Simon Sheather. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 Apr;300(4):F830-837. doi: 10.1152/ajprenal.00587.2010
68. Marion Vallet, Marie Metzger, Jean-Philippe Haymann. Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 Jul;88(1):137-145. doi: 10.1038/ki.2015.52
69. Ling XC, Kuo K. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther* 2018;4:53. doi.org/10.1186/s41100-018-0195-2
70. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxid Redox Signal* 2016 Jul 20;25(3):119-146. doi: 10.1089/ars.2016.6665
71. Vassilios Liakopoulos, Stefanos Roumeliotis, Xenia Gorny et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856
72. Flore Duranton, Gerald Cohen, Rita De Smet et al. and on behalf of the European Uremic Toxin Work Group. Normal and Pathologic Concentrations of Uremic Toxins. *JASN* May 2012, ASN.2011121175; doi: https://doi.org/10.1681/ASN.2011121175
73. Yuki Enoki, Hiroshi Watanabe, Riho Arake et al. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017 Oct;8(5):735-747. doi: 10.1002/jcsm.12202
74. Koppe L, Pillion NJ, Vella RE, et al. P-Cresyl Sulfate Promotes Insulin Resistance Associated with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 Jan;24(1):88-99. doi: 10.1681/ASN.2012050503
75. Yabuuchi J, Ueda S, Nao N. Association between asymmetric dimethylarginine and sarcopenia/frailty in hemodialysis patients. *Kidney International Reports* 2019;4:S1-S437
76. Kim JK, Choi SR, Choi MJ et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 2014; 33(1):64 $\pm$ 8. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.002
77. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;29(9):1655-1665. doi:10.1093/ndt/gft070
78. Maja Pajek, Alexander Jerman, Joško Osredkar, Jadranka Buturović Ponikvar, Jernej Pajek. Association of Uremic Toxins and Inflammatory Markers with Physical Performance in Dialysis Patients. *Toxins (Basel)* 2018 Oct 1;10(10):403. doi: 10.3390/toxins10100403
79. Vandana Menon, Hocine Tighiouart, Nubia Smith Vaughn et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010 Nov;56(5):907-914. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.023
80. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and physical inactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephrourol Mon* 2016; 8(3):e37443. https://doi.org/10.5812/numonthly.37443
81. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007 Sep;86(3):633-638. doi: 10.1093/ajcn/86.3.633

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
None of author have conflicts of interest.**

Сведения об авторе:

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 1. Тел.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

About the author

Associate Prof. Gasanov Mitkhat Zulfugar-oglu, Ph.D. 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhchivanskiy, 29. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Diseases No. 1. Tel.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Поступила в редакцию: 24.08.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 24.08.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© С.С. Мирная, И.С. Маганева, Е.А. Добрева, Н.Г. Мокрышева, 2021
УДК 616.61-008.6:616.447

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-59-69

С.С. Мирная, И.С. Маганева, Е.А. Добрева, Н.Г. Мокрышева*

ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ: КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - заболевание эндокринной системы, развитие которого обусловлено формированием автономной избыточной секреции паратиреоидного гормона и патологией фосфорно-кальциевого обмена. ПГПТ ассоциирован со снижением функции почек и, как следствие, увеличением смертности. Поэтому нарушение функции почек, определяемое как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², рассматривается как показание к хирургическому лечению. У ряда пациентов с ПГПТ возникает вторичный кардиоренальный синдром (5-го типа), который характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии. **ЦЕЛЬ:** оценить состояние экскреторной функции почек у пациентов с ПГПТ при манифестной и мягкой формах и ее динамику при хирургическом и консервативном ведении. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено одномоментное сравнительное и проспективное исследование пациентов с ПГПТ. Для оценки функции почек на фоне выбранной тактики ведения через 6, 12 и/или 24 мес было выполнено клиничко-лабораторное обследование, включавшее оценку тяжести ПГПТ и характеристику кардиоренального синдрома. Изменения СКФ были оценены у 29 пациентов после паратиреоидэктомии и у 27 пациентов с консервативной тактикой ведения (медикаментозного лечения и наблюдательной тактики). Продолжительность исследования составила до 24 мес. СКФ рассчитывали по формуле Modification Diet in Renal Disease Study (MDRD). Стадию хронической болезни почек оценивали согласно современным рекомендациям. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В исследование включены 100 пациентов (10 мужчин и 90 женщин) с ПГПТ: из них 33 человека с мягкой формой ПГПТ и 67 человек с манифестной формой заболевания. Средний возраст составил 57 лет [51;61]. Средние значения СКФ составили 84,1 [73,3; 97,9] мл/мин/1,73 м². Распространенность хронической болезни почек 3-4 стадии среди обследованных лиц была 11 %. Тактика ведения пациентов определялась в соответствии с международными рекомендациями. Изменения функции почек в отдаленном периоде после хирургического лечения характеризовались снижением СКФ в пределах 1-2 стадий хронической болезни почек, в том числе у больных с мягкой формой ($p=0,013$, W-test). Значимых изменений СКФ при проведении медикаментозного лечения и наблюдательной тактики не отмечалось. По результатам нашего анализа признаки кардиоренального синдрома (сочетание хронической болезни почек и кардиоваскулярной патологии) выявлены у 26 % пациентов с ПГПТ. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 40 % пациентов с ПГПТ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Выявлена высокая частота снижения функции почек у пациентов с ПГПТ, в том числе при мягкой форме заболевания. После проведения хирургического лечения и достижения ремиссии ПГПТ значимого улучшения фильтрационной функции почек не наблюдалось. Подтверждена безопасность консервативной тактики. Высокая частота кардиоваскулярной патологии у пациентов с ПГПТ не вызывает сомнений и диктует необходимость проведения проспективного исследования развития данного состояния на большей когорте пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, экскреторная функция почек, хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром

S.S. Mirnaya, I.S. Maganeva, E.A. Dobreva, N.G. Mokrysheva*

RENAL EXCRETION FUNCTION IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CARDIO-RENAL SYNDROME

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disease, due to the formation of excess parathyroid hormone secretion and a disturbance of phosphorus-calcium metabolism. PHPT is associated with reduced renal function and related increased mortality, therefore renal function impairment defined as a glomerular filtration rate (GFR) less than 60 mL/min/1.73 m² is considered as an indication for surgical treatment. Some patients with PHPT have secondary cardio-renal syndrome (type 5), which is characterized by the presence of combined renal and cardiac pathology. **THE AIM:** Evaluate the GFR in patients with mild and symptomatic PHPT and its changes after parathyroidectomy and on medical treatment. **PATIENTS**

Контактная информация:

*Мирная С.С. Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11.
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, Тел.: раб.: 8(495)500-00-63, моб.: 8(903)734-45-81

Corresponding author:

*Mirnaya S.S. Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanova, 11 FSBI NMITs
Endocrinology of the Ministry of Health of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, work. 8 (495) 500-00-63, mob. 8 (903) 734-45-81

AND METHODS: A cross-sectional comparative and prospective study was conducted on 100 patients with confirmed PHPT. A clinical and laboratory examination was performed at 6, 12, and/or 24 months and included an assessment of the PHPT complications as well as expression of cardio-renal syndrome according to the selected management tactics. Changes in GFR were evaluated in 29 patients after surgical treatment and in 27 patients on conservative management. Glomerular filtration rate was calculated by the Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) formula. The chronic kidney disease (CKD) stage was estimated accordingly to current recommendations. **RESULTS:** We included 100 patients (10 men and 90 women) with PHPT: 33 with mild and 67 with symptomatic PHPT. The median age was 57 years [51;61]. Mean GFR was 84,1 [73,3; 97,9] ml/min/1,73 m². Prevalence of CKD 3-4 in patients with PHPT was recorded at 11 %. Patient management tactics were determined in accordance with international recommendations. In the long-term period after surgery, we observed the decrease of GFR in patients with mild form within the limits of CKD 1-2 ($p=0,013$, W-test). No significant changes in GFR were noted during medical management and monitoring. Summary, the cardio-renal syndrome (CKD of any stage and cardiovascular pathology) was revealed in 26 % of patients. Arterial hypertension was registered in 40 %. **CONCLUSIONS:** We found a high frequency of renal function impairment in patients with PHPT, including patients with a mild form of the disease. We did not observe any significant improvement in renal filtration function, after surgical treatment and remission of PHPT. The safety of conservative tactics has been confirmed. The high frequency of cardiovascular pathology in patients with PHPT is beyond doubt and requires prospective studies in the larger cohorts of patients.

Keywords: primary hyperparathyroidism, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, cardio-renal syndrome

Для цитирования: Мирная С.С., Маганева И.С., Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г. Эскреторная функция почек при первичном гиперпаратиреозе: кардиоренальный синдром. *Нефрология* 2021;25(1):59-69. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-59-69

For citation: Mirnaya S.S., Maganeva I.S., Dobreva E.A., Mokrysheva N.G. Renal excretion function in primary hyperparathyroidism: cardio-renal syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):59-69. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-59-69

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание эндокринной системы, развитие которого обусловлено формированием автономной избыточной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и нарушением фосфорно-кальциевого обмена. В Европе распространенность ПГПТ в общей популяции оценивается в среднем как 3 случая на 1000 человек [1, 2], в Российской Федерации она существенно ниже, что связано с отсутствием рутинного определения кальция в крови в России [3].

При ПГПТ в результате ускорения костной резорбции происходят повышение выведения кальция из костного депо и развитие гиперкальциемии. Процесс образования новой костной ткани отстает от активности резорбции, что приводит к развитию остеопороза и фиброзно-кистозной остеодистрофии. Повышение концентрации кальция в крови и моче и непосредственное действие ПТГ на почки обуславливают повреждение эпителия почечных канальцев, нарушение фильтрационной функции и способствуют образованию конкрементов в почках.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) отмечается не у всех лиц с ПГПТ, при этом прямой связи с наличием нефролитиаза или нарушением концентрационной функции почек не отмечено. Снижение СКФ также не коррелирует с тяжестью заболевания, так как встречается и при мягкой форме [4–6]. В ряде работ выявлена отрицательная корреляция между уровнями СКФ и кальция в крови, что подтверждает патогенети-

ческую связь между ПГПТ и почечной недостаточностью [6].

Доказано, что ПГПТ способствует развитию артериальной гипертензии [7–10], нарушений ритма сердечной деятельности [11–16], вызывает структурные и функциональные изменения в сосудистой стенке [11–16]. При ПГПТ часто обнаруживают гипертрофию и нарушение функции левого желудочка [7, 10, 17–23], кальцинаты в миокарде, клапанах сердца, коронарных артериях [19, 22]. ПТГ может стимулировать выработку альдостерона, непосредственно воздействуя на надпочечники, где представлен рецептор к ПТГ, а также опосредованно через систему ангиотензина II. Проводились исследования связи ПГПТ и нарушений липидного обмена, показавшие повышение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у лиц с ПГПТ, что непосредственно связано с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [18, 24, 25]. В качестве возможных причин повышения уровней триглицеридов и ЛПНП рассматривается снижение фильтрационной функции почек. Роль нарушения фильтрационной и концентрационной функции почек в повышении риска инвалидизации и смерти не вызывает сомнений [26].

У ряда пациентов с ПГПТ имеется кардиоренальный синдром, наиболее характерно развитие вторичного кардиоренального синдрома (кардиоренальный синдром 5-го типа), который харак-

теризуется сочетанной почечной и кардиальной патологией вследствие острых или хронических системных расстройств. При этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого и наоборот [27]. Это дает предпосылки к дальнейшему изучению вопросов профилактики и лечения кардиоренальных событий, а значит – возможности существенно повлиять на уровень заболеваемости и смертности, улучшить прогноз и качество жизни.

В настоящее время особый интерес для специалистов представляет мягкая форма ПГПТ, характеризующаяся неспецифическими жалобами [28, 29]. Для лиц с мягкой формой заболевания предполагается возможность консервативной тактики. Для этого необходимо оценить риски летальности у пациентов с мягкой формой и безопасность консервативных мероприятий, в том числе с точки зрения нарушения функции почек и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Основной метод лечения ПГПТ – хирургическое лечение, заключающееся в удалении образования околощитовидной железы (ОЩЖ). Паратиреоидэктомия показана всем пациентам с манифестной формой заболевания. Есть единичные данные, что радикальное лечение ПГПТ во многих случаях приводит к повышению или даже нормализации СКФ [30, 31]. Однако в других исследованиях продемонстрировано, что значимых изменений СКФ после паратиреоидэктомии не происходит [27, 32].

Отсутствие изменений почечной функции у пациентов с мягким ПГПТ без патогенетического лечения и после проведения паратиреоидэктомии продемонстрировано в результатах проспективного исследования [32]. При этом примерно у 30% пациентов с мягкой формой ПГПТ со временем происходит прогрессирование заболевания, которое является поводом для назначения консервативной терапии или хирургического лечения.

Опубликовано мало данных о состоянии фильтрационной функции почек на фоне мягкой формы ПГПТ, а также нет убедительных доказательств того, что достижение ремиссии заболевания после хирургического лечения способствует регрессу нарушений. Остается открытым вопрос об обратимости кардиальных поражений после проведения хирургического лечения с достижением ремиссии ПГПТ.

Целью исследования стало оценить состояние фильтрационной функции почек у пациентов с ПГПТ при манифестной и мягкой формах и ее динамику при хирургической, консервативной и наблюдательной тактике ведения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 100 пациентов (10 мужчин и 90 женщин) с ПГПТ в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст 57 лет [51;61]): из них 33 человека – с мягкой формой ПГПТ и 67 человек – с манифестной формой заболевания.

Диагноз ПГПТ ставился на основании стойкого повышения уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция в крови. Критериями мягкой формы ПГПТ явились отсутствие клинических симптомов гиперкальциемии, остеопороза, нефролитиаза и других висцеральных нарушений.

Проведено одномоментное сравнительное и проспективное исследование. Пациентам проведено клинко-лабораторное обследование, включавшее оценку тяжести ПГПТ: уровни ПТГ, кальция общего, фосфора, креатинина, общего белка в крови, креатинина в суточной моче; признаки поражения основных органов-мишеней (оценивались результаты расчета СКФ, уровней остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа в крови, осмоляльности мочи, расчет индекса осмоляльности, результаты ультразвукового исследования (УЗИ) почек, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии лучевой, бедренной кости и позвоночника); а также состояние сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления по данным анамнеза, показатели липидного спектра крови – ХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов), уровень электролитов, гемоглобина в крови.

В исследование не включали пациентов старше 65 лет, так как у пациентов старшей возрастной группы происходит снижение фильтрационной функции почек.

В проспективную часть работы вошли 56 пациентов. Тактика ведения выбиралась индивидуально для каждого пациента в соответствии с международными рекомендациями и принятой клинической практикой. Для оценки динамики состояния почек через 6, 12 и/или 24 мес сформировано три группы пациентов: 1-я – группа с ремиссией после хирургического лечения (n=29), 2-я – группа на консервативном ведении (получавшие лечение бисфосфонатами, n=15), 3-я – группа наблюдения без терапии (n=12).

Диагноз ПГПТ ставился на основании стойкого повышения уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция в крови.

Критериями исключения явились вторичный и третичный гиперпаратиреоз, синдромы мно-

жественных эндокринных неоплазий I и II типа (МЭН I и II типа), наследственная гипокальциурическая гиперкальциемия, наличие врожденных пороков развития почек, единственной почки.

Критериями мягкой формы ПГПТ явились отсутствие клинических симптомов гиперкальциемии (тошнота, признаки обезвоживания, боли в костях), остеопороза, нефролитиаза и других висцеральных нарушений.

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались и получали лечение в различных подразделениях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с сентября 2005 года по март 2018 года.

Пациенты с ПГПТ, включенные в проспективную часть исследования (n=56), были разделены в зависимости от тактики ведения: у 29 пациентов в связи с наличием показаний проведено хирургическое лечение, в результате которого была достигнута ремиссия ПГПТ (нормо- или гипокальциемия, нормализация ПТГ); у 27 пациентов выбрано консервативное лечение (15 – получали бисфосфонаты, 12 – находились на гипокальциемической диете без применения лекарственных препаратов). Через 6, 12 и/или 24 мес проведено динамическое клиничко-лабораторное обследование с исследованием фосфорно-кальциевого обмена, функции почек, состояния сердечно-сосудистой системы.

Тактика ведения выбиралась индивидуально для каждого пациента в соответствии с международными рекомендациями и принятой клинической практикой.

Хирургическое лечение – удаление образований ОЦЖ, паратиреоидэктомия – проведено всем пациентам с манифестной формой ПГПТ (n=50) и пациентам с мягкой формой при показаниях: возраст менее 50 лет (n=8), повышение уровня общего кальция в крови более чем на 0,25 ммоль/л, превышающем нормальные значения (n=3), кальциурия в суточной моче более 10 ммоль/сут (n=3), снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (n=1) (всего: n=65).

В проспективную часть работы вошли 56 пациентов: 29 пациентов – на фоне ремиссии ПГПТ после проведения хирургического лечения, 27 пациентов – при консервативной тактике ведения.

Группу наблюдения (n=12) составили пациенты с мягкой формой заболевания (n=8) либо с манифестной формой при отказе пациентов от хирургического лечения (n=3), нормокальциемическом варианте ПГПТ (n=1). Всем пациентам рекомендовалось расширение питьевого режима до двух литров жидкости в сутки, ограничение

потребления продуктов, богатых кальцием (гипокальциемическая диета).

Консервативная терапия бисфосфонатами проводилась 15 пациенткам в менопаузе с мягкой формой ПГПТ при наличии костных нарушений (n=7) либо с манифестной формой при отказе пациентов от хирургического лечения (n=7), нормокальциемическом варианте ПГПТ (n=1).

Выбывание пациентов происходило из-за технических сложностей и невозможности оценки осмоляльности в ряде случаев, а также в связи с невозможностью полноценного обследования некоторых иногородних пациентов.

Исходы исследования

Основной исход исследования: исследована экскреторная функция почек (креатинин в крови, оценка СКФ) на фоне достижения ремиссии после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза или на фоне наблюдения или консервативной терапии.

Дополнительные исходы исследования: проведена комплексная оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена (уровень общего и ионизированного кальция в крови, фосфора и глюкозы крови, кальция и креатинина в разовой и суточной порциях мочи, уровень ПТГ), костного метаболизма (С-концевого телопептида коллагена 1-го типа, остеокальцина в крови; количественная оценка состояния костной ткани с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), наличие/отсутствие конкрементов по данным УЗИ почек.

Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с СКФ (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Для оценки факторов риска кардиоренального синдрома пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с наличием у них артериальной гипертензии и ХБП. В подгруппу «0» вошли пациенты с ХБП, но без артериальной гипертензии (n=16), в подгруппу «1» вошли пациенты с признаками кардиоренального синдрома (n=26), в подгруппу «2» пациенты без ХБП (n=59).

Методы регистрации исходов

СКФ рассчитывали по формулам:

- Формула Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD): $186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин),
- $186 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203}$ (для мужчин).

Формула для оценки СКФ по клиренсу креатинина (в пробе Реберга–Тареева): (на-

циональные клинические рекомендации по нефрологии), СКФ = (концентрация креатинина в моче $\times$ объем мочи за сутки) / (концентрация креатинина в плазме $\times$ 1440) при суточном диурезе не менее 1000 мл.

Расчет индекса осмоляльности:

Осмоляльность крови и мочи определяли на автоматическом криоскопическом осмометре Gonotec OSMOMAT 030. Индекс осмоляльности рассчитывали как отношение осмоляльности утренней порции мочи к осмоляльности крови. Снижение индекса осмоляльности менее 2 расценивалось нами как нарушение концентрационной функции почек, согласно руководству по лабораторным методам диагностики (А. Кишкун, 2013 г.).

Уровни общего и ионизированного кальция крови, фосфатемии, креатинина крови, гликемии, кальция и креатинина в моче определяли на биохимическом анализаторе Hitachi 912 стандартными наборами фирмы «Roche». Уровни ПТГ, С-концевого телопептида коллагена 1-го типа и остеокальцина определяли с помощью электрохемилюминесцентного анализатора фирмы «Roche» «ElecSys 1010/20110 E170» (Германия), уровень 25(ОН) витамина D на аппарате «Liason». Референсные значения в таблицах представлены в соответствии с данными клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Количественная оценка состояния костной ткани с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии трех отделов скелета проводилась на аппарате Lunar Prodigy («General Electric», США). УЗИ почек проводилось на аппарате Voluson E8 («General Electric», США).

Биохимические и гормональные исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. УЗИ выполняли как на базе отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и в других лечебных учреждениях по стандартной методике. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) трех отделов скелета (поясничный отдел позвоночника, бедренная кость, лучевая кость) на аппаратах Prodigy Lunar («GE», США) и Hologic («Hologic», США) как на базе отделения рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и в других лечебных учреждениях.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России №9 от 22.12.2009 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных:

Статистический анализ проводился при помощи пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001). Использовался критерий Манна–Уитни (U-test) для сравнения независимых выборок, а также проводился расчет ранговой корреляции Спирмена (r) (Spearman test). При сравнении нескольких групп использовался критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Данна. Сравнение частот значений признаков в группах проводилось при помощи критерия χ^2 при сравнении двух групп и более. Сравнение исследуемых параметров до и после лечения осуществлялось при помощи критериев Фридмана (ANOVA) и Вилкоксона (W-test).

Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы (Me) и значений 1-го и 3-го квартилей [Q_1 ; Q_3] или в долях относительных частот. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений в некоторых случаях применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Возраст пациентов в группе (100 человек, из них 10 мужчин и 90 женщин) составил от 20 до 65 лет (средний возраст 57 лет [51;61]). Медиана длительности заболевания составила 2 года, максимальная длительность – 18 лет.

Уровень ПТГ составил 183,1 [120,2; 334] пг/мл, уровень общего кальция в крови – 2,80 [2,67; 2,97] ммоль/л.

При оценке минеральной плотности кости (МПК), по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, у 56% пациентов определялся остеопороз со снижением до уровня $-2,5$ SD и ниже хотя бы в одном отделе скелета. Нефролитиаз наблюдался в 35% случаев, нефрокальциноз – в 11%. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 40% пациентов с ПГПТ.

Основные результаты исследования

Медиана СКФ (рассчитана с помощью формулы MDRD) в данном исследовании составила 84,1 [73,3; 97,9] мл/мин/1,73 м². Снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² выявлено у 60% пациентов с ПГПТ. ХБП 3-4 стадии выявлена у 11% пациентов с ПГПТ. У 1 пациента наблюдалось

снижение СКФ до уровня 13 мл/мин/1,73 м², что соответствует ХБП 5 стадии, в дальнейшем пациент получал лечение гемодиализом. Этот пациент также был исключен из исследования, поскольку при терминальной стадии ХБП и заместительной почечной терапии развиваются вторичное повышение ПТГ и нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что может исказить результаты оценки функции почек при ПГПТ. У всех пациентов с ХБП 3–4 стадии (n=10) имелось комплексное нарушение состояния почек: у 6 из них наблюдался нефролитиаз, у 4 – снижение концентрационной функции, сочетание нарушений выявлено у 5 пациентов.

Снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² выявлялось в 49% случаев (16/33) при мягкой форме заболевания. Снижение фильтрационной функции почек до ХБП 3 стадии (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) выявлено у 2 человек с мягкой формой ПГПТ. Медиана СКФ составила 90,9 [73,3; 95,6] мл/мин/1,73 м².

В отдаленном периоде после достижения ремиссии заболевания (n=29) изменения фильтрационной функции почек характеризовались отрицательной динамикой СКФ, которая достигла уровня статистической значимости (p=0,013, W-test) через 12 мес после паратиреоидэктомии (рис. 1). Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства пациентов изменения происходили в пределах СКФ, соответствующей ХБП 1–2 стадии. В течение последующего года наблю-

дения отмечена стабилизация экскреторной функции почек.

Отдельное рассмотрение динамики фильтрационной функции почек в послеоперационном периоде у пациентов с мягкой формой заболевания (n=7) позволило выявить статистически значимое ухудшение: через 6 мес после проведения хирургического лечения – в 57% (4/7) случаев (p=0,028, W-test); по истечении 12 мес после операции – у 100% (7/7) пациентов (исходно 93,7 мл/мин/1,73 м², через 12 мес – 73,7 мл/мин/1,73 м²).

Сравнение пациентов с отрицательной (n=15) и положительной динамикой СКФ (n=21) после хирургического лечения выявило значимо более высокий исходный уровень ПТГ у пациентов с отрицательной динамикой после операции (279,6 [180; 370,1] и 157,3 [130; 208,5] соответственно, p=0,035, U-test).

При оценке динамики фильтрационной функции почек в группе наблюдения без терапии (n=12) значимых изменений показателей СКФ не выявлено (p=0,156 Фридман ANOVA). При оценке изменений фильтрационной функции почек на фоне лечения бисфосфонатами (n=15) значимых изменений показателей СКФ не отмечено (p=0,687 Фридман ANOVA). Таким образом, у данной когорты пациентов не произошло ухудшения экскреторной функции почек.

Дополнительные результаты исследования

Оценены клинические и лабораторные показатели тяжести заболевания у пациентов с ПГПТ в зависимости от уровня СКФ. Не было выявлено статистически значимых различий в возрасте пациентов с нормальной и сниженной СКФ. Медиана длительности заболевания у пациентов с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² и менее 60 мл/мин/1,73 м² была одинаковой и составила 2 года. У пациентов с ХБП 3 и 4 стадии отмечалось статистически значимое более выраженное повышение уровня ПТГ (p=0,013, U-test) и кальциемии (p=0,004, U-test) по сравнению с пациентами с нормальной СКФ. Отсутствие значимой разницы в уровне фосфатемии может быть объяснено нивелированием гипофосфатемии при развитии ХБП за счет снижения экскреции фосфора. Также пациенты с ХБП 3 и 4 стадии чаще страдали нефролитиазом, и размер конкрементов в почках был значимо больше (p=0,014, U-test), чем у пациентов с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² при принятии порогового уровня значимости с поправкой Бонферрони, равным 0,016.

Пациенты с ХБП 3–4 стадии в сравнении с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² имели

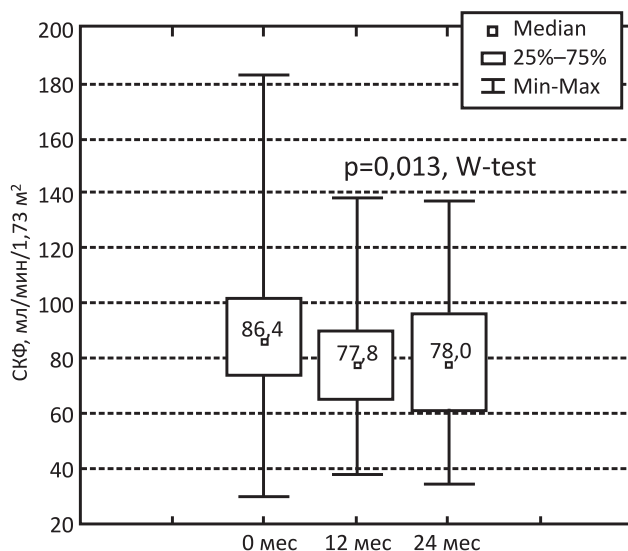
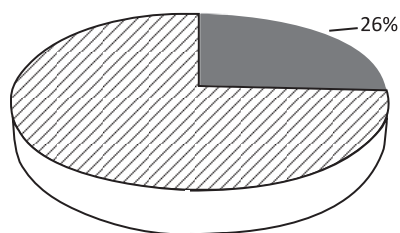


Рисунок 1. Динамика экскреторной функции почек у пациентов с ПГПТ в отдаленном периоде после хирургического лечения и достижения ремиссии заболевания.

Figure 1. Dynamics of the excretion function of the kidneys in patients with PGPT in the long-term period after surgical treatment and achievement of remission of the disease.

Рисунок 2. Доля пациентов с признаками кардиоренального синдрома среди пациентов с ПГПТ.

Figure 2. The proportion of patients with signs of cardiorenal syndrome among patients with primary hyperparathyroidism.



значимо более высокие показатели резорбтивной активности и активности формирования костной ткани (С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, остеокальцин). На этом фоне выявлена более низкая МПК в области проксимального отдела бедренной кости у пациентов с более низкой СКФ (МПК Total hip 0,858 [0,785; 0,947] и 0,735 [0,563; 0,848] соответственно, $p=0,028$, U-test, МПК Femur Neck 0,809 [0,736; 0,866] и 0,672 [0,605; 0,796] соответственно, $p=0,032$, U-test), однако, при принятии порогового уровня значимости с поправкой Бонферрони, равным 0,005, указанные различия теряли статистическую значимость. Значимой разницы в МПК других отделов скелета выявлено не было.

По результатам корреляционного анализа показателей концентрационной и экскреторной функции почек (СКФ, креатинин, индекс осмоляльности, осмоляльность мочи) значимых ассоциаций не выявлено.

Влияние изменений функции почек на риск сердечно-сосудистых событий вызывает необходимость оценить основные показатели, определяющие этот риск. С целью анализа сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ мы учитывали наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензии по данным анамнеза и медицинской документации, нарушения липидного спектра, уровень электролитов крови, гемоглобина крови.

У пациентов с ПГПТ при ХБП 3 и 4 стадии в нашем исследовании значимо снижался уровень гемоглобина, общего белка и калия по сравнению с пациентами с СКФ более мл/мин/1,73 м².

В табл. 1 даны характеристики показателей, отражающих факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ с различным уровнем СКФ.

Показатели липидного спектра у пациентов с различным уровнем СКФ значимо не отличались. При этом средний уровень ЛПНП 3 ммоль/л у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не соответствовал целевому (менее 1,8 ммоль/л) для больных ХБП с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² [41].

По результатам нашего анализа признаки кардиоренального синдрома (наличие ХБП любой стадии и сердечно-сосудистой патологии) выявлены у 26% пациентов с ПГПТ (рис. 2).

Пациенты были разделены на группы в соответствии с наличием у них артериальной гипертензии и ХБП. В группу «0» вошли пациенты с ХБП, но без артериальной гипертензии ($n=16$), в группу «1» вошли пациенты с признаками кардиоренального синдрома ($n=26$), в группу «2» пациенты без ХБП ($n=59$).

Пациенты в группе «1» отличались от пациентов из группы «0» по возрасту и индексу массы тела без значимых различий в показателях тяжести заболевания (см. табл. 2).

Нежелательные явления

Из 18 пациентов, которым рекомендовалась только гипокальциемическая диета, в течение 24 мес 6 пациентов (33%) продемонстрировали признаки прогрессирования ПГПТ. 2 пациенткам через 1 год наблюдения назначены бисфосфонаты в связи с выявленной отрицательной динамикой МПК в сочетании с нарастанием уровня маркеров костного метаболизма. Эти пациенты были исключены из дальнейшего анализа. 4 пациента были направлены на хирургическое лечение. На фоне лечения бисфосфонатами в течение 24 мес 6 пациентов (6/17, 35%) продемонстрировали признаки прогрессирования ПГПТ и были направлены на хирургическое лечение.

Признаками прогрессирования заболевания явились: у 4 пациентов (33%, 4/12) – возникновение или прогрессирование нефролитиаза, у 6

Таблица 1 / Table 1

Показатели, отражающие факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ПГПТ с различным уровнем СКФ

Indicators reflecting risk factors for the development of cardiovascular pathology in patients with primary hyperparathyroidism with different levels of GFR

Показатель (референсный интервал)	СКФ >60 мл/мин/1,73 м ²	n	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	n	p (критерий Манна–Уитни или χ^2)
Калий, ммоль/л (3,5–5,1)	4,5 [4,2; 4,7]	77	3,9 [3,3; 4,1]	10	0,003
Белок общий, г/л (64–83)	75,2 [72,2; 79,2]	79	71,5 [69,9; 73,6]	9	0,013
Гемоглобин, г/л (112–153)	141 [131; 147]	19	121 [112,5; 125]	5	0,013

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у пациентов с признаками и без признаков кардиоренального синдрома

Comparative characteristics of clinical and laboratory parameters in patients with and without signs of cardiorenal syndrome

Показатель (референсный интервал)	ХБП без АГ «0»	Кардиоренальный синдром «1»	Без ХБП «2»	p* 1–0	p* 1–2	p* 0–2
n	16	26	59			
ИМТ, кг/м ² (18–25)	23,8 [22,2; 26,0]	29,3 [25,3; 32,4]	25,5 [22,2; 28,2]	0,003	0,003	n.s.
Возраст, лет	51 [46,5; 55,5]	58 [56;61]	57 [52; 62]	0,165	n.s.	n.s.
СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (90–150)	82,3 [52,6; 90,3]	78,6 [59,7; 88,6]	89,9 [76,1; 102,7]	n.s.	0,009	n.s.
Индекс осмоляльности (более 2)	1,54 [1,21; 2,15]	1,66 [1,4; 1,95]	1,64 [1,37; 2,10]	n.s.	n.s.	n.s.
Са общий, ммоль/л (1,03–1,29)	2,95 [2,81; 3,10]	2,85 [2,62; 3,14]	2,77 [2,60; 2,89]	n.s.	n.s.	0,006
ПТГ, пг/мл (15–65)	187,1 [162,5; 819,4]	223,05 [140,5; 334]	164,4 [107,0; 227,0]	n.s.	n.s.	n.s.

* Критерий Краскелла–Уоллиса с поправкой Данна.

пациентов (50%, 6/12) – нарастание гиперкальциемии и уровня ПТГ, у 2 пациентов (17%, 2/12) – общее ухудшение самочувствия. Функция почек у этих пациентов значимо не менялась.

Все пациенты с признаками прогрессирования ПГПТ на фоне консервативной тактики ведения (n=12, 34%) исходно значимо не отличались от пациентов без ухудшения состояния (n=23) при гипокальциемической диете или лечении бисфосфонатами по возрасту, уровню кальциемии и ПТГ в крови, СКФ и индексу осмоляльности, по длительности заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Частота снижения экскреторной функции почек (СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м²) – у пациентов с ПГПТ составила 60%. ХБП 3–4 стадии выявлена у 11% пациентов с ПГПТ. После проведения хирургического лечения и достижения ремиссии восстановления экскреторной функции почек не происходит, даже у пациентов с мягкой формой заболевания. Консервативная тактика ведения пациентов с ПГПТ (терапия бисфосфонатами и/или гипокальциемическая диета) в течение двух лет не сопровождается значимой динамикой показателей экскреторной функции почек.

Обсуждение основного результата исследования

Выявлена высокая распространенность снижения экскреторной способности почек у пациентов с ПГПТ, в том числе при мягкой форме заболевания. Связи снижения СКФ с длительностью заболевания нами не выявлено, что может быть связано с исключением пациентов старше 65 лет из исследования.

У лиц с ХБП 3–4 стадии отмечалось более выраженное повышение показателей тяжести за-

болевания – уровня ПТГ и кальция крови – по сравнению с пациентами с нормальной СКФ, что может быть как причиной, так и следствием снижения экскреторной функции почек. Пациенты с ХБП 3–4 стадии в сравнении с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² имели значимо более высокие показатели костного метаболизма, а также повышение уровня мочевой кислоты в крови вследствие нарушения ее выведения почками, что может приводить к развитию вторичной подагры. Кроме того, у этих пациентов отмечено развитие электролитных нарушений, снижение уровня гемоглобина по сравнению с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м², т.е. имеются факторы риска развития кардиоваскулярной патологии. Полученные нами результаты подтверждают объективность включения снижения СКФ в перечень абсолютных показаний к хирургическому лечению пациентов с мягкой формой ПГПТ [33].

Признаки кардиоренального синдрома выявлены у 26% (26/100) пациентов с ПГПТ. Основную роль в формировании поражения сердечно-сосудистой системы при ПГПТ играют такие факторы, как возраст, ИМТ и нарушение функции почек. В работе А. Kalla и соавт. (2016) также показано, что ПГПТ не повышает риск сердечной недостаточности и поражения коронарных артерий после поправки на возраст и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [34].

По результатам проспективной части исследования за период наблюдения или лечения бисфосфонатами значимых изменений показателей экскреторной функции почек, уровней кальциемии, ПТГ не произошло. Длительное консервативное ведение пациентов с ПГПТ возможно при условии регулярного обследования.

Оценка динамики экскреторной функции почек на фоне достижения ремиссии заболевания

после проведения хирургического лечения показала, что фильтрационная способность почек не восстанавливается, а хирургическое вмешательство и анестезиологическое пособие несут в себе риски прогрессивного ее снижения. У пациентов с исходной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (после исключения пациентов с ХБП 5 стадии) наблюдалась тенденция к восстановлению экскреторной функции почек. Требуется проведение исследования на большей группе пациентов, хотя предположение о значимом восстановлении функции поврежденных на фоне гиперкальциемии и гиперкальциурии нефронов кажется сомнительным [35].

Прогрессирование снижения СКФ после хирургического лечения ПГПТ свидетельствует о необходимости определения СКФ у пациентов на фоне ремиссии заболевания, контроля за модифицируемыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичные результаты были получены в работе F. Tassone и соавт в 2015 г. После проведения хирургического лечения ПГПТ ими было выявлено значимое ($p < 0,001$) снижение СКФ у пациентов с исходной СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² ($n=95$) при отсутствии изменений СКФ в группе пациентов с исходным снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² ($n=14$). Авторы указывают на возможную связь этих изменений с факторами, не связанными с ПГПТ, однако, такие известные причины снижения СКФ, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и лекарственная терапия, не различались по частоте между группами. Авторы исследования предполагают наличие предрасположенности к поражению почек при ПГПТ, которую мы не можем установить на данном этапе развития медицинской науки [8].

Ограничения исследования

Оценить несмещенность выборки представляется затруднительным, поскольку в Российской Федерации проводится только одно эпидемиологическое исследование по данным регистра пациентов с ПГПТ на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [4]. По данным зарубежной литературы, в странах с отсутствием скринингового исследования кальция крови (как в Российской Федерации) частота выявления манифестной формы ПГПТ составляет до 80% от общего количества выявленных пациентов с ПГПТ [33]. Это сопоставимо с полученными нами результатами.

Для снижения влияния возрастного фактора в исследование включали только пациентов моложе 65 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы об обратимости снижения СКФ после успешного радикального лечения ПГПТ неоднозначны. Остаются недостаточно изученными изменения функции почек при мягкой форме ПГПТ, требуется подтверждение безопасности консервативного ведения пациентов с ПГПТ без применения хирургического лечения.

В нашем исследовании продемонстрирована высокая частота снижения функции почек у пациентов с ПГПТ даже при мягкой форме заболевания. Подтверждена безопасность консервативной тактики при условии регулярного наблюдения. По нашим результатам, после проведения хирургического лечения и достижения ремиссии улучшения экскреторной функции почек не происходит даже у пациентов с мягкой формой заболевания.

Полученные результаты позволяют предполагать, что у пациентов старше 50 лет с мягким ПГПТ, нормокальциемией и СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² с нормальной концентрационной функцией почек выбор тактики ведения в пользу консервативного лечения имеет право на существование.

Высокая частота патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПГПТ вызывает необходимость мониторинга риска кардиоваскулярных заболеваний у этих пациентов. Для уточнения рекомендаций по тактике ведения требуется проведение проспективного исследования развития кардиоваскулярной патологии при ПГПТ на большей когорте пациентов.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Оценка эпидемиологических особенностей и контроль оказания медицинской помощи пациентам с первичным гиперпаратиреозом на основании данных регистра Российской Федерации». Регистрационный номер: АААА-А18-118051590060-2.

Конфликт интересов

Данное исследование является частью диссертационной работы С.С. Мирной. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

This research is part of the dissertation work of S.S. Mirnaya. The rest of the authors declare no conflicts of interest.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 17(2): 18-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adami+S.%2C+Marcocci+C.%2C+Gatti+D.+Epidemiology>
2. Wermers RA et al. Incidence of primary hyperparathyroidism

in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;22(1): 171-177. Doi: 10.1359/JBMR.050910

3. Yu N et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clinical Endocrinology* 2009;71: 485-493. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x

4. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(2):169-176. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x

5. Моисеев ВС и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(3):4-27

Moiseev VS et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies of cardio-nephroprotection. *Clinical pharmacology and therapy* 2014;23(3):4-27. (In Russ)

6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bonemetabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):3:1-201

7. Walker MD et al. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1501-1507. doi: 10.1210/jc.2011-3072

8. Tassone F et al. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8): 30693073. doi: 10.1210/jc.2015-2132

9. Ильина АН. Вторичный гиперпаратиреоз и остеопенический синдром у пациентов с хронической болезнью почек: дис. канд. мед. наук / Ильина Анна Николаевна. М., 2009. 172.

Ilina AN. *Secondary hyperparathyroidism and osteopenic syndrome in patients with chronic kidney disease*: Diss. kand. honey. Sciences / ilina Anna Nikolaevna. M., 2009. 172. (In Russ)]

10. Вороненко ИВ и др. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии* 2009;55(3):25-29

Voronenko IV et al. The state of the cardiovascular system in clinically expressed and low-symptomatic primary hyperparathyroidism. *Problems of endocrinology* 2009;55(3):25-29. (In Russ)

11. Lumachi F et al. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. *European Journal of Endocrinology* 2002;146(5):643-647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980619>

12. Verheyen N et al. Association of plasma parathyroid hormone with nighttime blood pressure in primary hyperparathyroidism - the Eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. *J Hypertens* 2015;33(1):e121. https://www.journalagent.com/anatoljcardiol/pdfs/AJC_16_11_839_843.pdf

13. Chang CJ, Chen SA, Tai CT. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23: 534-537. doi: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00842.x

14. Ochetta E, Bortnik M, Magnani A. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace* 2004;6(3):184-188. doi: 10.1016/j.eupc.2004.01.005

15. Cansu GB et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015. doi: 10.1111/cen.12952

16. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens* 2000;13: 759-764. doi: 10.1016/s0895-7061(00)00248-x

17. Nuzzo V et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2002;147(4):453-459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nuzzo+V.+et+al.+Increased+intima-media+thickness+of+the+c>

18. Rubin M et al. Arterial Stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3326-3330.

Doi: 10.1210/jc.2004-1400

19. Smith JC et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3515-3519. doi: 10.1210/jcem.85.10.6880

20. Suwelack B et al. Effect of parathyroid hormone levels on carotid intima-media thickness after renal transplantation. *Am J Hypertens* 2001;14(10):1012-1018. doi: 10.1016/s0895-7061(01)02144-6

21. Almqvist EG et al. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1126-1132. doi: 10.1067/msy.2002.128692

22. Dalberg K et al. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *European Journal of Surgery* 1996;162(3):171-176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dalberg+K.+et+al.+Cardiac+function+in+primary>

23. Langle F, Abela C, Koller-Strametz J. Primary hyperparathyroidism and the heart: cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg* 1994;18:619-624

24. Tomaschitz A et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012;94(1):10-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Langle+F.%2C+Abela+C.%2C+Koller-Strametz+J.+Primary+hyperparathyroidism>

25. Branaud L et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146(6):1035-1041

26. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *Eur Heart J* 2004;25(0195-668X) (Print):1776-1787. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.010

27. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol* 2010;164:33-38

28. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of PHPT. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1: 237-245. doi: 10.1159/000313718

29. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16(1):14-21. Doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.005

30. Hedback G, Abrahamsson K, Oden A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Clinical Investigation* 2001; 31(12):1048-1053. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hedback+G.%2C+Abrahamsson+K.%2C+Oden+A.+The+improvement+of+renal>

31. Lo TE, Tan IT. Distal renal tubular acidosis in primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2015; P. pii: bcr2014208120. Doi: 10.1136/bcr-2014-208120

32. Bollerslev J et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5):1687-1692. doi: 10.1210/jc.2006-1836

33. Bilezikian JP et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413

34. Kalla A et al. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2017;227:335-337

35. Kashitani T et al. Two cases of hypercalcemic nephropathy associated with primary hyperparathyroidism. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35(10):1189-1194

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
None of authors have conflicts of interest.**

Сведения об авторах:

Мирная Светлана Сергеевна, канд. мед. наук
Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделение па-

тологии околощитовидных желез, старший научный сотрудник. ORCID: 0000-0002-1341-0397; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, раб. тел.: 8(495)500-00-63, моб.: 8(903)734-45-81

Маганева Ирина Сергеевна

Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделение патологии околощитовидных желез, научный сотрудник. ORCID: 0000-0002-0067-3622; eLibrary SPIN: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru, раб. тел.: 8(495)500-00-63, моб.: 8(916)545-33-64

Добрева Екатерина Александровна, канд. мед. наук

Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделение патологии околощитовидных желез, ведущий научный сотрудник. ORCID: 0000-0002-8916-7346; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Чл.-кор. РАН Мокрышева Наталья Георгиевна, д-р мед наук

Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, директор. ORCID: 0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: Mokrisheva.Natalia@endocrincentr.ru, раб. 8(495)668-20-79 (4040)

About the authors:

Senior Researcher Mirnaya Svetlana Sergeevna, MD, Ph.D

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands. ORCID: 0000-0002-1341-0397;

eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com, work. 8 (495) 500-00-63, mob. 8 (903) 734-45-81

Researcher Maganeva Irina Sergeevna, MD

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands. ORCID: 0000-0002-0067-3622; eLibrary SPIN: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru, раб. 8(495)500-00-63, моб. 8(916)545-33-64

Leading Researcher Dobрева Ekaterina Aleksandrovna, MD, PhD

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands. ORCID: 0000-0002-8916-7346; eLibrary SPIN: 3405-2467; e-mail: dobrevae@mail.ru

Mokrysheva Natalya Georgievna, MD, PhD, DMedSci

Russia, 117036, Moscow, st. Dm. Ulyanov, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathology of the Parathyroid Glands, Director. ORCID: 0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: Mokrisheva.Natalia@endocrincentr.ru, work. 8 (495) 668-20-79 (4040)

Поступила в редакцию: 09.01.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 09.01.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© А.В. Гордиенко, Б.Г. Лукичев, А.В. Сотников, Д.В. Носович, А.А. Чертищева, С.Ю. Епифанов, И.М. Ахметшин, 2021
УДК 616.612-001:616.127-005.8-036.11]-055.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-70-75

*А.В. Гордиенко¹, Б.Г. Лукичев², А.В. Сотников¹, Д.В. Носович¹,
А.А. Чертищева¹, С.Ю. Епифанов³, И.М. Ахметшин¹*

СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ В ОСТРОМ И ПОДОСТРОМ ПЕРИОДАХ ИНФАРКТА МИОКАРДА

¹Клиника (кафедра) госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ² кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³ отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить изменения функции почек у мужчин моложе 60 лет в остром и подостром периодах инфаркта миокарда (ИМ) в разные сезоны года для прогнозирования и профилактики ее нарушений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучены результаты обследования и лечения 412 мужчин моложе 60 лет с ИМ за период 2000–2015 гг., имеющих расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI (2009 г., модификация 2011 г.) в конце 3-й недели заболевания 30–59 мл/мин/1,73 м² (61 пациент) и более 60 мл/мин/1,73 м² (315 человек). Оценивали изменения функции почек на фоне лечения в первые 48 ч и в конце 3-й недели ИМ в группах, объединенных по климатическим сезонам года на основании изменений среднесуточной температуры воздуха Санкт-Петербурга. Методом классификационных деревьев выполнено моделирование ситуаций развития дисфункции почек (ДП) в конце 3-й недели заболевания в разные сезоны года. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Для уровней креатинина и СКФ доказаны достоверные сезонные закономерности изменений в начальные периоды ИМ. Создан прогностический алгоритм для выделения групп риска среди мужчин моложе 60 лет с ИМ в отношении развития ДП к концу 3-й недели заболевания, дифференцированный по сезонами года, эффективность которого составила 62%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Более высокие уровни креатинина и низкие уровни СКФ у мужчин моложе 60 лет при ИМ отмечаются в весенний и зимний периоды. Группу риска развития ДП в конце подострого периода инфаркта миокарда составляют: летом и осенью – курящие пациенты, зимой – имеющие хроническую сердечную недостаточность (СН) в анамнезе, весной – с уровнем диастолического артериального давления (АД) в острый период 90 мм рт. ст. и более. Пациентам этой группы целесообразно назначение препаратов с нефропротективными свойствами с первых часов ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, дисфункция почек, прогнозирование, сезонная изменчивость, возрастные особенности, скорость клубочковой фильтрации

*A.V. Gordienko¹, B.G. Lukichev², A.V. Sotnikov¹, D.V. Nosovich¹,
A.A. Cherticheva¹, S.Yu. Epifanov³, I.M. Akhmetshin¹*

GLOMERULAR FILTRATION RATE SEASONAL VARIATIONS IN MEN UNDER 60 YEARS OLD WITHIN ACUTE AND SUBACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL INFARCTION

¹Clinic (Department) of hospital therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia; ² Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ³ Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment, "Clinical Hospital" of the Department of Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

THE AIM. Evaluation of renal function variations during different year seasons in men under 60 years old within acute and subacute phases of myocardial infarction (MI) to prevent dysfunction and enhance forecasting. **PATIENTS AND METHODS.** Examination and treatment results analyses of 412 men with MI under 60 y.o. for the period of 2000-2015 who had 30-59 mL/min/1,73 m² calculated glomerular filtration rate (GFR, CKD-EPI 2009, modification 2011) at the end of the third week from the

Контактная информация:

*Сотников А.В. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. Тел.: +7-921-400-07-99, E-mail: alexey_vs@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-5913-9088

Corresponding author:

Alexey V. Sotnikov A.V. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE "Mili-tary medical academy named after S.M. Kirov" MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy Phone: +7-921-400-07-99; E-mail alexey_vs@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-5913-9088194044

disease onset (61 patients) and more than 60 mL/min/1,73 m² respectively (315 patients) had been conducted. Renal function changes were assessed during treatment in the first 48 hours and at the end of the third week from the MI onset in patients groups that were combined aligning to the climatic seasons of the year founded on average daily air temperature of St. Petersburg, Russia changes. Variations of renal dysfunction (RD) development simulation in different year seasons corresponding to the end of the third week of the disease were conducted with the use of classification trees methodology. **RESULTS.** Reliable evidence of creatinine and GFR level changes depending on the seasonal variances have been identified for the early periods of the MI development. An effective prognostic algorithm with efficiency as high as 62 % for patients risk groups separation among men under 60 y.o. with MI potent to RD development at the end of the third week of disease was created. **CONCLUSIONS.** Higher creatinine levels and low levels of GFR in men under 60 y.o. with MI are being observed in spring and winter. The risk group for RD development at the end of the MI subacute period represents smokers in summer and autumn; chronic heart failure history patients in winter; patients with diastolic arterial blood pressure in the MI acute period of 90 mm Hg and more in spring. Prescription of medicinal products with nephroprotective features starting from the first hours of MI development in this group of patients is beneficial.

Key words: myocardial infarction, renal dysfunction, prognosis, seasonal features, age characteristics, glomerular filtration rate

Для цитирования: Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В., Носович Д.В., Чертищева А.А., Епифанов С.Ю., Ахметшин И.М. Сезонные изменения клубочковой фильтрации у мужчин моложе 60 лет в остром и подостром периодах инфаркта миокарда. *Нефрология* 2021;25(1):70-75. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-70-75

For citation: Gordienko A.V., Lukichev B.G., Sotnikov A.V., Nosovich D.V., Cherticheva A.A., Epifanov S.Yu., Akhmetshin I.M. Glomerular filtration rate seasonal variations in men under 60 years old within acute and subacute period of myocardial infarction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25 (1):70-75. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-70-75

ВВЕДЕНИЕ

Доказано, что дисфункция почек (ДП) существенно ухудшает прогноз в ближайшем и отдаленном периодах ИМ [1]. Значительные уровни заболеваемости, инвалидизации и смертности от которого в группах мужчин молодого и среднего возраста заставляют искать новые пути профилактики ИМ [2–4]. При этом сезонные и региональные особенности ИБС и функции почек при острых ее проявлениях в достаточной степени не изучены и в практической работе не используются [1, 2, 3].

Цель: оценить изменения функции почек у мужчин моложе 60 лет в остром и подостром периодах инфаркта миокарда (ИМ) в разные сезоны года для прогнозирования и профилактики ее нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены результаты лечения в стационарах Санкт-Петербурга 412 мужчин в возрасте 19–60 лет по поводу ИМ в период с 2000 по 2015 г. По критериям отбора в исследование включали только пациентов с ИМ тип 1 по третьему универсальному определению этого заболевания (2013). Диагноз ИМ верифицирован аутопсией и/или повышением активности кардиоспецифических ферментов. Критерием включения также являлся уровень расчетной СКФ по CKD-EPI (2009 г., модификация 2011 г.) в 30 мл/мин/1,73 м² и более [1]. По величине этого показателя пациентов разделяли на две группы: с ДП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², 61 пациент, средний возраст 52,7±5,1

года) и с нормальным уровнем СКФ (351 пациент, средний возраст 51,1±6,2 года). У большинства пациентов отсутствовали сведения об уровнях креатинина и СКФ до развития ИМ или указания на повреждение почек в течение трех месяцев перед этим событием. Выделенные группы значимо не отличались по возрасту, частоте наблюдения клинических параметров (глубине, числу и локализации поражений).

Всем больным проводили клинко-лабораторное и инструментальное обследование, а также лечение в соответствии с локальными стандартами на момент ИМ. Уровни креатинина, СКФ, электролитов, протромбина (ПТИ), других параметров обмена веществ оценивали в первые 48 ч и в конце 3-й недели ИМ.

Сезонные изменения оценивали по климатическим периодам, выделенным по среднесуточной температуре воздуха на метеостанции Санкт-Петербурга [5, 6].

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ 23.12.2014 г., протокол № 156 (первичное), 23.05.2017 г., протокол № 189 (дополнение).

Количественные результаты представлены в виде: $M \pm S$, где M – среднее значение; S – среднеквадратическое отклонение. Значимость различий этих величин определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни в несвязанных и T-критерия Вилкоксона – в связанных выборках. Сравнения трех групп и более проводили на основе критерия Краскала–Уоллиса с последующим апостериорным

Таблица 1 / Table 1

Сезонные изменения параметров функции почек и уровня протромбина у обследованных
The renal function and prothrombin level seasonal changes in the examined subjects

Показатели / точка измерения	Осень, n=86		Зима, n=119		Весна, n=96		Лето, n=111	
	I	II	I	II	I	II	I	II
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Протромбиновый индекс, %	87,0±11,2 65,0–109,0	89,3±14,2 62,0–125,0	86,5±13,5 56,0–120,0	88,8±11,4 60,0–115,0	89,1±12,3 39,0–118,0	85,9±9,8 44,0–105,0	82,9±14,3 47,0–114,0	86,5±10,1 59,0–107,0
	$p_{6-8} < 0,01$							
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,7±15,7 39,0–111,0	83,3±21,6 40,0–117,0	76,3±19,7 30,0–123,0	70,9±18,5 38,0–121,0	76,1±18,6 30,0–122,0	70,2±14,4 41,0–101,0	80,1±17,0 36,0–123,0	75,5±16,7 52,0–113,0
	$p_{3-5, 3-7} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,0001$							
Креатинин, мкмоль/л	93,9±17,2 58,1–170,0	95,8±24,5 61,0–170,0	105,1±28,1 43,0–219,0	111,3±25,7 60,0–178,0	102,7±24,5 60,0–217,0	107,4±17,2 78,0–160,0	96,3±17,8 59,9–180,0	100,9±17,4 56,0–130,0
	$p_{2-4, 3-5} < 0,01$; $p_{3-7} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,001$							

Примечание. М±S; M min-M max; p – уровень значимости; I – первые 48 ч; II – в конце 3-й недели заболевания.

M±S; M min-M max; p – significance value; I – the first 48 hours of myocardial infarction (MI); II – at the end of subacute MI period)

критерием. Значимость различий для бинарных показателей определяли при помощи критерия Хи-квадрат. Их динамику оценивали по критерию Мак-Немара. Для определения различий между темпами изменений показателей разных периодов года использован двухфакторный дисперсионный анализ, в котором независимыми переменными выступили «период года» и «время измерения (в первые 48 ч; в конце 3-й недели заболевания)», а зависимыми – все количественные показатели. Уровень статистической значимости принят при вероятности ошибки менее 0,05. Для оценки закономерностей распределения данных за время исследования их разделяли на периоды: I – 2000–2005 гг.; II – 2005–2010 гг. и III – 2010–2015 гг. и применяли анализ временных рядов. Для моделирования риска развития ДП в конце 3-й недели ИМ применяли метод деревьев классификации, оценку качества которых выполняли с помощью ROC-анализа. При выборе вероятностных категорий на первом этапе моделирования учитывали сезоны года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке средних значений измерений первых часов ИМ меньший уровень ПИ наблюдали летом, а максимальный – весной, наибольшая азотемия отмечена в зимние месяцы (табл. 1), максимальный уровень гликемии – осенью, а минимальный – летом. Летом также отмечены наименьшие значения ПИ, креатинина и наибольшие – СКФ. В конце 3-й недели заболевания минимальный уровень креатинина и максимальный – СКФ выявлен в осенний период, худшие значения – зимой и весной. Концентрации калия, натрия, хлоридов, кальция и мочевой кислоты не изменялись на протяжении года.

При оценке многолетней динамики умеренные положительные тренды выявлены только для уровня расчетной СКФ (рис. 1) (тренд: 0,28; $R^2=15,7\%$; $p=0,0078$) и калия (в конце 3-й недели ИМ (тренд: 0,007; $R^2=15,4\%$; $p=0,0112$)), а отсутствие изменений и отрицательные тренды – для креатинина (первых 48 ч ИМ: тренд

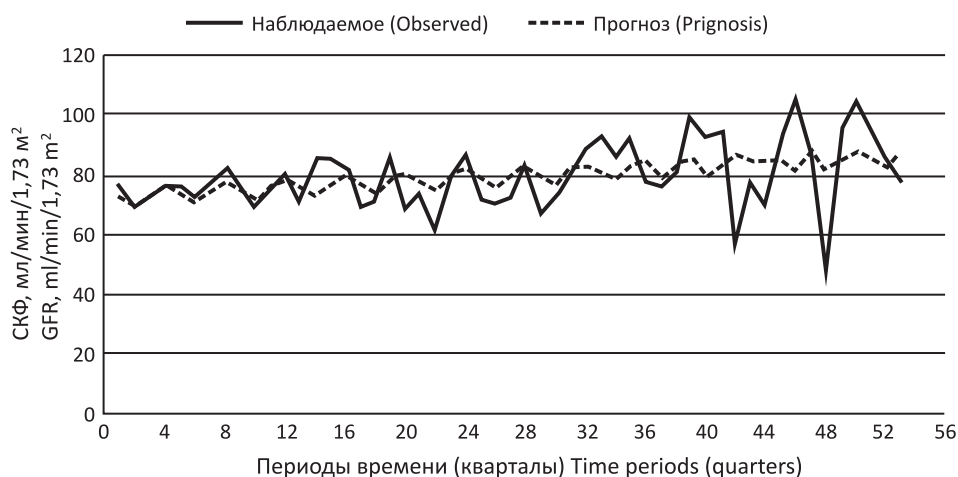


Рисунок 1. Прогноз и наблюдаемые значения СКФ в период исследования.

Figure 1. Prognosis and observed Glomerular Filtration Rate (GFR) values during the study.

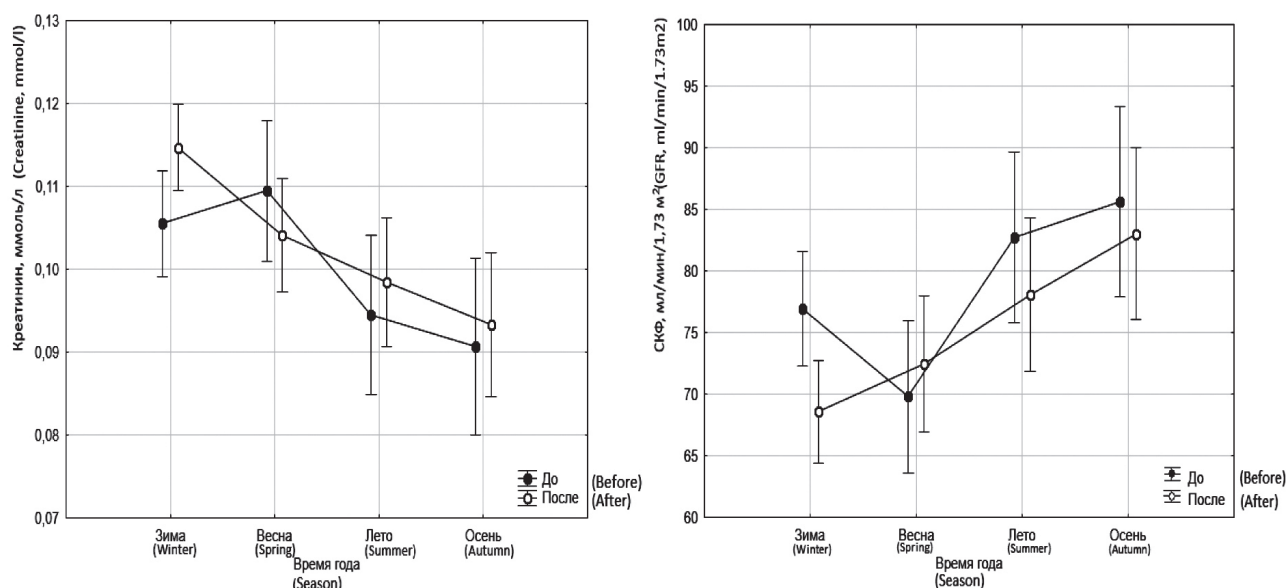


Рисунок 2. Средние значения креатинина и СКФ по сезонам года до и после лечения (вертикальные отрезки обозначают 95 % доверительный интервал).

Figure 2. Average values of creatinine and GFR by seasons before and after the treatment (vertical bars represent 95% confidence interval).

0,0; $R^2=11,0\%$; $p=0,0152$; конец 3-й недели ИМ: тренд: $-0,352$; $R^2=22,2\%$; $p=0,0012$). Достоверные сезонные закономерности с незначительными изменениями выявлены по всем изученным показателям. Для СКФ в конце 3-й недели ИМ: $R^2=28,6$; $p<0,001$; зима= $-4,7\%$; весна= $-5,1\%$; лето= $2,3\%$; осень= $7,9\%$.

При оценке темпов изменения показателей обмена веществ по сезонам года методом двухфакторного дисперсионного анализа достоверные за-

висимости по эффекту взаимодействия получены только для креатинина ($p=0,02$) и СКФ ($p=0,01$) (рис. 2).

С помощью критерия Дункана выявлено разнонаправленное изменение СКФ ($p<0,01$) и креатинина ($p<0,05$) на фоне лечения только в зимний период, СКФ – уменьшился, а креатинин – повысился. Во все остальные периоды года динамика изменения этих параметров оказалась обратной. Учитывая более высокие уровни креатинина зимой и весной, при лечении в эти периоды целесообразно отдавать предпочтение препаратам с нефропротективным действием.

В целом доля пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² к концу 3-й недели заболевания незначительно возросла (с 14,8 до 18,7%). Большую часть этих случаев наблюдали в I (21,2%), II (20,5%) и меньшую – в III (6,9%) периодах исследования.

Нормализацию СКФ к концу 3-й недели ИМ отметили у 58% пациентов с исходно низкими уровнями (осенью и летом – у 100%), а снижение менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 15,6% больных с сходно нормальной СКФ: более всего – весной (21,1%) и летом (17,9%).

Моделирование риска снижения расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в окончании периода наблюдения пациентов представлено в табл. 2. Чувствительность модели (AuROC = 0.66) – 41%; эффективность – 62%; специфичность – 82%.

Статистический анализ показывает, что СКФ 60 мл/мин/1,73 м² и более характерна для подавля-

Таблица 2 / Table 2

Результаты построения дерева решений для оценки вероятности снижения уровня расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в конце 3-й недели заболевания

Results of constructing a decision tree for assessing the probability of level reduction estimated GFR less than 60 ml/min/1.73 m² at the end of subacute MI period

Правило	Объем группы	Вероятность ДП в завершении 3-й недели ИМ, %
Зима и нет хронической СН в анамнезе	60	15,0
Зима и есть хроническая СН в анамнезе	20	40,0
Лето и не курит	17	5,9
Лето и курит	28	17,9
Весна и АД _д ≥ 90 мм рт. ст.	27	29,6
Весна и АД _д < 90 мм рт. ст.	22	18,2
Осень и не курит	10	0,0
Осень и курит	22	18,2

Примечание 1 – в первые часы заболевания
Note 1 – registration in the first MI hours

ющего большинства обследованных. Вероятность сохранения этого уровня зимой велика (85%), если у пациента нет в анамнезе хронической СН. В этих случаях риск снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² увеличивается до 40%. Осенью и летом важным фактором для снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² является курение: отказ от курения повышает вероятность сохранения СКФ с 82–80 до 94–100% соответственно. Весной вероятность снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² изменяется в зависимости от уровня АД_{с1} в первые часы ИМ. Если АД_{с1} составляет 90 мм рт. ст. и более, то вероятность сохранения СКФ – 70%. Если уровень АД_{с1} – менее 90 мм рт. ст., то вероятность сохранения СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² увеличивается до 82%.

Таким образом, группу риска снижения уровня расчетной СКФ (СКД-ЕРІ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в конце 3-й недели ИМ составляют мужчины, курящие летом и осенью, а также те, у кого в зимний период в анамнезе имеется хроническая СН, и весной мужчины с АГ в первые часы заболевания (АДд 90 мм рт. ст. и выше).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сезонные изменения состояния функции почек показаны в разных исследованиях [7–9]. Их объясняют, в большей степени, вариациями уровней производных витамина D в крови при изменении солнечной активности, связанными с сезонностью колебаний концентрации гормонов [7–10]. При этом сезонные закономерности частоты возникновения ИМ и смертности от него также соотносят с протективным действием солнечного света [2, 3, 10, 11]. Считается также доказанным, что сезонные факторы играют большее значения в регионах с холодным климатом [2, 3, 10, 11]. Полученные данные подтверждают, что функция почек чувствительна к изменениям среднесуточной температуры воздуха в Санкт-Петербурге. Вместе с тем, прогнозирование развития ДП у больных с ИМ с учетом эффективности полученной модели требует дальнейшего совершенствования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более высокие уровни креатинина и низкие уровни СКФ у мужчин моложе 60 лет при ИМ в Санкт-Петербурге отмечаются в весенний и зимний периоды.

В группу риска снижения уровня расчетной СКФ (СКД-ЕРІ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в конце подострого периода инфаркта миокарда следует отнести: летом и осенью – курящих пациентов,

зимой – имеющих хроническую СН в анамнезе, весной – с диастолическим АД в острый период – 90 мм рт. ст. и более. Пациентам этой группы целесообразно назначение препаратов с нефропротективными свойствами с первых часов инфаркта миокарда.

Источник финансирования. Исследование выполнено по плану научной работы ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Source of financing. The study was carried out according to the plan of scientific work of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation.

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017. 6 (146): 7-85
2. European guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice (revised 2016). *Russian journal of cardiology*. 2017. 6 (146): 7-85
3. Nagarajan V, Fonarow GC, Ju C et al. Seasonal and circadian variations of acute myocardial infarction: Findings from the Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) program. *Am Heart J* 2017; 189:85-93. doi: 10.1016/j.ahj.2017.04.002
4. Cannistraci C V, Nieminen T, Nishi M et al. "Summer Shift": A Potential Effect of Sunshine on the Time Onset of ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(8). pii: e006878. doi: 10.1161/JAHA.117.006878
5. Шахнович ПГ, Черкашин ДВ, Никифоров В.С. и др. Периферическое кровообращение у больных острым коронарным синдромом. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2015; 14; 1(53):15-19
6. Shakhnovich PG, Cherkashin DV, Nikiforov VS and other. Peripheral circulation in patients with acute coronary syndrome. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015; 14; 1 (53): 15-19
7. Малинин ВН, Гурьянов ДА. Межгодовая изменчивость климатических сезонов в Санкт-Петербурге. *Известия Русского географического общества* 2015; 147(5):17-27
8. Malinin VN, Guryanov DA. Interannual variability of climatic seasons in St. Petersburg. *News of the Russian Geographical Society* 2015; 147(5):17-27
9. Специализированные массивы для климатических исследований. Температура воздуха [Электронный ресурс] / ОН Булыгина, ВН Разуваев, ТМ Александрова / Описание массива данных суточной температуры воздуха и количества осадков на метеорологических станциях России и бывшего СССР (TTTR). Обнинск: Всероссийский научно-исследовательский институт гидрометеорологической информации – мировой центр данных. URL: <http://meteo.ru/data> (date of access: 29.08.2017)
10. Specialized arrays for climate research. Air temperature [Electronic resource] / ON Bulygina, VN Razuvaev, TM Aleksandrova / Description of the data set of daily air temperature and precipitation at meteorological stations in Russia and the former USSR (TTTR). Obninsk: All-Russian Scientific Research Institute of Hydrometeorological Information – World Data Center. URL: <http://meteo.ru/data> (date of access: 29.08.2017)

7. Masson S, Barlera S, Colotta F et al. A low plasma 1,25(OH)₂ vitamin D/PTH (1-84) ratio predicts worsening of renal function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 224:220-225. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.014

8. Wilimborek J, Nowicki M, Kurnatowska I. Seasonal Variation of Vitamin D Status in Long-Term Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2017; 49(9): 2086-2091. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.07.009

9. Van Pottelbergh G, Matheï C, Vaes B et al. The influence of renal function on vitamin D metabolism in the very elderly. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(2):107-111. doi: 10.1007/s12603-012-0094-0

10. Pierre K, Schlesinger N, Androulakis IP. The Hepato-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Renal Axis: Mathematical Modeling of Cortisol's Production, Metabolism, and Seasonal Variation. *J Biol Rhythms* 2017; 32(5):469-484. doi: 10.1177/0748730417729929.

11. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Moraitis LI. Seasonality of mortality: the September phenomenon in Mediterranean countries. *CMAJ* 2009; 181(6):484-486. doi: 10.1503/cmaj.090694

Сведения об авторах:

Проф. Гордиенко Александр Волеславович

194044, Россия, Санкт-Петербург, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, клиника (кафедра) госпитальной терапии, Тел.: +7-921-359-77-79, E-mail: gord503@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-6901-6436

Проф. Лукичев Борис Георгиевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, кор. 54. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)3463926, E-mail: borislukichev@inbox.ru ORCID-ID: 0000-0001-6279-6567

Сотников Алексей Владимирович

194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. Тел.: +7-921-400-07-99, E-mail: alexey_vs@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-5913-9088

Носович Дмитрий Владимирович

194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. Тел.: +7-952-366-64-84, E-mail: nozovich@mail.ru ORCID-ID: 0000-0003-2891-4747

Чертищева Алена Андреевна

194044, Россия, Санкт-Петербург, ГБУЗ «Городская больница №40» Курортного района, отделение реабилитации. Тел.: +7-981-736-91-42, E-mail: meinfavoriundich@gmail.com ORCID-ID: 0000-0003-4504-1060

Епифанов Сергей Юрьевич

Россия, 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, отделение рентгенохирургических методов диа-

гностики и лечения. Тел.: +7-926-389-97-64, E-mail: epsergei@yandex.ru ORCID-ID: 0000-0003-0269-2541

Ахметшин Ильгам Марсович

194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. Тел.: +7-911-18015-17. E-mail: ilgam.uma@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-7794-5809 ORCID-ID: 0000-0003-0269-2541

About the authors:

Prof. Alexander V. Gordienko MD, PhD, DMedSci.

Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 Federal state budgetary military educational institution of high education "Military medical academy named after S.M. Kirov" of ministry of defense of Russian, Clinic (Department) of the hospital therapy Phone +7-921-359-77-79; E-mail gord503@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-6901-6436

Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci.

Affiliation. Russia, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54 Federal state budgetary educational institution of high education "First Pavlov St.-Petersburg State Medical University" of Ministry of Health of Russian, Department of Propaedeutics of Internal Disease Phone (812)3463926; E-mail: borislukichev@inbox.ru ORCID-ID: 0000-0001-6279-6567

Alexey V. Sotnikov MD, PhD.

Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE "Military medical academy named after S.M. Kirov" MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy Phone: +7-921-400-07-99; E-mail alexey_vs@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-5913-9088

Dmitry V. Nosovich MD, PhD.

Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE "Military medical academy named after S.M. Kirov" MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy Phone +7-952-366-64-84; E-mail nozovich@mail.ru ORCID-ID: 0000-0003-2891-4747

Alena A. Chertisheva MD.

Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 SBMI "City Hospital №40" Kurortny district, rehabilitation department E-mail meinfavoriundich@gmail.com cell: +7-981-736-91-42 ORCID-ID: 0000-0003-4504-1060

Sergey Yu. Epifanov – Russia, 107150, Moscow, Losinoostrovskaya st., 45, Federal state budgetary institution "Clinical Hospital" of the Department of Affairs of the President of the Russian Federation, Phone: +7-926-389-97-64, E-mail: epsergei@yandex.ru

Ilgam M Akhmetshin

Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE "Military medical academy named after S.M. Kirov" MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy. Phone: +7-911-18015-17. E-mail ilgam.uma@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-7794-5809

Поступила в редакцию: 30.07.2018

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 30.07.2018

Accepted for publication: 24.12.2020

© А.Р. Волкова, И.М. Абрамова, Г.Г. Алламова, М.С. Храброва, О.Д. Дыгун, 2020
УДК 616.61-008.6-053.2:575.17

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-76-82

А.Р. Волкова^{1}, И.М. Абрамова¹, Г.Г. Алламова¹, М.С. Храброва², О.Д. Дыгун¹*

«ПОРОЧНЫЙ КРУГ» ТИРЕОИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

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

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Снижение функции щитовидной железы часто выявляется у пациентов с хронической болезнью почек. В условиях гипотиреоза отмечаются существенные изменения в липидном метаболизме, азотовыделительной функции почек. **ЦЕЛЬ:** изучить показатели функционального состояния щитовидной железы больных с различными стадиями хронической болезни почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено одномоментное поперечное исследование больных с гломерулопатиями без клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы с сохраненной ФВ (>55 % по Simpson) с апреля 2019 г. по март 2020 г. В исследование включены 270 пациентов. Для выявления субклинического гипотиреоза проведено определение уровня ТТГ. Пациенты были разделены на группы по уровню ТТГ: с низким уровнем ТТГ, нормальным уровнем ТТГ и субклиническим гипотиреозом. У пациентов оценивались показатели биохимического анализа крови, данные комплексного лабораторного функционального обследования почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявляемость СГ у больных с разными стадиями ХБП составила 17,56 %. Больные с субклиническим гипотиреозом были значимо старше, чем группа больных с нормальным уровнем ТТГ ($p=0,002$). В группе больных с субклиническим гипотиреозом только у 9,6 % больных были выявлены антитела к ТПО. Была выявлена корреляционная связь между СКФ и св. Т3 у больных с 3Б и 4 стадиями ХБП ($r=0,3$; $p<0,05$). В группе больных с субклиническим гипотиреозом наблюдались снижение общего белка и альбумина, увеличение суточной протеинурии, снижение общего кальция, повышение фосфора неорганического, хлора, снижение почечного транспорта мочевой кислоты. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня ТТГ ассоциировано с продвинутыми стадиями ХБП. Повышение уровня ТТГ у больных с ХБП не ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. У большинства больных с гломерулопатиями повышение уровня ТТГ не является исходом аутоиммунного тиреоидита. СГ у больных с ХБП ассоциирован с выраженными нарушениями азотовыделительной функции почек, белкового и электролитного обменов.

Ключевые слова: щитовидная железа, субклинический гипотиреоз, хроническая болезнь почек, гломерулопатии, комплексное лабораторное функциональное обследование почек

A.R. Volkova^{1}, I.M. Abramova¹, G.G. Allamova¹, M.S. Khrabrova², O.D. Dygun¹*

THE "VICIOUS CIRCLE" OF THYROID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of Faculty Therapy, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ² Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Decreased thyroid function is common in patients with chronic kidney disease. Under conditions of hypothyroidism, there is significant changes in lipid metabolism, nitrogen excretion function of the kidneys. **THE AIM.** To study the parameters of the functional state of the thyroid gland in patients with various stages of chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS.** A one-stage cross-sectional study of patients with glomerulopathies without clinically significant diseases of the cardiovascular system with preserved EF (> 55 % according to Simpson) from April 2019 to March 2020 was carried out. The study included 270 patients. To identify subclinical hypothyroidism (SH), the TSH level was determined. Patients were divided into groups according to TSH level: low TSH, normal TSH, and subclinical hypothyroidism. In patients, the indicators of biochemical blood analysis, data from a complex laboratory functional examination of the kidneys were assessed. **RESULTS.** The detection rate of SH in patients with different stages of CKD was 17.56 %. Patients with SH were significantly older than the group of pa-

Контактная информация:

*Волкова А.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ФГББОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Тел.: +7-921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-5189-9365

Corresponding author:

*Volkova A.R. 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 FSBEI HE "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" MH RF, Department of Faculty Therapy, Phone: +7-921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru ORCID-ID: 0000-0002-5189-9365

tients with normal TSH levels ($p=0.002$). In the group of patients with subclinical hypothyroidism, anti-TPO antibodies were detected only in 9.6 % of patients. A correlation was found between GFR and free T3 in patients with 3B and 4 stages of CKD ($r=0.3$, $p<0.05$). In the group of patients with subclinical hypothyroidism, there was a decrease in total protein and albumin, an increase in daily proteinuria, a decrease in total calcium, increased inorganic phosphorus, chlorine, decreased renal transport of uric acid. **CONCLUSION.** Increased TSH levels are associated with advanced stages of CKD. The increase in TSH levels in patients with CKD is not associated with female sex and older age. In most patients with glomerulopathies, an increase in TSH levels is not an outcome of autoimmune thyroiditis. SH in CKD patients is associated with severe impairment of renal nitrogen excretion function, protein, and electrolyte metabolism.

Keywords: thyroid gland, subclinical hypothyroidism, chronic kidney disease, glomerulopathy, complex laboratory functional examination of the kidneys

Для цитирования: Волкова А.Р., Абрамова И.М., Алламова Г.Г., Храброва М.С., Дыгун О.Д. «Порочный круг» тиреоидного метаболизма при хронической болезни почек. *Нефрология* 2021;25(1):76-82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-76-82

For citation: Volkova A.R., Abramova I.M., Allamova G.G., Khrabrova M.S., Dygun O.D. The "vicious circle" of thyroid metabolism in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):76-82. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-76-82

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гипотиреоз как манифестный, так и субклинический достаточно часто выявляется у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [3]. Так, учеными США были обследованы 461 607 больных с различными стадиями ХБП (от 3 до 5) [2]. По результатам исследования исходно 68,9, 25,5, 25,3 и 0,3 % больных имели 3А, 3Б, 4 и 5 стадию ХБП соответственно. На каждые 10 мл/мин/1,73 м² снижения СКФ риск гипотиреоза увеличивался на 18 % (ОШ 1,18; 95 % ДИ 1,17–1,20; $p<0,001$). Ранее предполагалось, что снижение функциональной активности щитовидной железы в определенной степени может отражать процессы адаптации у пациентов с почечной патологией. Однако современные данные указывают на то [5], что гипотиреоз ассоциирован с высоким риском неблагоприятных исходов у этих больных [4]. Так, в крупном ретроспективном когортном исследовании в г. Тайпей (Япония) были обследованы 41 454 пациентов старше 65 лет с почечной патологией [3]. Риск смерти был увеличен в группе с повышенным ТТГ (ОР 1,30; 95 % ДИ 1,00–1,69) по сравнению с группой больных с нормальным уровнем ТТГ [3]. Отечественных исследований по распространенности и лечебной тактике гипотиреоза у больных с ХБП не проводилось.

Как правило, первичный гипотиреоз развивается в результате исхода аутоиммунного тиреоидита. Повышение уровня ТТГ ассоциировано с повышением уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), которые, как известно, обладают цитолитической активностью, в результате чего происходит уменьшение функционирующей ткани щитовидной железы и формирование фиброза [1, 16, 22]. В общей популяции повышение уровня ТТГ ассоциировано с женским полом и старшим возрастом [16]. Однако у больных с ХБП

механизмы гипотиреоза могут быть другими [20, 21]. Патогенетическая связь между заболеваниями щитовидной железы и почек в настоящее время остается недостаточно изученной, но имеются большое количество экспериментальных работ, в которых показан вклад гипотиреоза в формирование и прогрессирование ХБП [5–8, 16, 20]. В условиях ХБП нарушается экскреция йода с мочой, и большие концентрации йода накапливаются в тканях, в том числе и в самой щитовидной железе. Высокое интратиреоидное содержание йода подавляет процессы синтеза и секреции гормонов щитовидной железы (эффект Вольфа–Чайкова). Высокое содержание йода в тканях подавляет активность дейодиназы 1-го и 2-го типов, нарушается образование свободного Т₃. Также активность дейодиназ угнетается в условиях ацидоза [12, 13, 16]. Типичными осложнениями гипотиреоза являются гипонатриемия, нарушение экскреции свободной воды, снижение СКФ и реабсорбции натрия, повышение секреции вазопрессина и увеличение чувствительности почки к действию АДГ [14–17]. Наиболее частыми нарушениями тиреоидной функции на фоне ХБП являются синдром низкого Т₃, повышение уровня св. Т₄ и ТТГ [10–13]. Такие изменения уровней общих и/или свободных фракций тиреоидных гормонов в крови в отсутствии органического поражения самой щитовидной железы трактуются как «синдром эутиреоидной патологии» (СЭП) [18, 19].

Известно, что тиреоидные гормоны регулируют липидный метаболизм [11, 24]. Поэтому снижение функциональной активности щитовидной железы предполагает формирование атерогенной дислипидемии, что способствует инициации и акселерации процессов атерогенеза [11, 24]. Тиреоидные гормоны регулируют активность энзимов липидного метаболизма, таких как печеночная ли-

паза, холестерин-эфир-транспортный белок, стеролсвязывающий регуляторный белок, лецитин-холестерол-ацетилтрансферазы [24]. Активность этих ферментов находится в обратной зависимости от уровня ТТГ. При гипотиреозе выявлены существенные изменения азотовыделительной функции почек, которые характеризуются снижением экскреции мочевой кислоты и ионов аммония [1, 11]. По данным некоторых исследователей, при оценке состояния канальцевого транспорта выявлено значительное повреждающее действие мочевой кислоты на почки [11]. У 30% пациентов с декомпенсированным гипотиреозом была обнаружена гиперурикемия, при этом средние значения концентрации мочевой кислоты достоверно превышали таковые у здоровых лиц и пациентов с компенсацией заболевания [19].

Цель: изучить показатели функционального состояния щитовидной железы больных с различными стадиями хронической болезни почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова с апреля 2019 г. по март 2020 г. Проведено одномоментное поперечное исследование больных с гломерулопатиями без клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы с сохранной ФВ (>55% по Simpson) по данным эхокардиографии (Эхо-КГ). В исследование включены 270 пациентов клиники НИИ нефрологии с различными гломерулопатиями. Для выявления субклинического гипотиреоза проведено скрининговое определение уровня ТТГ у больных различного пола и возраста, находившихся на стационарном лечении. По результатам скринингового обследования были выявлены группы больных с низким уровнем ТТГ, нормальным уровнем ТТГ и субклиническим гипотиреозом. Для выявления аутоиммунного поражения ткани щитовидной железы были определены антитела к тиреопероксидазе. Забор крови всем включенным в исследование пациентам проводился утром между 8 и 9 ч. Кровь брали из локтевой вены вакутейнером после 12-часового голодания. Сыворотку крови получали с помощью центрифугирования в течение 5 мин при 1500 об/мин. Полученные образцы сыворотки разливали в аликвоты по 1,0 мл и хранили при -70°C . При выполнении лабораторных тестов не допускалось повторного размораживания сыворотки. Определение уровня ТТГ проводили методом ИФА с использованием анализатора Beckman

Coulter, определение уровней св. T_4 , св. T_3 проводили методом ИФА ACCESS® IMMUNOASSAY SYSTEMS. Референтный интервал для св. T_4 был 7,8–14,3 пмоль/л, для св. T_3 – 3,5–6,4 пмоль/л. Содержание АТ к ТПО определяли при помощи Access TPO Antibody. Расчет СКФ выполняли по формуле CKD-EPI (2011 г.). У больных с продвинутыми стадиями ХБП расчет СКФ определяли клиренсовыми методиками. Уровень креатинина крови был определен с помощью энзиматического колориметрического метода Beckman Coulter, Швейцария (UniCel DxС 800), референтный диапазон значений креатинина составил 0,053–0,115 мкмоль/л.

Статистический анализ полученных данных производился в SAS Enterprise Guide версии 6.1. Данные, соответствующие критериям нормального распределения, представлены в виде среднего $\pm$ среднееквадратическое отклонение. Непараметрические данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me (Q1–Q3)). Корреляционный анализ производился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения групп использовались t-тест и U-критерий Манна–Уитни. Значимым считался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 270 больных, среди них 159 женщин (58,9%) и 111 (41,1%) мужчин. Возраст больных был от 18 до 89 лет, в среднем составил $47,17 \pm 0,95$ года (средний возраст мужчин – $48,1 \pm 1,4$ года, средний возраст женщин – $47,9 \pm 1,3$ года). Среди гломерулопатий у обследованных пациентов 22% составили разные формы хронического гломерулонефрита, 13% – нефритический синдром, 12,8% – люпус-нефрит, 9% – нефротический синдром, 6% – тубулоинтерстициальный нефрит, 4,9% – множественная миелома, 3% – амилоидоз, 29,3% – другие гломерулопатии. Уровень ТТГ был от 0,045 до 18 мМЕ/л и в среднем составил $2,72 \pm 0,15$ мМЕ/л. Так как распределение ТТГ было ненормальным, рассчитывали медиану ТТГ, верхний и нижний квартили. Медиана ТТГ составила 2,04 (1,40–3,16) мМЕ/л. У мужчин медиана ТТГ составила 1,97 (1,30–3,05) мМЕ/л, у женщин – 2,08 (1,43–3,19) мМЕ/л. У женщин уровень ТТГ был несколько выше, однако значимых различий по сравнению с мужчинами выявлено не было ($p > 0,05$).

По уровню ТТГ обследованных больных распределили по группам: группа I с низким уровнем ТТГ ($< 0,4$ мМЕ/л) – 0,76% ($n=2$); группа II с нор-

мальным уровнем ТТГ (0,4–3,5 мМЕ/л) – 82,06% (n=215); группа III с субклиническим гипотиреозом (>3,5 мМЕ/л) – 17,56% (n=46). Таким образом, СГ был выявлен у 17,56% больных с разными стадиями ХБП. Все больные были разделены по возрастным группам согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: группа I (18–24 – юный возраст, n=19, 7,04%), группа II (25–44 – молодой возраст, n=104, 38,52%), группа III (45–59 – средний возраст, n=75, 27,8%), группа IV (60–74 – пожилой возраст, n=62, 22,96%), группа V (75–90 – старческий возраст, n=10, 3,73%). Таким образом, большинство обследованных (n=179, 66,32%) составили больные молодого и среднего возраста. Большую часть больных, включенных в исследование, составили женщины – n=159 (58,9%). Значения СКФ в каждой группе по возрасту составили – 93,05±9,68, 80,27±3,05, 57,07±3,3, 55,61±2,85, 41,43±3,76 мл/мин/1,73 м² соответственно. Была выявлена отрицательная корреляционная связь между возрастом и значением СКФ (r=–0,44, p<0,0001).

Распределение больных по стадии ХБП, полу, возрасту и уровню ТТГ представлено в табл. 1. Значимых гендерных различий у больных с разными стадиями ХБП выявлено не было. У 25,64% больных с 3 стадией и 30,6% больных с 4 стадией ХБП был выявлен субклинический гипотиреоз, однако, корреляции между уровнем ТТГ и СКФ выявлено не было (r=–0,079, p=0,2).

Как видно из представленных данных, выявляемость СГ у больных с 3–4 стадиями ХБП была значимо выше и составила 25,6 и 30,6% соответственно (p>0,05). У больных с 1 и 2 стадиями ХБП субклинический гипотиреоз был выявлен у 9,69 и 10,7% больных (p>0,05). Какие-либо значимые различия по уровню ТТГ у больных с различными стадиями ХБП выявлены не были.

Больные с субклиническим гипотиреозом были значимо старше, чем группа больных с нормальным уровнем ТТГ (p=0,002). Однако корреляционной связи между уровнем ТТГ и возрастом выявлено не было. Женщин было больше во всех группах обследованных больных. Корреляции между уровнем ТТГ и женским полом выявлено не было (r=–0,02, p=0,65). Таким образом, повышение уровня ТТГ у больных с ХБП не было ассоциировано с женским полом и старшим возрастом.

В группе больных с субклиническим гипотиреозом только у 9,6% больных были выявлены антитела к ТПО, что предполагает исход аутоиммунного тиреоидита как причину первичного гипотиреоза. У большинства больных (90,4%) повышение уровня ТТГ не было ассоциировано с антителами к ТПО.

У 98 больных из общей группы обследованных (n=270) определили уровни св. Т₃, св. Т₄. Результаты представлены в табл. 2. Была выявлена корреляционная связь между СКФ и св. Т₃ у больных с 3Б и 4 стадиями ХБП (r=0,3; p<0,05). Уровень

Таблица 1 / Table 1

Уровень тиреотропного гормона и частота выявления субклинического гипотиреоза у больных с разными стадиями хронической болезни почек, n=262

Thyroid stimulating hormone level and frequency of subclinical hypothyroidism detection in patients with different stages of chronic kidney disease, n = 262

Стадии ХБП	СКФ, мл/мин/1,73 м ² Me [Q1–Q3]	Пол М/Ж, %	Возраст, лет Me [Q1–Q3]	ТТГ, мМЕ/мл Me [Q1–Q3]	n, % больных с субклиническим гипотиреозом
1, n=73 (27,86%)	107,5 (97,1–117,0)	30/45 (40%/60%)	33 (27–43)	2,1 (1,4–3,23)	n=7 (9,59%)
2, n=75 (28,63%)	75 (65,8–83)	34/40 (45,9%/54,1%)	46 (38–60,7)	1,94 (1,35–2,64)	n=8 (10,7%)
3А, n=36 (13,74%)	51,5 (49,4–56)	10/25 (28,6%/71,4%)	58 (48–64)	1,63 (1,26–2,77)	n=12 (33,3%)
3Б, n=42 (16,03%)	37,03 (34,46–39,9)	20/23 (47,6%/52,4%)	56 (40–64)	2,29 (1,48–4,23)	n=8 (19,05%)
4, n=36 (13,74%)	23,1 (19,4–26,89)	27/18 (77,1%/22,9%)	51 (39–60)	2,79 (1,52–3,8)	n=11 (30,6%)

Таблица 2 / Table 2

Концентрация свободных Т₃ и Т₄ у больных с различными стадиями хронической болезни почек

Concentration of free T₃ and T₄ in patients with various stages of chronic kidney disease

Стадии ХБП	св. Т ₃ , пмоль/л Me [Q1–Q3]	% больных в Q1	св. Т ₄ , пмоль/л Me [Q1–Q3]	% больных в Q3
1, n=14 (14,3%)	4,2 (4,0–5,3)	n=1 (7,14%)	11,65 (10,0–13,0)	n=6 (42,8%)
2, n=29 (29,6%)	4,3 (4,0–4,9)	n=7 (24,14%)	11,6 (10,9–12,7)	n=7 (24,14%)
3А, n=16 (16,3%)	4,2 (3,95–5,0)	n=2 (12,5%)	11,25 (10,15–11,95)	n=3 (18,75%)
3Б, n=22 (22,4%)	4,75 (4,2–5,2)	n=14 (63,6%)	11,55 (10,10–12,4)	n=9 (40,9%)
4, n=19 (19,4%)	4,2 (4,0–4,6)	n=7 (36,8%)	12,3 (10,4–13,6)	n=5 (26,32%)

Таблица 3 / Table 3

Показатели комплексного лабораторного функционального обследования почек у больных с субклиническим гипотиреозом и нормальным значением тиреотропного гормона
Parameters of a comprehensive laboratory functional examination of the kidneys in patients with subclinical hypothyroidism and a normal value of thyroid-stimulating hormone

Лабораторные показатели	Группа с нормальным уровнем ТТГ (0,4–3,5 мМЕ/л), n=215	Группа с субклиническим гипотиреозом (>3,5 мМЕ/л), n=46	p
Общий белок, г/л	66,5 (60–72)	62,5 (45–70)	0,02
Альбумин, г/л	37,85 (33,45–41,10)	35,55 (24,5–39,6)	0,007
Кальций общий, ммоль/л	2,26 (2,17–2,36)	2,2 (2,03–2,31)	0,01
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,16 (1,02–1,32)	1,22 (1,15–1,35)	0,04
Хлориды, ммоль/л	105 (103–107)	105,6 (104–109)	0,045
Мочевина, ммоль/л	6,6 (4,6–9,8)	9,15 (5,7–12,1)	0,008
Суточная протеинурия, г/24 ч	1,28 (0,37–4,56)	4,62 (0,33–9,2)	0,01
Альбумин/креатинин, мг/моль	111,2 (40–360,4)	346 (33,55–1016,15)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66,59 (43,9–92,1)	46,03 (34,46–85,4)	0,006

св. T_4 также находился в пределах референтных значений у всех больных, однако, у пациентов с 3Б и 4 стадиями ХБП в 40,9 и 26,4% соответственно уровень св. T_4 был в верхнем кваantиле.

Таким образом, у больных с ХБП 3Б и 4 стадиями у 63,6 и 36,8% соответственно св. T_3 находился в нижнем кваantиле, а уровень св. T_4 у больных с ХБП 3Б и 4 стадиями в 40,9 и 26,32% соответственно – в верхнем кваantиле.

В группе больных с нормальным ТТГ и группе с субклиническим гипотиреозом проанализировали показатели комплексного лабораторного функционального обследования почек, были выявлены значимые различия по всем показателям в группе с субклиническим гипотиреозом. Данные представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, в группе больных с субклиническим гипотиреозом наблюдались более выраженные нарушения белкового обмена за счет снижения общего белка и альбумина, при значимом увеличении суточной протеинурии, снижение общего кальция, повышение фосфора неорганического, хлора, снижение почечного транспорта мочевой кислоты.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты изучения показателей тиреоидного статуса в группе больных с гломерулопатиями без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний с сохранной фракцией выброса, находящихся на лечении в нефрологическом отделении ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В исследовании не было выявлено прямой зависимости между СКФ и ТТГ, однако, частота выявляемости субклинического гипотиреоза у больных с продвинутыми стадиями ХБП была значимо выше, чем у больных с нормаль-

ными значениями СКФ. Известно, что у больных с продвинутыми стадиями ХБП нарушен циркадианный ритм секреции ТТГ, и снижена пульсовая амплитуда секреции ТТГ в ночные и ранние утренние часы [4, 14]. Поэтому прямая корреляционная зависимость может не выявляться. У больных с ХБП не была выявлена зависимость между повышением уровня ТТГ и возрастом. По данным крупных эпидемиологических исследований [20, 21], повышение уровня ТТГ в популяции, как правило, выявляют у женщин старшего возраста и связывают с исходом аутоиммунного тиреоидита. У больных с ХБП при обследовании функционального состояния щитовидной железы такие закономерности выявляются не всегда. Как указывалось ранее, у больных с ХБП механизмы формирования гипотиреоза несколько иные. Поэтому повышение уровня ТТГ у пациентов с разными стадиями ХБП не было ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. Было показано, что у большинства больных с гломерулопатиями повышение ТТГ не ассоциировано с антителами к ТПО. Вероятно, у больных с ХБП в большинстве случаев формирование гипотиреоза обусловлено не исходом аутоиммунного тиреоидита, а другими механизмами.

Представляется важной выявленная положительная корреляционная связь между уровнем СКФ и концентрацией св. T_3 у больных с 3Б и 4 стадиями ХБП (так называемый «синдром низкого T_3 »). По имеющимся литературным данным, такие нарушения характерны для больных с ХБП и гипотиреозом. Известно, что в условиях ХБП нарушается периферическая конверсия T_4 в T_3 за счет нескольких механизмов [12, 22, 23]. Основным механизмом является подавление активности дейодиназы 1-го и 2-го типа на фоне высоких кон-

центраций неорганического йода в тканях, так как выведение йода с мочой у таких больных резко снижено.

В представленной работе показано, что у больных с ХБП имеется большая частота выявления субклинического гипотиреоза. Субклинический гипотиреоз у больных с ХБП ассоциирован со снижением СКФ, протеинурией, повышением уровня мочевины, соотношения альбумин/креатинин. С учетом выявленных закономерностей скрининговое определение уровней ТТГ у больных с ХБП представляется целесообразным. Своевременное выявление и, возможно, лечение субклинического гипотиреоза у больных с ХБП позволит оптимизировать лечебную тактику и улучшить прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышение уровня ТТГ ассоциировано с продвинутыми стадиями ХБП: у больных с 3 и 4 ст. ХБП выявляемость СГ составила 25,64 и 30,6% соответственно. Повышение уровня ТТГ у больных с ХБП не ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. У 90,4% больных с гломерулопатиями повышение уровня ТТГ не является исходом аутоиммунного тиреоидита и не ассоциировано с антителами к ТПО. У больных с 3б и 4 стадиями ХБП была выявлена положительная корреляционная связь между СКФ и св. T_3 («синдром низкого T_3 »). СГ у больных с ХБП ассоциирован с выраженными нарушениями азотовыделительной функции почек, белкового и электролитного обменов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Brent GA, eds. *Endocrine Disorders in kidney disease. Diagnosis and Treatment*. Springer, Cham, 2019;85-109. doi: 10.1007/978-3-319-97765-2
2. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E et al. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:282-287. doi: 10.1093/ndt/gfu303
3. Chuang M-H, Liao K-M, Hung Y-M et al. Abnormal Thyroid-Stimulating Hormone and Chronic Kidney Disease in Elderly Adults in Taipei City. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:1267-1273. doi: 10.1111/jgs.14102
4. Chandra A. Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35:165-168. doi: 10.1016/j.krcp.2016.06.003
5. Rhee CM. Abnormalities of Thyroid Function in Chronic Dialysis Patients. In: Nissenson AR, Fine RN, eds. *Handbook of Dialysis Therapy*, 5th ed. Elsevier, 2017; 660-673.e4. doi: 10.1016/C2014-0-03172-3
6. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the U.S. population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4575-4582
7. Lo JC, Chertow GM, Go AS et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:1047-1052. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00169.x
8. Кеттайл ВМ, Арки РА. *Патофизиология эндокринной системы*. BINOM Publishers 2001;66
9. Kettail VM, Arki RA. *Pathophysiology of the endocrine system*. BINOM Publishers 2001;66 (In Russ.)
9. Suher M, Koc E, Ata N et al. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail* 2005;27:739-742
10. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012; 4: 4-26
10. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Clinical nephrology* 2012; 4: 4-26
11. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2012; 8: 9-16. doi: 10.4158/EP12280.GL
11. Fadeev VV. Comments to guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Clinical and experimental thyroidology* 2012; 8: 9-16. doi: 10.4158/EP12280.GL
12. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-278
13. Faber J, Heaf J, Kirkegaard C et al. Simultaneous turnover studies of thyroxine, 3,5,3'- and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,5-, 3,3'-, and 3',5'- diiodothyronine, and 3'-moniodothyronine in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:211-217. doi: 10.1210/jcem-56-2-211
14. Jain D, Haddad DB, Goel N. Choice of dialysis modality prior to kidney transplantation: does it matter? *World J Nephrol* 2019;8(1):1-10. doi: 10.5527/wjn.v8.i1.1
15. Fan J, Yan P, Wang Y et al. Prevalence and clinical significance of low T3 syndrome in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Med Sci Monit* 2016;22:1171-1179. doi: 10.12659/msm.895953
16. Волкова АР, Дыгун ОД, Лукичев БГ и др. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. *Нефрология* 2018;22(4):40-49. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49
16. Volkova AR, Dygun OD, Lukichev BG et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving. *Nephrology* 2018;22(4): 40-49. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49. (In Russ.)
17. Sanai T, Okamura K, Rikitake S et al. The high prevalence of reversible subclinical hypothyroidism with elevated serum thyroglobulin levels in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol* 2017;87(5):237-244. doi: 10.5414/CN109008
18. Сазонова ЕГ, Мохорт ТВ. Тиреоидная функция при сахарном диабете, осложненном хронической болезнью почек. *Международный эндокринологический журнал* 2013;50(2):62-67
18. Sazonova EG, Mohort TV. Thyroid function in diabetes complicated by chronic kidney disease. *International Journal of Endocrinology* 2013;50(2):62-67. (In Russ.)
19. Орлова ММ, Родионова ТИ. Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом (обзор). *Медицинский альманах* 2010;12(3):112-114
19. Orlova MM, Rodionova TI. The state of renal function in patients with hypothyroidism (review). *Medical Almanac* 2010;12(3):112-114. (In Russ.)
20. Трошина ЕА, Абдулхабинова ФМ. Синдром эутиреоидной патологии. *Проблемы эндокринологии* 2001; 47(6):34-36
20. Troshina EA, Abdulkhabirova FM. Euthyroid sick syndrome. *Problems of Endocrinology* 2001; 47(6):34-36. (In Russ.)

21. Иноземцева МП, Иноземцев ПВ, Панова ТН. Оценка тиреоидного статуса у больных с хронической почечной недостаточностью. *Астраханский медицинский журнал* 2011;6(3):83-85

Inozemsteva MP, Inozemstev PV, Panova TN. The estimation of thyroid status in patients with chronic renal insufficiency. *Astrakhan Medical Journal* 2011;6(3):83-85. (In Russ.)

22. Волкова АР, Красильникова ЕИ, Беркович ОА. и др. Функциональное состояние щитовидной железы, курение и кардиоваскулярный риск у больных ишемической болезнью сердца. *Учёные записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2010;17(2):17-21

Volkova AR, Krasilnikova EI, Berkovich OA et al. Thyroid gland function, smoking, and cardiovascular risk in heart ischemic disease patients. *The Scientific Notes of the Pavlov University* 2010;17(2):17-21. (In Russ.)

23. Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009;160(4):503-515. doi: 10.1530/eje-08-0837

24. Ahi S, Amouzegar A, Gharibzadeh S et al. Trend of lipid and thyroid function tests in adults without overt thyroid diseases: A cohort from Tehran thyroid study. *PLOS ONE* 2019; 14(5): e0216389. doi: 10.1371/journal.pone.0216389

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

Сведения об авторах:

Проф. Волкова Анна Ральфовна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7-921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0002-5189-9365

Абрамова Инна Михайловна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, аспирант. Тел.: +7-950-006-29-40, E-mail: vortexgin7@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0002-7508-6561

Алламова Гулбахар Гурбанбаевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, аспирант. Тел.: +7-981-964-84-63, E-mail: gulbahara1991@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-6965-684X

Доц. Храброва Мария Сергеевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-

верситет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7 (812) 338-69-01. E-mail: hlabrovamc@gmail.com. ORCID-ID: 0000-0002-8141-4488

Дыгун Ольга Дмитриевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ассистент. Тел.: +7-965-797-11-79, E-mail: dod.90@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-8991-0323

About the authors:

Volkova Anna Ralfovna
197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 FSBEI HE "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" MH RF, Department of Faculty Therapy, Professor. Phone: +7-921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0002-5189-9365

Abramova Inna Mikhailovna
197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 FSBEI HE "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" MH RF, Department of Faculty Therapy, Postgraduate. Phone: +7-950-006-29-40, E-mail: vortexgin7@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0002-7508-6561

Allamova Gulbahar Gurbanbaevna
197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 FSBEI HE "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" MH RF, Department of Faculty Therapy, Postgraduate. Phone: +7-981-964-84-63, E-mail: gulbahara1991@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-6965-684X

Khrabrova Maria Sergeevna
197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 FSBEI HE "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" MH RF, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor. Phone: +7 (812) 338-69-01. E-mail: hlabrovamc@gmail.com. ORCID-ID: 0000-0002-8141-4488

Dygun Olga Dmitrievna
197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 FSBEI HE "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" MH RF, Department of Faculty Therapy, Assistant. Phone: +7-965-797-11-79, E-mail: dod.90@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-8991-0323

Поступила в редакцию: 27.10.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 27.10.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© С.Л. Морозов, А.С. Воронкова, В.В. Длин, 2021
УДК 616.61-008.6-053.2:575.17

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-83-89

С.Л. Морозов^{1,2*}, А.С. Воронкова³, В.В. Длин¹

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *ABCB1* У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Отдел наследственных и приобретённых болезней почек, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; ²кафедра госпитальной педиатрии № 2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия; ³лаборатория нейроморфологии, Научный центр неврологии, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Идиопатический нефротический синдром – является наиболее распространённой гломерулопатией в детском возрасте. Несмотря на современные достижения в медицине, идиопатический НС по настоящее время представляет большую проблему, это связано с тем, что до конца не изучены механизмы патогенеза, а отсутствие единых подходов к медикаментозной терапии являются основными препятствиями на пути улучшения помощи детям. Примерно 20% пациентов с нефротическим синдромом являются резистентными к стандартной терапии глюкокортикостероидами, так называемый стероид-резистентный нефротический синдром. В последние годы обсуждается вопрос о роли гена множественной лекарственной устойчивости *ABCB1* в формировании стероид-резистентности у детей с первичным нефротическим синдромом. В представленной статье приводятся собственные данные по изучению экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. Продemonстрировано изменение экспрессии гена *ABCB1* в зависимости от варианта ответа на стероидную терапию. Так, экспрессии гена *ABCB1* выше у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома, чем у пациентов, которые имели ответ на стероидную терапию. Вместе с тем, имеются достоверные отличия экспрессии *ABCB1* между СЗНС и СЧНС. В клинической практике больные со стероид-зависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне отмены преднизолона, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона и в дальнейшем требует пересмотра схемы снижения преднизолона. Полученные данные свидетельствуют о необходимости персонального подхода ведения пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом с учетом молекулярно-генетических особенностей.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, РНК, экспрессия, *ABCB1*, резистентность, преднизолон, лекарственная устойчивость

S.L. Morozov^{1,2*}, A.S. Voronkova³, V.V. Dlin¹

THE VALUE OF *ABCB1* GENE EXPRESSION IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

¹Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after acad. Yu.E. Veltischev, Moscow, Russia; ² Department of Hospital Pediatrics No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Laboratory of Neuromorphology, Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Idiopathic nephrotic syndrome is the most common childhood glomerulopathy. Despite modern advances in medicine, idiopathic NS is still a big problem, this is due to the fact that the mechanisms of pathogenesis are not fully understood, and the lack of unified approaches to drug therapy are the main obstacles to improving care for children. Approximately 20% of patients with nephrotic syndrome are resistant to standard glucocorticosteroid therapy, the so-called steroid-resistant nephrotic syndrome. In recent years, the issue of the role of the multidrug resistance gene *ABCB1* in the formation of steroid resistance in children with primary nephrotic syndrome has been discussed. This article presents our own data on the study of *ABCB1* gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. A change in *ABCB1* gene expression was demonstrated depending on the response to steroid therapy. Thus, *ABCB1* gene expression is higher in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome than in patients who responded to steroid therapy. At the same time, there are significant differences in *ABCB1* expression between SZNS and SNNS. In clinical practice, patients with steroid-dependent nephrotic syndrome have relapses of the disease against the background of withdrawal of prednisolone, which is most likely due to the rapid elimination of prednisolone and further requires a revision of the prednisolone reduction scheme. The data obtained

Контактная информация:

*Морозов С.Л. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Тел.: +7(903)1387732; e-mail: msr@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

Corresponding author:

*S.L. Morozov. 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya st., 2. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: +7(903)1387732; e-mail: msr@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

indicate the need for a personal approach to the management of patients with idiopathic nephrotic syndrome, taking into account the molecular genetic characteristics.

Keywords: children, nephrotic syndrome, RNA, expression, *ABCB1*, resistance, prednisone, drug resistance

Для цитирования: Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В. Значение экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021;25(1):83-89. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-83-89

For citation: Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. The value of *ABCB1* gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):83-89. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-83-89

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический нефротический синдром (НС) является наиболее распространённой гломерулопатией в детском возрасте, встречающейся, приблизительно, у 16 из 100 000 детей во всем мире [1, 2].

В отличие от взрослых, у которых чаще является вторичный нефротический синдром, у детей в основном отмечается первичный НС [3]. Описанные морфологические варианты заболевания включают минимальные изменения (МИ), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мезангиопролиферативный гломерулонефрит [2, 3].

Несмотря на современные достижения в медицине, идиопатический НС по настоящее время представляет большую проблему, это связано с тем, что до конца не изучены механизмы патогенеза, а отсутствие единых подходов к медикаментозной терапии является основным препятствием на пути улучшения помощи детям.

До настоящего времени точная причина и механизм развития нефротического синдрома неизвестны. Вследствие патофизиологических процессов происходит изменение подоцитов с дефектами экспрессии белков, ремоделирование актинового цитоскелета или активация внутриклеточных сигнальных путей, что, в конечном итоге, приводит к нарушению клубочкового фильтрационного барьера [2, 5, 6].

В большинстве случаев в качестве препаратов первой линии в лечении нефротического синдрома (НС) у детей используются глюкокортикостероиды (ГКС), что обусловлено высокой их эффективностью, так как более 80% пациентов достигают ремиссии заболевания, однако до 50% этих детей продолжают давать рецидивы НС или формируют зависимость от стероидной терапии, когда рецидивы возникают при уменьшении дозировки глюкокортикостероидов или в течении двух недель после их отмены – стероид-зависимый нефротический синдром (СЗНС) [7, 8].

Кроме того, примерно 20% пациентов с нефротическим синдромом являются резистентными к

стандартной терапии глюкокортикостероидами, так называемый стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС), причем 20–40% этих пациентов отличаются быстрым прогрессированием заболевания и уже ко второму десятилетию жизни формируют терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН). В настоящее время прогресс в области молекулярной генетики показал, что у 5–7% детей причина СРНС обусловлена моногенными мутациями, которые приводят к глубоким структурным нарушениям строения подоцитов, что собственно и объясняет заболевание, но остаются дети – примерно 10–12%, у которых причина резистентности к стероидной терапии неизвестна. Также представляется чрезвычайно важным определить ведущие причины развития зависимости от стероидной терапии [3, 8–10]. Клинический опыт показывает, что пациенты, имеющие резистентность или зависимость от терапии ГКС, более быстро развивают терминальную почечную недостаточность.

Таким образом, поиск маркеров возможной зависимости или резистентности к стероидной терапии является в настоящее время актуальным. Решение этой сложной задачи позволит оптимизировать и персонализировать лечение идиопатического нефротического синдрома.

К настоящему времени выявлены множество факторов, потенциально ассоциированных с резистентностью к стероидам. В первую очередь, это генетические факторы, связанные с рецептором глюкокортикоидов альфа ($GR\alpha$), структурой его белкового гетерокомплекса. Однако большое внимание уделяется и другим белкам, экспрессирующимся в подоцитах. В частности, установлено, что мутации в генах гликопротеина Р могут оказывать существенное влияние на развитие глюкокортикоидной резистентности [11, 12].

Р-гликопротеин, также известный как MDR1, ABCB1 или CD243, является одним из самых важных белков клеточной мембраны, ответственным за перенос веществ из клетки во внешнюю среду. Его ген, *MDR1* (*Multiple Drug Resistance – множественная лекарственная устойчивость*) или

ABCB1 (англ. *ATP-binding cassette B1*), находится на хромосоме 7q21 и относится к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров с широким спектром специфичности – его транспортные возможности распространяются на вещества от 300 до 2000 Да. Предполагается, что белок *MDR1*, массой 170 кДа, эволюционно возник в качестве защитного механизма против токсичных субстанций, возникающих в клетке. Широкая экспрессия *MDR1* в норме в различных тканях (гемопозитической системе, клетках печени и почек, периферических мононуклеарных клетках крови, макрофагах, натуральных киллерах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах) служит для экспорта ксенобиотиков [13–15] (рис. 1).

Молекулярные исследования указывают на то, что *MDR1* является основным белком-транспортером, который вовлечен в развитие лекарственной устойчивости. Ряд исследований по изучению связей между геномами также предоставили доказательства, подтверждающие мнение о том, что вариабельность генома может изменять экспрессию или функцию переносчика *MDR1* и, таким образом, влиять на возникновение фенотипов с множественной лекарственной устойчивостью [13–15].

Отсутствие ответа или незначительный ответ на глюкокортикостероиды при нефротическом синдроме может быть обусловлен повышенной экспрессией гена *MDR1*. Так, установлено, что именно этот транспортер ответствен за фоновый экспорт из клетки таких лекарственных средств, как винкристин, верапамил и собственно глюкокортикоиды [15].

Для исследования модулирующего эффекта *MDR1* при лекарственной резистентности был использован суррогатный индикатор родамин 123 (Rho123), аккумулирующийся в клетках периферической крови (КПК) [14]. Согласно полученным данным, экспрессия *MDR1* была существенно выше в КПК у детей со стероидной резистентностью по сравнению с детьми с нормальной лекарственной чувствительностью. Этот эффект пропадал при предварительной инкубации клеток с циклоспорином, который является негативным аллостерическим модулятором белка *MDR1*.

Более того, в исследовании А. Wasilewska et al. [16] детям со стероид-зависимым нефротическим синдромом проводилась ко-терапия циклоспорином А и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), при этом регистрировалось существенное снижение экспрессии *MDR1* в периферических CD3-лимфоцитах. Ранее в другом исследовании эти авторы также пришли к выводу, что именно повышенная экспрессия *MDR1* приводит к ухудшению ответа на стероидную терапию у детей с НС [17].

В дополнение к этим данным можно привести исследование N. Prasad et al. [18], в котором изучалась экспрессия *MDR1* у пациентов с НС на фоне системной красной волчанки. Авторы обнаружили, что во время периодов обострения НС продукция *MDR1* в лимфоцитах значительно превышала значения в норме. Состояние купировалось применением иммуносупрессантов.

Интересной находкой одного из недавних исследований, посвященных стероидной резистентности при НС, является связь экспрессии

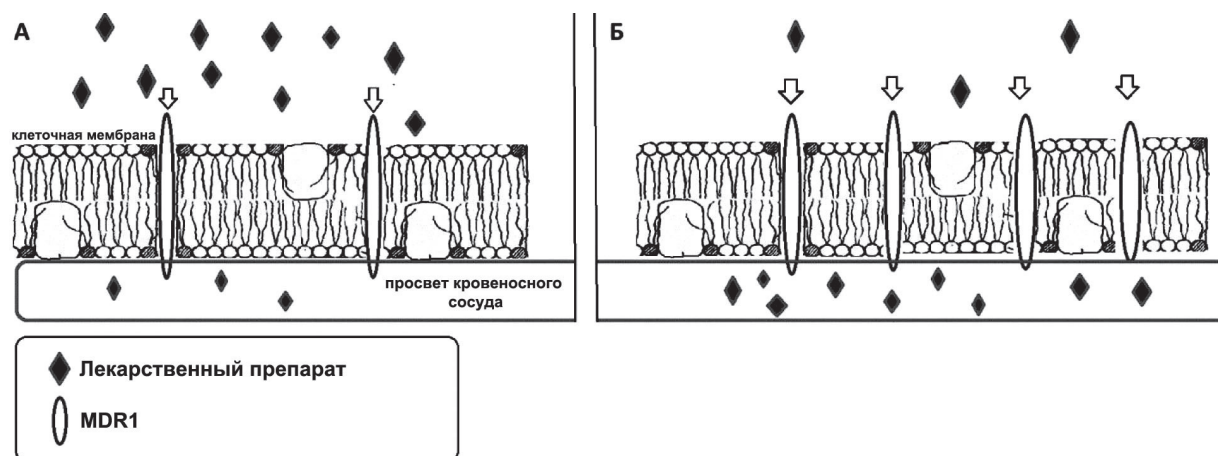


Рисунок 1. Механизм транспортной функции MDR1 и предполагаемая роль в лекарственной устойчивости.

А – MDR1 играет роль в транспортировке чужеродных веществ/токсинов, в том числе и лекарственных препаратов; Б – высокая экспрессия MDR1 является предполагаемым механизмом лекарственной устойчивости, так как избыточная его экспрессия может снижать концентрацию лекарственных средств в клетках-мишенях.

Figure 1. Mechanism of MDR1 transport function and putative role in drug resistance.

А – MDR1 plays a role in the transport of foreign substances / toxins, including drugs. Б – high expression of MDR1 is a putative mechanism of drug resistance, since its overexpression can reduce the concentration of drugs in target cells.

гистондеацетилаз (ферментов, модулирующих пространственную конформацию хроматина за счет модификаций гистонов) и экспрессии MDR1. Авторы не только подтвердили информацию о повышенном уровне MDR1 при резистентности, но и установили понижение экспрессии ацетилазы гистонов 2, причем при попытках регулировать уровень мРНК одного из этих белков экспрессия второго стабильно реципрокно изменялась [19].

MDR1 является одним из наиболее изученных транспортеров в суперсемействе транспортных белков – АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABC транспортеры), которые представляют собой надсемейство транспортной системы, являющейся одной из крупнейших и, возможно, один из старейших семейств генов *ABCB1*.

Таким образом, уровень экспрессии MDR1 может быть использован в качестве предиктивного маркера для прогнозирования эффективности стероидной терапии при нефротическом синдроме. С помощью этого показателя возможно уже на раннем этапе прогнозировать развитие стероидной резистентности или зависимости и назначить альтернативную терапию или использовать глюкокортикостероидную терапию совместно с ингибиторами MDR1.

В последние годы наибольший интерес в сфере молекулярной медицины представляет изучение динамических продуктов, к которым, в первую очередь, относится РНК. Наиболее перспективной нам представляется технология nCounter от компании Nanostring, которая основана на классическом методе молекулярной биологии – фотофиксации флуоресцентных меток на специфических молекулах [20]. Nanostring предоставляет возможность исследовать любые её типы, включая некодирующие микроРНК (мРНК). На сегодняшний день существуют методические опции исследования распределения РНК-продуктов в различных тканях, в том числе в архивных фиксированных в формалине парафинизированных образцах и даже в единичной клетке (single cell). При этом, по точности получаемых данных эта технология сравнима с ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени, а по производительности – с NGS (Секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS)) [20, 21].

Изучение экспрессии РНК не ограничивается только диагностическими панелями, но и в последнее время используется для изучения отдельных генов или групп генов, которые могли бы служить различными маркерами, в том числе, и чувствительности к терапии при различных за-

болеваниях. Изучение и прогнозирование лекарственной устойчивости у пациентов с нефротическим синдромом является особенно важным с точки зрения формирования прогноза заболевания и определения дальнейшей тактики ведения пациента [20].

В настоящее время в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ведутся исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов стероидной резистентности и зависимости при первичном нефротическом синдроме у детей, целью которого является повышение эффективности лечения на основе разработки молекулярно-генетических критериев персонализированной терапии.

В настоящей работе представлены результаты по изучению экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 48 детей, из них 15 (31%) девочек и 33 (69%) мальчика, средний возраст детей на момент исследования составлял $9,6 \pm 3,8$ года: мальчиков – $9,4 \pm 3,6$ года, девочек – $10,07 \pm 4,5$ лет. Группу контроля составили 24 условно здоровых ребенка (*в анамнезе отсутствовали заболевания почек, а также данные о приеме стероидной терапии*), средний возраст которых составил $9,4 \pm 4,3$ года, из них 10 (42%) девочек и 14 (58%) мальчиков. Распределение по возрасту основной группы и группы контроля правильное: К-С $d=0,12$, $p>0,2$ и К-С $d=0,12$, $p>0,2$ соответственно.

На основании клинико-лабораторного и инструментального исследования, был диагностирован идиопатический нефротический синдром. В зависимости от уровня чувствительности к стероидной терапии были выделены следующие варианты НС:

I. Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) – характеризуется сохраняющейся протеинурией после курса преднизолона в дозе 2 мг/кг 24 ч (не более 60 мг/24 ч) в течение 6–8 нед (и последующих 3 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1 г на введение).

II. Стероид-зависимый нефротический синдром (СЗНС) – характеризуется развитием рецидивов заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).

III. Стероид-чувствительный нефротический синдром (СЧНС) – характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне приема преднизолона в дозе 2 мг/кг 24 ч (не более 60 мг/24 ч) в течение 6–8 нед, и отсутствие рецидива заболевания в течение 2 нед после его отмены.

Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

В исследуемых группах проводился анализ экспрессии генов, отвечающих за метаболизм иммуносупрессивных препаратов, в том числе и к глюкокортикостероидам, на цифровом анализаторе нуклеиновых кислот nCounter (Nanostring Technologies, США). У всех пациентов проводилось выделение РНК из периферической крови: каждый образец представлял собой 100 нг мРНК в концентрации 20 нг/мкл. Полученные данные по экспрессии генов выражены в условных единицах (числе молекул мРНК на стандартный объем образца в запуске, 5 мкл).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm m$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе экспрессии гена *ABCB1* у пациентов со стероид-резистентным нефротическим синдромом уровень экспрессии составлял $339,75 \pm 78,5$ усл. ед., при стероид-зависимом нефротическом синдроме – $217,03 \pm 42,5$ усл. ед., при стероид-чувствительном нефротическом синдроме уровень экспрессии составлял $84,1 \pm 14,6$ усл. ед. (рис. 2).

При сравнении исследуемых групп получена достоверная разница уровней экспрессии

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов по группам Distribution of patients into groups

Группы	n	Возраст, лет	Пол, мальчики/девочки
I – * Стероид-резистентный нефротический синдром	16	$10,5 \pm 4,06$	10/6
II – ** Стероид-зависимый нефротический синдром	22	$9,06 \pm 3,39$	16/6
III *** Стероид-чувствительный нефротический синдром	10	$8,4 \pm 4,06$	6/4
IV – Группа контроля	24	$9,4 \pm 4,3$	10/14

Таблица 2 / Table 2

Разница экспрессии *ABCB1* в исследуемых группах

Difference in *ABCB1* expression in the study groups

Показатели	Экспрессия <i>ABCB1</i> , усл. ед
Группы	$M \pm m$
I	$339,75 \pm 78,5$
II	$217,03 \pm 42,5$
III	$84,1 \pm 14,6$
IV	$85,8 \pm 14,5$
p I–II	0,000002*
p I–III	0,0002*
p I–IV	0,000002*
p II–III	0,00009*
p II–IV	0,000002*
p III–IV	0,9

* Достоверная разница при сравнении пациентов с первичным нефротическим синдромом ($p < 0,05$).

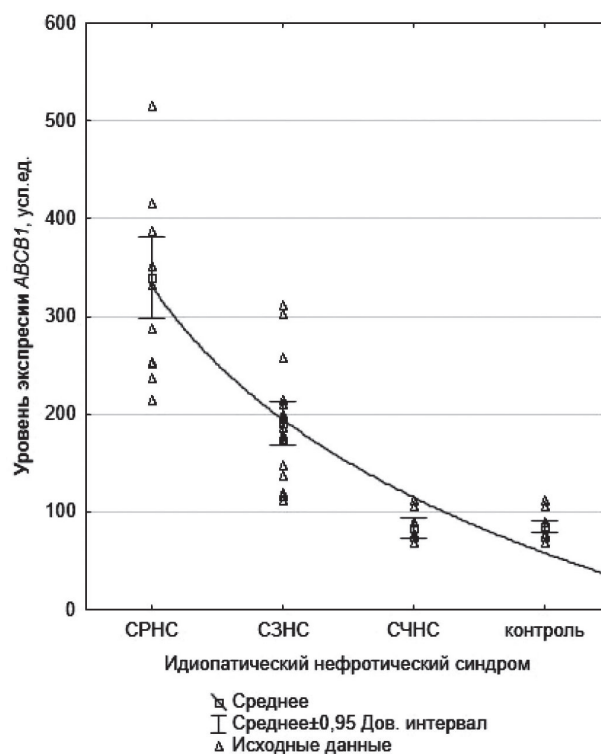


Рисунок 2. Уровень экспрессии гена *ABCB1* у детей в зависимости от типа нефротического синдрома.
Figure 2. The level of *ABCB1* gene expression in children depending on the type of nephrotic syndrome.

между группами, кроме группы со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и группой контроля. Уровень экспрессии в группе контроля составил $85,8 \pm 14,5$ усл. ед. и достоверно не отличался от уровня экспрессии гена *ABCB1* при стероид-чувствительном нефротическом синдроме ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, установлено, что уровень экспрессии гена *ABCB1* достоверно выше у пациентов со стероид-резистентным и стероид-зависимым вариантами нефротического синдрома, чем у детей со стероид-чувствительным НС ($p = 0,05$).

В результате проведенного корреляционного анализа, установлена прямая умеренная теснота связи варианта ответа на стероидную терапию от степени экспрессии гена *ABCB1* ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из полученных данных проведенного исследования, даже несмотря на относительно небольшую выборку, можно сделать вывод, что уровень экспрессии гена *ABCB1* выше у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома, чем у пациентов, которые имели ответ на стероидную терапию. Вместе с тем, имеются достоверные отличия экспрессии *ABCB1* между СЗНС и СЧНС. В клинической практике больные со стероид-зависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне отмены преднизолона, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона и в дальнейшем требует пересмотра схемы его снижения.

В отличие от предыдущих исследований, проведенных другими центрами, где оценивался уровень экспрессии белка/рецептора, в нашей работе мы оценивали концентрацию мРНК у конкретного пациента, что, вероятнее всего, будет более объективным показателем, независимым от сопутствующей терапии, как продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях с антагонистами рецептора *ABCB1*, когда удавалось добиться снижения экспрессии белка на фоне приема циклоспорина [13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящей работы являются перспективными в изучении механизмов стероид-зависимости и стероид-резистентности идиопатического нефротического синдрома у детей, а полученные результаты можно использовать для разработки диагностических панелей на основе ПЦР-Real-Time, которые помогут уже до

начала терапии определиться с оптимальной тактикой ведения пациента с НС. В настоящее время в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ведется работа по изучении экспрессии и других генов, которые могут быть причастны к формированию резистентности к глюкокортикоидам, о чем будут дальнейшие публикации.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения».

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормон-чувствительного и гормон-зависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. Нефрология 2013;17(3):17-25. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
2. Savenkova ND. Treatment strategy for onset, recurrent and often recurrent hormone-sensitive and hormone-dependent nephrotic syndrome with minimal changes in children. *Nefrologija* 2013;17(3):17-25. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362(9384):629-639. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0
4. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122(1):13-28
5. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. *Pediatric Nephrology*, Seventh Edition, 2016:840-869. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0_24
6. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124(2):747-757. doi: 10.1542/peds.2008-1559
7. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Клиническая нефрология детского возраста. В: Руководство для врачей, ред: Папаян АВ, Савенкова НД. СПб, 2008; 279-303
8. Savenkova ND, Papayan AV, Batrakova IV. Nefroticheskiy sindrom s minimal'nymi izmenenijami u detej. V knige: Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. AV Papayan, ND Savenkova. Rukovodstvo dlja vrachej. Sankt-Peterburg, 2008. S. 279-303
9. Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(3):389-403. doi: 10.1007/s00467-018-3929-z
10. Tan L, Li S, Yang H et al. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(22):e15927. doi: 10.1097/MD.00000000000015927
11. Wang F, Zhang Y, Mao J et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(7):1181-1192. doi: 10.1007/s00467-017-3590-y
12. Lane BM, Cason R, Esezobor CI, Gbadegesin RA. Genetics of Childhood Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: An Update. *Front Pediatr* 2019;7:8. doi: 10.3389/fped.2019.00008

11. Swierczewska M, Ostalska-Nowicka D, Kempisty B et al. Molecular basis of mechanisms of steroid resistance in children with nephrotic syndrome. *Acta Biochim Pol* 2013;60(3):339-344
12. Che R, Zhang A. Mechanisms of glucocorticoid resistance in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2013;37(4-5):360-378. doi: 10.1159/000350163
13. Bauer B, Hartz AMS, Pekces A et al. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. *Mol Pharmacol* 2008;73(5):1444-1453. doi: 10.1124/mol.107.041210
14. Bauer B, Hartz AMS, Fricker G, Miller DS. Pregnane X receptor up-regulation of P-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol* 2004;66(3):413-419. doi: 10.1124/mol.66.3
15. Leopoldo M, Nardulli P, Contino M et al. An updated patent review on P-glycoprotein inhibitors (2011-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2019;29(6):455-461. doi: 10.1080/13543776.2019.1618273
16. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein on lymphocytes from nephrotic children treated with cyclosporine A and ACE-inhibitor. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):447-452. doi: 10.1007/s00431-006-0256-3
17. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M, Zalewski G. Expression of P-glycoprotein in lymphocytes from children with nephrotic syndrome, depending on their steroid response. *Pediatr Nephrol* 2006;21(9):1274-1280. doi: 10.1007/s00467-006-0187-2
18. Prasad N, Jaiswal AK, Agarwal V et al. Differential alteration in peripheral T-regulatory and T-effector cells with change in P-glycoprotein expression in Childhood Nephrotic Syndrome: A longitudinal study. *Cytokine* 2015;72(2):190-196. doi: 10.1016/j.cyt.2014.12.028
19. Singh H, Agarwal V, Chaturvedi S et al. Reciprocal Relationship Between HDAC2 and P-Glycoprotein/MRP-1 and Their Role in Steroid Resistance in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pharmacol* 2019;10:558. doi: 10.3389/fphar.2019.00558
20. Морозов СЛ, Воронкова АС, Длин ВВ и др. Анализ экспрессии генов по технологии Ncounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019;64(1):110-115. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115
- Morozov SL, Voronkova AS, Dlin VV et al. Analysis of gene expression using Ncounter Nanostring technology in medical research: experience in use in children with nephrotic syndrome. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2019;64(1):110-115. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115
21. Морозов СЛ, Длин ВВ, Сухоруков ВС, Воронкова АС. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017;62(3):32-36. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36
- Morozov SL, Dlin VV, Suhorukov VS, Voronkova AS. Molecular nephropathology: new possibilities for the diagnosis of kidney disease. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2017;62(3):32-36. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36

Сведения об авторах:

Доц. Морозов Сергей Леонидович, канд. мед. наук 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, старший научный сотрудник отдела наследственных и приобретённых болезней почек; кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: +7(903)1387732; e-mail: mser@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

Воронкова Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии. Тел.: +7(495)4902002; e-mail: center@neurology.ru. ORCID: 0000-0001-5788-5178

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, исполняющий обязанности директора, руководитель отдела наследственных и приобретённых болезней почек, РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: +7(916)6343453; e-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

About the authors:

Sergey L. Morozov, PhD

Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya st., 2. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Senior Researcher; Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, No. 2, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University. Phone: +7(903)1387732; e-mail: mser@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

Anastasia S. Voronkova, PhD

Affiliations: 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoye Shosse, 80. Research Center of Neurology, Senior Researcher at the Laboratory Neuromorphology. Phone: +7(495)4902002; e-mail: center@neurology.ru. ORCID: 0000-0001-5788-5178

Prof. Vladimir V. Dlin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya st., 2. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Head of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Acting Director Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: +7(916)6343453; e-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Поступила в редакцию: 04.08.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 04.08.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© З.А. Костоева, Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летилов, Т.Б. Имиева, Л.Н. Богатырева, 2021
УДК 616.629:616.9+618.16-002]:616.1/9-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-90-95

З.А. Костоева¹, Ю.Ю. Чеботарева^{2}, Г.М. Летилов³, Т.Б. Имиева¹,
Л.Н. Богатырева¹*

ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ВУЛЬВОВАГИНИТЕ У ДЕВОЧЕК С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

¹Кафедра акушерства и гинекологии, Ингушский государственный университет, г. Магас, Республика Ингушетия, Россия; ²кафедра акушерства и гинекологии №2, г. Ростов-на-Дону, Россия; ³кафедра педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Инфекции мочевых путей – самые распространенные нефрологические заболевания у девочек. В настоящее время возникает необходимость разработки комплексных междисциплинарных подходов к обследованию пациенток с вульвовагинитом на фоне инфекции мочевых путей дошкольного возраста. **ЦЕЛЬ:** изучить особенности коморбидной симптоматики вульвовагинита у пациенток с инфекциями мочевых путей дошкольного возраста. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное контролируемое исследование проведено у 107 девочек в возрасте 3–6 лет, из них: 1-я группа (n=45) – пациентки с вульвовагинитом на фоне рекуррентной инфекции мочевых путей; 2-я группа (n=32) – пациентки с изолированной формой вульвовагинита; 3-я группа (n=30) – девочки 1-, 2-й групп здоровья. Проводили специализированное гинекологическое обследование. Статистический анализ выполняли с использованием прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что у пациенток с сочетанным вульвовагинитом в сравнении с пациентками с изолированным вульвовагинитом чаще отмечались болезненное мочеиспускание, дискомфорт в области гениталий, серозные (35,7 %) и слизисто-гнойные (55,6 %) влагалищные выделения, петехиальные высыпания, синехии малых половых губ, анатомические (пролапс уретры, близкое расположение наружного отверстия уретры ко входу во влагалище) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры, истончение краев гименального отверстия и высокая частота бахромчатого строения гимена (p=0,012). Диффузный характер гиперемии в области вульвы чаще отмечался у пациенток с изолированным вульвовагинитом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При рецидивирующем течении вульвовагинита у пациенток с инфекциями мочевых путей ведущим клиническим симптомом являются выделения из половых путей, при этом необходимо обращать внимание на наличие ряда коморбидной симптоматики.

Ключевые слова: рекуррентные инфекции мочевых путей, вульвовагинит, девочки

*Z.A. Kostoeva¹, Yu.Yu. Chebotareva², G.M. Letifov³, T.B. Imieva¹,
L.N. Bogatyreva¹*

FEATURES OF COMORBID SYMPTOMS IN VULVOVAGINITIS IN GIRLS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Ingush State University, Magas, Republic of Ingushetia, Russia; ² Department of Obstetrics and Gynecology №2, Rostov-on-Don, Russia; ³ Department of Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Urinary tract infections are the most common nephrological diseases in girls. Currently, there is a need to develop comprehensive interdisciplinary approaches to the examination of patients with vulvovaginitis against the background of pre-school urinary tract infection. **THE AIM:** to study the characteristics of comorbid symptoms of vulvovaginitis in girls of pre-school age suffering from urinary tract infections. **PATIENTS AND METHODS.** A prospective controlled study was conducted in 107 girls aged 3-6 years, including: group 1 (n=45) – patients with vulvovaginitis against a background of recurrent urinary tract infection; group 2 (n=32) – patients with an isolated form of vulvovaginitis; group 3 (n=30) - girls of 1, 2 health groups. A specialized gynecological examination was performed. Statistical processing was performed using the application program "SPSS Statistics 17.0 for Windows". **RESULTS.** Revealed that patients with concomitant vulvovaginitis compared to patients with isolated vulvovaginitis, often marked by painful urination, discomfort in the genital area, serous (35.7%) and mucopurulent (55.6%) vaginal discharge, petechial rash, anatomical (prolapse of the urethra, close proximity of the meatus to the entrance of the vagina) and inflammatory changes (edema, hyperemia) in the region of the urethra, high frequency fringed structure of the hymen (p=0,12). Diffuse hyperemia in the vulva area was more often observed in patients with isolated vul-

Контактная информация:

*Чеботарева Ю.Ю. 344058, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8(928)1006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Corresponding author:

*Yu.Yu. Chebotareva. 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Rostov state medical University, the department of obstetrics and gynecology. Phone: 8(928)1006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

vovaginitis. **CONCLUSIONS.** Patients with vulvovaginitis and recurrent recurrent urinary tract infection have a burdened social and biological history. In dispensary management, an interdisciplinary approach is required, taking into account the identified medical and social risk factors.

Keywords: urinary tract infections, vulvovaginitis, girls

Для цитирования: Костоева З.А., Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Имиева Т.Б., Богатырева Л.Н. Особенности коморбидной симптоматики при вульвовагините у девочек с инфекциями мочевых путей. *Нефрология* 2021;25(1):90-95. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-90-95

For citation: Kostoeva Z.A., Chebotareva Yu.Yu., Letifov G.M., Imieva T.B., Bogatyreva L.N. Features of comorbid symptoms in vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25 (1):90-95. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-90-95

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время возникает необходимость разработки комплексных междисциплинарных подходов к обследованию девочек дошкольного возраста с различными коморбидными состояниями, включая урогенитальные воспалительные заболевания [1].

Ряд авторов отмечают тенденцию к росту рецидивирующего течения бактериального вульвовагинита (ВВ) у девочек дошкольного возраста [2–5]. Это связывают с ухудшением соматического здоровья современных девочек, включая инфекции мочевых путей (ИМП) [6, 7]. Несмотря на применение антибиотиков и антисептиков, частота рецидивирующих ВВ у пациенток с ИМП дошкольного возраста остается высокой [7, 8]. ВВ у девочек дошкольного возраста всегда требует исключения сопутствующей патологии [9, 10]. Ряд исследований подчеркивают роль инфекции мочевых путей в развитии ВВ в дошкольном возрасте [2–5, 11]. Общеизвестно, что ИМП – самые распространенные нефрологические заболевания у девочек, дебютирующие с дошкольного возраста [12].

Диагностика, связанная с проблемами коморбидности симптоматики сочетанных ВВ, вызывает определенные трудности. Так, при рецидивирующем течении ВВ у девочек с ИМП в 2,5 раза чаще, чем у здоровых у девочек, развиваются синехии малых половых губ (СМПГ) [9]. Однако полагают, что в образовании СМПГ основная роль принадлежит нюансам интимной гигиены девочки и местной аллергической реакции [13]. Возможность и механизм образования СМПГ у пациенток с ИМП в настоящее время не уточнены.

Выделения из влагалища – основной симптом ВВ у девочек, характер определяет степень тяжести ВВ [7]. При этом вагинит может вызывать ИМП [9].

Однако сами нарушения мочевого тракта также могут вызывать ВВ. Так, у девочек дошкольного возраста наличие эктопического мочеточника может вызвать хроническое раздражение вульвы и усиление выделений [12].

Следует обратить внимание на пролапс уретры у девочек дошкольного возраста [14]. Дети с пролапсом уретры нередко отмечают кровотечение, дизурию и/или затруднение мочеиспускания. С пролапсом уретры легко спутать ботриоидную саркому, возникающую в дистальном отделе уретры, или уретороцеле, при этом необходима консультация детского уролога [14]. При наличии персистенции пролапса необходимо исключить полип уретры [14].

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности изучения коморбидной симптоматики вульвовагинита у девочек дошкольного возраста с ИМП.

Цель: изучить особенности коморбидной симптоматики вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, страдающих инфекциями мочевых путей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено в ГБУ «Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД), г. Назрань, РИ (гл. врач – Э.Б. Кодзоева) и Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией – М.Ю. Тангиева) в 2013–2018 гг. Обследование девочек с ИМП проводилось с участием и при постоянном консультировании заведующего кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, д-ра мед. наук, проф. Г.М. Летинова.

Были обследованы 107 девочек в возрасте 3–6 лет, из них: 1-я группа (n=45) – пациентки с вульвовагинитом на фоне рекуррентной неосложненной инфекции мочевых путей (ВВ+ИМП); 2-я группа (n=32) – пациентки с изолированной формой ВВ (иВВ); 3-я группа (n=30) – девочки 1-, 2-й групп здоровья.

Критериями включения в 1-ю группу явились согласие родителей на участие в исследовании; возраст 3–6 лет, установленный диагноз вульвовагинит (N76.1), рекуррентные ИМП (N30.1), более

2 случаев за 6 мес, отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний; во 2-ю группу – согласие родителей на участие в исследовании, возраст 3–6 лет; ВВ (N76.1), отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний, указаний на наличие в анамнезе более 2 случаев ИМП (N30.1) за 6 мес; в 3-ю группу – девочки 1-, 2-й групп здоровья с отсутствием ИМП в течение 3 мес наблюдения, отсутствием антибактериальной терапии в течение 1 года, наличием информированного согласия родителей.

Диагноз ИМП (хронический интерстициальный цистит (N30.1)) верифицировался в условиях педиатрического участкового наблюдения, включая общедоступные методы диагностики, такие как общий анализ мочи, анализы мочи по Нечипоренко, проба Зимницкого, УЗИ мочевого пузыря, почек, определение функции очищения (мочевина, креатинин крови), бактериологическое исследование мочи, по показаниям экскреторную урографию, микционную цистоуретрографию, урофлоуметрию, статическую сцинтиграфию почек.

Проводили специализированное гинекологическое обследование, включая осмотр наружных половых органов, девственной плевы, ректо-абдоминальный осмотр.

Гинекологическая оценка девочки проводилась с учетом конкретных жалоб, симптомов. Осмотр вульвы проводился с помощью кольпоскопа. Кольпоскоп увеличивал исследуемую область и позволял фотографировать области, представляющие интерес. Использовали увеличение с отоскопом (без зеркала) или камерой 35 мм с макрообъективом. Исследование морфологической структуры девственной плевы являлось важной частью обследования девочек.

Статистический анализ проводили с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Определяли среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), объем выборки (n). Проверка распределения исходных переменных на нормальность проведена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Проверка гипотез о равенстве двух средних для переменных с распределением, отличным от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критерия χ^2 . Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст ($M \pm m$) пациенток в 1-й группе составил $4,37 \pm 0,16$, во 2-й группе – $4,31 \pm 0,18$ года и контрольной группе – $4,37 \pm 0,19$ года и был аналогичным ($p = 0,34$).

Выявлено, что болезненное мочеиспускание наблюдалось у 62,2% пациенток с ИМП в 1-й группе и отсутствовало у пациенток с изолированным вульвовагинитом. ВВ практически у всех девочек с ИМП сопровождался лейкоцитурией (100%), значимо частым дискомфортом в области гениталий (48,9% случаев против 8,8% во 2-й группе, $p < 0,05$), однако, значимо реже, чем у пациенток 2-й группы, отмечались жалобы на выделения из половых путей (55,6% против 100%, $p = 0,017$). Общая слабость, утомляемость, нарушение сна выявлялись только при сочетанных ВВ у девочек 1-й группы.

С целью уточнения коморбидных симптомов рецидивирующего ВВ мы детально разобрали особенности клинических признаков, полученных в результате проведения специализированного гинекологического обследования девочек проспективных групп (рис. 1).

Установлено, что у пациенток с ИМП чаще отмечались серозные влагалищные выделения (35,7%) или слизисто-гнойные (55,6%). Диффузный характер гиперемии в области вульвы чаще отмечался у пациенток с иВВ по сравнению с пациентками с ИМП (93,8% против 52,4% соответственно, $p = 0,012$). При этом, у пациенток с ИМП в сравнении с пациентками с иВВ значимо чаще выявлялись петехиальные высыпания (47,6% против 6,2% соответственно, $p = 0,0015$) и отек в области гениталий (85,7% против 46,9% соответ-

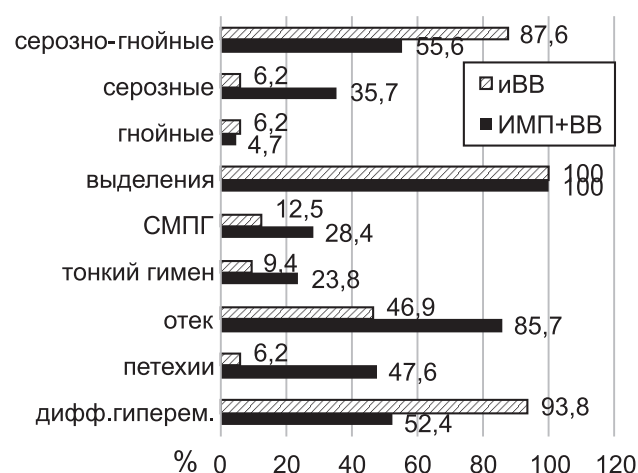


Рисунок 1. Ведущая и коморбидная симптоматика рецидивирующего ВВ.
Figure 1. Leading and comorbid symptoms of recurrent vulvo-vaginitis.

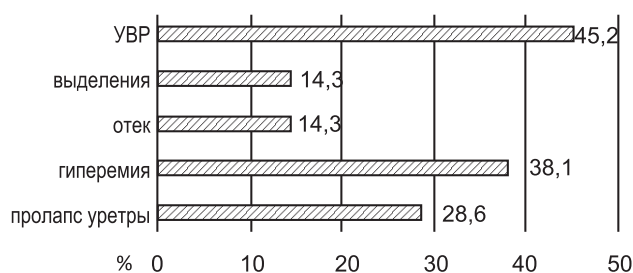


Рисунок 2. Особенности уретры при рецидивах ВВ у пациенток с ИМП 1-й группы.

Figure 2. Features of the urethra in recurrent VV in patients with UTI group 1.

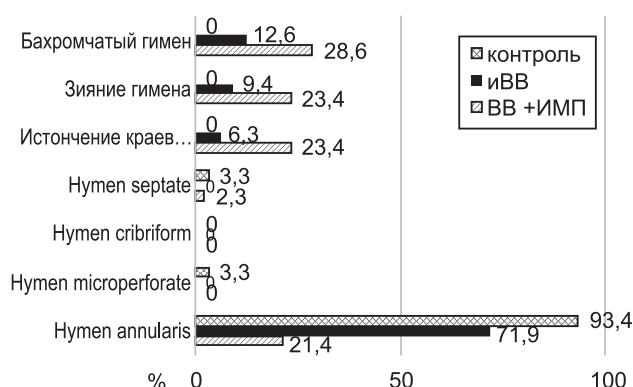


Рисунок 3. Особенности строения девственной плевы у девочек проспективных групп наблюдения.

Figure 3. Features of the structure of the hymen in girls of prospective observation groups.

ственно, $p=0,0025$), СМПГ (28,4% против 12,5% соответственно, $p=0,0023$), имели место анатомические (пролапс уретры, уретеро-вагинальный рефлюкс, УВР) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры (рис. 2).

Установлено, что анатомически нормальные формы гимена встречались у пациенток с ИМП реже, чем у пациенток с изолированным ВВ и девочек контрольной группы, при этом в данной когорте пациенток отмечались истончение краев гименального отверстия, высокая частота ворсинчатого гимена (рис. 3).

При выполнении ректоабдоминального исследования у пациенток перспективных групп каких-либо нарушений внутренних гениталий не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считают, что рецидивирующие ВВ у девочек часто отмечаются в сочетании с ИМП [4–6]. Несмотря на разнообразие этиологических факторов, клинические признаки ВВ во многом имеют сходные черты и укладываются в общее представление о воспалительном процессе вульвы и влагалища, иногда зависящего от патогенного фактора [7]. Типичными жалобами в острой и подострой и

реже в хронической стадии являются умеренные боли, зуд в генитальной области, жжение при мочеиспускании и выделения из половых путей [2, 3, 7]. Однако за мнимой простотой клинических особенностей ВВ в детском возрасте может скрываться многокомпонентное и далеко не всегда детально распознаваемое гинекологическое заболевание, связанное с глубоким нарушением микробиотоза влагалища [6].

Диагностика ВВ не является сложной, трудности представляет оценка совокупности этиологических факторов воспаления [7]. В своей работе мы обратили детальное внимание на характерные аспекты, связанные с коморбидными состояниями при воспалительной урогенитальной патологии у девочек дошкольного возраста. Установлено, что при вульвовагините у пациенток с ИМП чаще отмечаются серозные влагалищные выделения и слизисто-гнойные. Сразу отметим, что пациентки с последним вариантом выделений в основном предъявляли жалобы на выделения из половых путей, при этом на серозный характер выделений внимание пациентки и их родители не обращали, что приводило к трудностям в диагностике. Что касается гиперемии в области вульвы, то диффузный ее характер чаще отмечался у пациенток с иВВ по сравнению с пациентками с ИМП. При этом, у пациенток с ИМП в сравнении с пациентками с иВВ значительно чаще выявлялись петехиальные высыпания и отек в области гениталий. СМПГ достоверно чаще встречались у девочек с сочетанными формами вульвовагинита по сравнению с пациентками с изолированным течением заболевания ($p=0,0023$). Полученные данные относительно СМПГ несколько противоречат, а возможно дополняют исследования З.К. Батыровой и соавт., которые к ведущим факторам риска СМПГ относят аллергический вульвит и нарушения правил интимной гигиены ребенка [13].

Общепризнано, что в развитии сочетанных урогенитальных воспалений у девочек ведущая роль принадлежит анатомической смежности урогенитальной области и наличию характерного для дошкольников анатомического укорочения уретры [12, 14]. Нами выявлено, что у пациентки с сочетанными формами вульвовагинита часто имели место анатомические и воспалительные изменения в области уретры. Это соответствует жалобам данных пациенток на боли при мочеиспускании, затрудненное мочеиспускание и вполне вписывается в понятие о дизурическом синдроме при рецидивах ВВ [12]. М. Bitsori связывает вуль-

вовагинит у дошкольников с дизурическими проявлениями [12].

Установлено, что анатомически нормальные формы гимена встречались у пациенток 1-й группы достоверно реже, чем у девочек с изолированным ВВ и контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рецидивирующем течении вульвовагинита у пациенток с инфекциями мочевых путей ведущим клиническим симптомом являются выделения из половых путей, при этом необходимо обращать внимание на наличие ряда коморбидной симптоматики. У девочек с ИМП – это серозный (слизистый) характер выделений из половых путей, дизурия, дискомфорт в генитальной области, истончение гимена, СМПГ, лейкоцитурия, пролапс уретры, наличие УВР. Представленные изменения морфологии уретры и гимена следует учитывать также как коморбидные симптомы рецидивирующего течения вульвовагинита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Летилов ГМ, Бойко НВ, Летилова НГ. Психосоматические коморбидные состояния при энурезе у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(1):30-36. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-30-36
- Letifov GM, Boyko NV, Letifova NG. Psychosomatic comorbid conditions in enuresis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(1):30-36. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-30-36
2. Garden AS. Vulvovaginitis and other common childhood gynaecological conditions. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96(2):73
3. Cemek F, Odabas D, Senel U. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2016; 29(3):223-227
4. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Костоева ЗА. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы. *Нефрология* 2018;22(5):71-76. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76
- Chebotareva YuYu, Letifov GM, Kostoyeva ZA. Some aspects of vulvovaginitis chronization in girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(5):71-76. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76
5. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Летилов ГМ. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. *Медицинский совет* 2018;13:124-129. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-124-129
- Chebotareva Yu, Kostoyeva ZA, Letifov GM. An interdisciplinary approach to solving the problem of bacterial vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Medical Council* 2018;13:124-129. (In Russ.)
6. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Костоева ЗА. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольников с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии* 2016;18(1):56-61
- Chebotareva YuYu, Letifov GM, Karapetyan-Mitsenko AG, Kostoyeva ZA. Features of hormonal status and adaptive reactions in vulvovaginitis in preschool girls with various diseases of the urinary system. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy* 2016;18(1):56-61. (In Russ.)
7. Гуркин ЮА, Рухляда НН. *Гинекология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей.* Медицинское информационное агентство, М., 2018; 987
- Gurkin YuA, Ruhlada NN. *The gynecology of childhood and adolescence. A guide for physicians.* Medical news Agency, M., 2018; 987. (In Russ.)
8. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольников с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017;21(5):59-64
- Letifov GM, Chebotareva, YuYu, Kostoyeva ZA. Features of complex treatment of candidiasis in girls doshkolnitsa with various forms of pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):59-64. (In Russ.)
9. Чеботарева ЮЮ, Карапетян-Миценко АГ. Состояние репродуктивной системы и вегетативная регуляция при хроническом пиелонефрите девочек-дошкольников. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;1(130):181-184
- Chebotareva YuYu, Karapetyan-Mitsenko AG. The state of the reproductive system and autonomic regulation in chronic pyelonephritis in preschool girls. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2012;1(130):181-184. (In Russ.)
10. Loveless MO, Myint O. Vulvovaginitis-presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. *BEST PRACTICE & RE. SEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOL- OGY* 2018;48:14-27
11. Силенко ОН, Савенкова НД, Кутушева ГФ. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы. *Педиатрия* 2011;2(4):7-11
- Silenko OH, Savenkova ND, Kutusheva GF. Gynecological pathology in girls with an infection of the urinary system. *Pediatrics* 2011;2(4):7-11. (In Russ.)
12. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Expert Review of anti- infective therapy* 2012;10(10):1153-1164
13. Батырова ЗК, Уварова ЕВ, Намазова-Баранова ЛС, Донников АЕ. Клинико-анамнестические особенности сращения малых половых губ на фоне аллергического вульвита. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2016;68(3):59-68
- Batyrova WK, Uvarova EV, Namazova-Baranova LS, Donnikov AE. Clinical and anamnestic features of the fusion of the labia minora against the background of allergic vulvitis. *Reproductive health of children and adolescents* 2016;68(3):59-68. (In Russ.)
14. Laufer MR. Structural abnormalities of the female reproductive tract. In: *Pediatric and adolescent gynecology*, 6th ed, Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012; 1234

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

Сведения об авторах:

Костоева Зарета Абасовна, канд. мед. наук
366700, Республика Ингушетия, г. Магас, проспект И.Б. Язиева, д. 7. Ингушский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии, докторант Ростовского государственного медицинского университета. Тел.: 8(928)0965606; e-mail: kostoyeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2349-3488

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8(928)1006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

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

Доц. Имиева Тамара Беслановна, канд. мед. наук
366700, Республика Ингушетия, г. Магас, проспект И.Б. Зя-
зикова, д. 7. Ингушский государственный университет, кафе-
дра акушерства и гинекологии. Тел.: 8(928)0901333; e-mail:
tamer8585@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5853-6367

Доц. Богатырева Лидия Николаевна, канд. мед. наук
366700, Республика Ингушетия, г. Магас, проспект И.Б.
Зязикова, д. 7. Ингушский государственный университет,
кафедра акушерства и гинекологии. Тел.: 8(928)6681214;
e-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9472-
0337

About the authors:

Zareta A. Kostoyeva, MD, PhD

Affiliations: 366700, Republic of Ingushetia, Magas, prospect
I. B. Zyazikova, 7. Ingush state University, department of ob-
stetrics and gynecology, candidate of medical Sciences, doc-
toral student of the Rostov State Medical University. Phone:
8(928)0965606; e-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID:
0000-0003-2349-3488

Yulia Yu. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, the lane Na-
khichevan, 29. Rostov state medical University, the depart-
ment of obstetrics and gynecology, associate Professor. Phone:
8(928)1006055; e-mail: chebotarevayulia@inbox.ru. ORCID:
0000-0001-9609-0917

Prof. Gadzhi M. Letifov, MD, PhD, DMedSci

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

Tamara B. Imieva, MD, PhD

Affiliations: 366700, Republic of Ingushetia, Magas, prospect
I. B. Zyazikova, 7. Ingush state University, department of ob-
stetrics and gynecology. Phone: 8(928)0901333; e-mail: tam-
er8585@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5853-6367

Lidiya N. Bogatyryova, MD, PhD

Affiliations: 366700, Republic of Ingushetia, Magas, prospect
I. B. Zyazikova, 7. Ingush state University, department of obstet-
rics and gynecology. Phone: 8(928)6681214; e-mail: kostoeva.
zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9472-0337

Поступила в редакцию: 05.06.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 05.06.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© Брэд Х. Ровин, Доун Дж. Кастер, Дэниел К. Каттран, Кейша Л. Гибсон, Джонатан Дж. Хоган, Маркус Дж. Мюллер, Дарио Рокателло, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Юрген Флэге, 2021
УДК 616.611-002.061.3

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-96-119

Статья переведена и опубликована с разрешения KDIGO.
The article was translated and published by permission of KDIGO.

*Брэд Х. Ровин¹, Доун Дж. Кастер², Дэниел К. Каттран³, Кейша Л. Гибсон⁴,
Джонатан Дж. Хоган⁵, Маркус Дж. Мюллер⁶, Дарио Рокателло⁷, Майкл
Чеунг⁸, Дэвид К. Вилер⁹, Вольфганг К. Винкелмайер¹⁰ и Юрген Флэге¹¹
участникам конференции¹²*

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ЧАСТЬ 2): ИТОГИ СОГЛАСИТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) ПО СПОРНЫМ ВОПРОСАМ

¹ Подразделение Нефрологии, Университет штата Огайо, медицинский центр Уэкснер, Колумбия, Огайо, США; ² Отделение медицины, Университет Школа медицины Луисвилла, Луисвилл, Кентуки, США; ³ Главный научно-исследовательский институт г. Торонто, Университетская сеть здравоохранения, г. Торонто, Онтарио, Канада; ⁴ Нефрологический центр Чепел-Хилла Университета Северной Каролины, Чепел-Хилл, Северная Каролина, США; ⁵ Подразделение Нефрологии, Университет Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; ⁶ Подразделение нефрологии и клинической иммунологии, Рейнско-Вестфальский технический университет, г. Аахен, Германия; ⁷ Центр исследования иммунопатологии и редких заболеваний, отделение нефрологии и диализа (член Европейской ассоциации редких болезней почек), Университет Турина, Италия; ⁸ KDIGO, Brussels, Belgium; ⁹ Университетский колледж, г. Лондон, Великобритания; ¹⁰ Сельцманский институт здоровья почек, Секция Нефрологии, Отделение медицины, Медицинский колледж Бэйлор, г. Хьюстон, Техас, США; ¹¹ Подразделение нефрологии, Рейнско-Вестфальский технический университет г. Аахена, Аахен, Германия; ¹² Список других участников Конференции представлен в Приложении

РЕФЕРАТ

По инициативе KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) в ноябре 2017 года была организована конференция по спорным вопросам в отношении гломерулярных болезней. В фокусе конференции были клинические рекомендации KDIGO 2012 года и новый взгляд на номенклатуру, патогенез, диагностику и лечение гломерулярных болезней, сформировавшийся с момента публикации рекомендаций. В ходе конференции Рабочая группа рассмотрела данные в отношении патогенеза, биомаркеров и лечения с целью выявления областей, где мнения экспертов совпадают и где разнятся. Данный отчет суммирует результаты дискуссии по первичным подоцитопатиям, волчаночному нефриту, АНЦА-ассоциированному нефриту, комплемент-опосредованным поражениям почек и моноклональной гаммапатии ренального значения.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит; С3-гломерулопатия; фокально-сегментальный гломерулосклероз; KDIGO; волчаночный нефрит; мембранопролиферативный гломерулонефрит; болезнь минимальных изменений; моноклональная гаммапатия ренального значения

*Brad H. Rovin¹, Dawn J. Caster², Daniel C. Cattran³, Keisha L. Gibson⁴,
Jonathan J. Hogan⁵, Marcus J. Moeller⁶, Dario Roccatello⁷, Michael Cheung⁸,
David C. Wheeler⁹, Wolfgang C. Winkelmayr¹⁰ and Jürgen Floege¹¹; for
Conference Participants¹²*

MANAGEMENT AND TREATMENT OF GLOMERULAR DISEASES (PART 2): CONCLUSIONS FROM A KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹ Division of Nephrology, The Ohio State University, Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA; ² Department of Medicine, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky, USA; ³ Toronto General Research Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada;

Контактная информация:

Брэд Х. Ровин, Подразделение Нефрологии, Университет штата Огайо, медицинский центр Уэкснер, 12-я Вест-Авеню, 395, первый этаж, Колумбия, Огайо 43210, США. E-mail: rovin.1@osu.edu или Юрген Флэге, Подразделение Нефрологии и клинической Иммунологии, Рейнско-Вестфальского технического университета г. Аахена, Пауэлсштрассе 30, 52057 г. Аахен, Германия. E-mail: jfloege@ukaachen.de.

Corresponding author:

Brad H. Rovin, Division of Nephrology, The Ohio State University, Wexner Medical Center, 395 West 12th Avenue, Ground Floor, Columbus, Ohio 43210, USA. E-mail: rovin.1@osu.edu, or Jürgen Floege, Division of Nephrology and Clinical Immunology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, University of Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52057 Aachen, Germany. E-mail: jfloege@ukaachen.de

⁴University of North Carolina Kidney Center at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA; ⁵Division of Nephrology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ⁶Division of Nephrology and Clinical Immunology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, University of Aachen, Aachen, Germany; ⁷CMID (Center of Research of Immunopathology and Rare Diseases), and Division of Nephrology and Dialysis (ERK-Net member), University of Turin, Italy; ⁸KDIGO, Brussels, Belgium; ⁹University College London, London, UK; ¹⁰Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; and ¹¹Division of Nephrology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, University of Aachen, Aachen, Germany; ¹²See Appendix for list of other Conference Participants

ABSTRACT

In November 2017, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative brought a diverse panel of experts in glomerular diseases together to discuss the 2012 KDIGO glomerulonephritis guideline in the context of new developments and insights that had occurred over the years since its publication. During this KDIGO Controversies Conference on Glomerular Diseases, the group examined data on disease pathogenesis, biomarkers, and treatments to identify areas of consensus and areas of controversy. This report summarizes the discussions on primary podocytopathies, lupus nephritis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated nephritis, complement mediated kidney diseases, and monoclonal gammopathies of renal significance.

Keywords: anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; C3-glomerulopathy; focal and segmental glomerulosclerosis; KDIGO; lupus nephritis; membranoproliferative glomerulonephritis; minimal change disease; monoclonal gammopathies of renal significance

Для цитирования (оригинальная публикация): Rovin BH, Caster DJ, Catran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019(95):281-295; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>

For citation (original publication): Rovin BH, Caster DJ, Catran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019(95):281-295; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) опубликовали свои самые первые рекомендации по гломерулярным болезням в 2012 г. [1]. С тех пор наше понимание патогенеза гломерулярных болезней значительно расширилось, новые диагностические биомаркеры вошли в клиническую практику, и множество новых методов лечения были изучены в клинических испытаниях. В этой связи в конференции 17–19 ноября 2017 года приняли участие приблизительно 100 экспертов, представителей различных дисциплин (нефрологи, патологи, ревматологи, педиатры) и организаций (академического уровня, фармацевтической промышленности). Целью являлась оценка того прогресса, который произошел в отношении диагностики и лечения гломерулярных болезней, а также определение имеющихся пробелов в знаниях и тех рекомендаций, которые должны быть пересмотрены. Обсуждение наиболее спорных аспектов ведения гломерулярных болезней заняло особое время в общей дискуссии.

Данный отчет по итогам конференции второй и охватывает первичные подоцитопатии, комплемент-опосредованные варианты поражения почек, волчаночный нефрит (ВН), АНЦА-ассоциированный нефрит и моноклональные гаммапатии ренального значения. Каждая рабочая группа по конкретному заболеванию рассмотрела терминологию, патогенез, биомаркеры, лечение и направления для будущих исследований. Оба отчета конференции являются основой для обновле-

ния рекомендаций, которое уже началось в августе 2018 года.

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ

Терминология

Термины «болезнь минимальных изменений» (БМИ) и «фокально-сегментарный гломеруло-склероз» (ФСГС) остаются актуальными. В некоторых случаях может наблюдаться патофизиологическая схожесть между БМИ и ФСГС, но выявление фокально-сегментарного склероза при световой микроскопии имеет диагностическое и прогностическое значение. Дифференциальная морфологическая диагностика БМИ и ФСГС требует наличия в биоптате почки по меньшей мере 20 клубочков. Нефробиопсия, выполненная вскоре после постановки диагноза, нередко выявляет только паттерн БМИ, но позже у пациентов может развиваться ФСГС [2]. Однако у детей биопсия почки обычно не проводится, особенно у пациентов, которые отвечают на лечение преднизолоном. Ответ на лечение преднизолоном и сроки возникновения рецидивов лежат в основе классификации нефротического синдрома у детей [3]. Ранее был достигнут консенсус в отношении того, что обозначения «стероид-чувствительный» и «стероид-резистентный» нефротический синдром могут быть применены в педиатрической практике, а большинство чувствительных к стероидам идио-

патических нефротических синдромов у детей – это случаи БМИ. Ответ на терапию часто имеет более существенное прогностическое значение, чем гистологические данные.

Термины «первичный/идиопатический ФСГС» должны быть применимы для случаев ФСГС, вызванных еще неизвестными факторами проницаемости. Случаи генетического варианта ФСГС, адаптивного (в условиях уменьшения массы нефронов) ФСГС, лекарственно-индуцированного и вирус-опосредованного ФСГС не должны быть названы первичными [4]. Первичный ФСГС клинически часто характеризуется острым началом в виде массивной протеинурии, а морфологически – диффузной утратой ножек подоцитов. Другие подтипы ФСГС, как правило, проявляются умеренной протеинурией и сегментарной потерей ножковых отростков подоцитов [5]. С целью лучшего определения этих подгрупп ФСГС в контексте их предполагаемого патогенеза необходимы дальнейшие исследования.

Патогенез БМИ и первичного/идиопатического ФСГС

Роль дисфункции Т-клеток в развитии БМИ была предположена более 40 лет назад [6]. В последнее время стала очевидной роль В-клеток, что подтверждает эффективность иммуноадсорбции и анти-В-клеточной терапии в индукции ремиссии [3].

До настоящего времени ни один из выявленных факторов проницаемости не был окончательно утвержден для диагностики первичного ФСГС [7]. Растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа может стать новым прогностическим биомаркером в отношении прогрессирования хронической болезни почек, но, по-видимому, не играет роли как диагностический биомаркер при ФСГС [8].

Кардиотрофин-подобный цитокин-1, член семейства интерлейкина-6, может быть кандидатом как фактор проницаемости при ФСГС. Кардиотрофин-подобный цитокин-1 был идентифицирован в плазме у пациентов с ФСГС, и было обнаружено, что он снижает экспрессию нефрина в культуре подоцитов. У пациентов с рецидивирующим ФСГС его концентрация может быть в 100 раз выше, чем в норме. Концентрация ангиопоэтин-подобного протеина-4, секретируемого гликопротеина, сильно изменена в сыворотке и подоцитах в экспериментальных моделях БМИ и у больных. Этот биомаркер имеет значительный потенциал для применения у пациентов со стероид-чувствительным нефротическим синдромом [9, 10].

Предполагается, что БМИ/ФСГС могут быть опосредованы экспрессией подоцитами CD80 (B7-1), индуцированной такими событиями, как инфекция [11]. Однако чрезмерная экспрессия CD80 на подоцитах так и не была подтверждена [12]. Также была предложена роль париетальных эпителиальных клеток в патогенезе практически всех гистологических типов ФСГС [13].

Биомаркеры и предикторы прогноза

Валидизированных биомаркеров, готовых для клинического использования при БМИ или ФСГС, на настоящий момент нет. Гистологический подтип ФСГС, согласно Колумбийской классификации [14], может способствовать принятию решения в отношении лечения, прогнозированию ответа на него и исхода в целом [15], но не является специфическим в отношении механизмов заболевания. Иммуноморфологическое исследование маркеров активации париетальных эпителиальных клеток может способствовать выявлению склеротических поражений при дифференциальной диагностики первичного ФСГС и БМИ [16]. Также дополнительная информация может быть получена при протеомном анализе нефробиоптата.

Генетические исследования

Генетическое тестирование при нефротическом синдроме у детей и ФСГС у взрослых является спорным моментом, но его следует выполнять у пациентов с врожденными формами нефротического синдрома и младенцев (дети младше 1 года), а также у детей младше 2 лет со стероид-резистентным нефротическим синдромом, при нефротическом синдроме и наличии других симптомов наследственной патологии или семейных формах стероид-резистентного нефротического синдрома/ФСГС [17–19]. В отношении пользы проведения генетических тестов говорит тот факт, что мутации в одном гене были обнаружены только у 30% пациентов в возрасте до 25 лет [18]. Тестирование должно быть направлено на выявление генов, основываясь на характеристике пациента и современных знаниях. Роль генотипов апополипротеина L1 высокого риска в развитии гломерулосклероза все еще исследуется, и участники конференции согласились с тем, что данных по-прежнему недостаточно для применения этой информации при принятии клинических решений. Генетическое тестирование может быть выполнено для включения и стратификации пациентов в клинических испытаниях. Биологические образцы могут быть сохранены с согласия пациента на выполнение генетического анализа в последующем. Этические вопросы должны быть

разрешены до рекомендации о выполнении генетического тестирования.

Лечение

Общие принципы

В то время как иммуномодулирующая терапия является терапией первой линии при первичном/идиопатическом ФСГС, вызванном фактором проницаемости, другие подтипы ФСГС лучше реагируют на коррекцию артериального давления и клубочковой гемодинамики, как, например, гломерулярной гипертензии при адаптивном ФСГС, или другие специфические вмешательства. Применение иммуномодулирующей терапии после выявления мутации при ФСГС является спорным. Редкие статьи о различной степени ремиссии у этих пациентов точно не отражают, есть или нет неиммунные модулирующие эффекты этих методов лечения [20]. После выявления мутации лечение может быть специфическим при некоторых генетических дефектах (например, коэнзим Q-10, витамин B₁₂) [18], а также включать нефропротективную терапию и быстрое прекращение иммуносупрессивной терапии у пациентов при отсутствии раннего ответа [21].

У детей

Поскольку у 80 % детей с нефротическим синдромом, по данным биопсии, имеет место БМИ, а из оставшихся пациентов у части будет получен ответ на терапию кортикостероидами, участники конференции согласились, что нет никаких данных, чтобы оспорить практику лечения всех педиатрических пациентов кортикостероидами вначале, кроме тех, кто младше 9–10 мес. В связи с увеличением частоты стероид-резистентного нефротического синдрома и ФСГС с возрастом следует выполнять биопсию почки у детей старше 12 лет до начала лечения. По последним данным рандомизированных контролируемых исследований, у детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом применение стероидов более 8–12 нед не рекомендуется [22–24].

Сохраняется нерешенным окончательно вопрос в отношении минимального срока продолжительности терапии стероидами, необходимого для определения резистентности. Руководство KDIGO 2012 года рекомендует считать таковым срок лечения, минимум, 8 нед. Консенсус так и не был достигнут в этом вопросе, но участники конференции сочли рациональным дать общепринятое определение «стероидной резистентности» для улучшения сравнения будущих клинических испытаний.

Эффективность ежедневного приема низких доз кортикостероидов по сравнению с приемом

через день для поддержания ремиссии при рецидивирующем нефротическом синдроме является признанной [25]. Терапия альтернативными иммунодепрессантами должна рассматриваться у детей с рецидивирующим нефротическим синдромом. Данные подтверждают возможность применения циклофосфида (ЦФ), левамизола, микофенолата мофетила (ММФ), ингибиторов кальциневрина (ИКН) и ритуксимаба, но порядок терапии точно не определен [26]. Появляются данные в пользу раннего применения ритуксимаба в лечении стероид-зависимого нефротического синдрома у детей. Прямое действие ритуксимаба на подоциты не было подтверждено, скорее эффект обусловлен деплецией В-лимфоцитов [27]. Ретроспективные анализы показывают, что достижение более высокой площади под кривой для концентрации ММФ в сыворотке/плазме может привести к тому же результату при лечении детей, как при применении ИКН, но это должно быть подтверждено в контролируемых рандомизированных исследованиях [28].

Пациенты с нефротическим синдромом имеют высокий риск развития инфекции независимо от иммуносупрессии. Руководство KDIGO 2012 года содержит некоторые рекомендации относительно прививок у детей, но не подчеркивает важность скрининга и вакцинации против гепатита В, особенно у тех, кто получает В-клеточную терапию [29]. Вакцинация против менингококка также должна быть выполнена (мнения экспертов).

У взрослых

У взрослых рекомендация о минимальной продолжительности приема кортикостероидов в высоких дозах в течение 16 нед в качестве терапии первой линии для ФСГС или БМИ вызвала разногласия, учитывая потенциальную токсичность. Однако данных в поддержку альтернативных препаратов первого ряда или комбинированной терапии с более низкими дозами кортикостероидов недостаточно. Участники конференции согласились с тем, что ИКН или ЦФ должны оставаться в качестве препаратов второго ряда у взрослых с часто рецидивирующей или стероид-зависимой формами БМИ. Ритуксимаб является все чаще применяемой терапией второго ряда при БМИ у взрослых, хотя данные об эффективности основаны только на наблюдениях. Рекомендация по применению ИКН и ММФ в качестве лечения второй и третьей линии соответственно для ФСГС остается в силе. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности ритуксимаба при

Дополнительная таблица 1 / Table S1

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению болезни минимальных изменений, ФСГС, стероид-чувствительного и стероид-резистентного нефротического синдрома?

2012 guideline recommendations related to minimal change disease, FSGS, SSNS, and SSRS: Need to be revisited?

Рекомендация	Необходимость в пересмотре
Болезнь минимальных изменений и ФСГС у детей	
3.1.1: Мы рекомендуем терапию кортикостероидами (преднизон или преднизолон) в течение не менее 12 нед (1B)	Да: консенсус подгруппы
3.1.1.2: Мы рекомендуем ежедневный прием преднизона перорально в течение 4–6 нед (1C) с последующим назначением в альтернирующем режиме с учетом однократной дозы 40 мг/м ² или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг через день) (1D) и продолжением в течение 2–5 мес с постепенным уменьшением дозы (1B)	Да: консенсус подгруппы
3.4. Показание к биопсии почки	Нет: консенсус подгруппы
3.4.1: Показания для почечной биопсии у детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом (недифференцированный уровень силы доказательств): - отсутствие ответа на терапию ГКС на поздних сроках лечения при наличии ответа в начале; - высокий уровень подозрения в отношении другой патологии; - снижение функции почек у детей, получающих ИКН	
Дети, имеющие стероид-резистентный нефротический синдром	
4.1.1: Мы предлагаем срок лечения кортикостероидами, минимум 8 нед для определения устойчивости к стероидам (2D)	Да: консенсус подгруппы
4.2.2: Мы рекомендуем лечение ингибиторами АПФ или блокаторами рецептора ангиотензина 2 для детей со стероид-резистентным нефротическим синдром (1B)	Нет: консенсус подгруппы
Часто рецидивирующий нефротический синдром у детей	
3.2.2.1: При лечении часто рецидивирующих и стероид-зависимых форм стероид-чувствительного нефротического синдрома мы предлагаем ежедневный прием преднизона до достижения ремиссии и, минимум, 3 дня после с последующим переходом на альтернирующий прием преднизона в течение, минимум, 3 мес (2C)	Да: консенсус подгруппы
3.2.2.2: Предпочтителен прием преднизона по альтернирующей схеме в минимальной дозе для поддержания ремиссии и избежания развития основных неблагоприятных эффектов у детей с часто рецидивирующей и стероид-зависимой формами стероид-чувствительного нефротического синдрома (2D)	Да: консенсус подгруппы
3.3.6: Мы рекомендуем рассматривать терапию ритуксимабом только у детей со стероид-зависимой формой стероид-чувствительного нефротического синдрома, у которых продолжаются частые рецидивы, несмотря на оптимальные комбинации преднизона и кортикостероидных средств и/или у которых имеются серьезные неблагоприятные эффекты терапии (2C)	Да[1]
Болезнь минимальных изменений у взрослых	
5.1.2: Мы рекомендуем прием преднизона или преднизолона в суточной разовой дозе 1 мг/кг (максимум 80 мг) или в альтернирующем режиме 2 мг/кг (максимум 120 мг) (2C)	Да: консенсус подгруппы и Li et al. [2]
5.1.3: Мы рекомендуем продолжать лечение ГКС в начальной дозе, если пациент переносит лечение хорошо, в течение не менее 4 нед в случае достижения полной ремиссии, и в течение, максимум, 16 нед, если не достигается полная ремиссия (2C)	Да: консенсус подгруппы и Li et al. [2]
5.1.4: У пациентов в ремиссии снижение дозы ГКС должно быть медленным в течение 6 мес после достижения ремиссии (2D)	Да: консенсус подгруппы и Li et al. [2]
5.2.3: Мы рекомендуем применение ММФ 500–1000 мг два раза в день в течение 1–2 лет у пациентов, которые не переносят ГКС, ЦФ, ИКН (2D)	Да: консенсус подгруппы
5.3: Стероид-резистентная форма болезни минимальных изменений	Нет: консенсус подгруппы
5.3.1: У пациентов, которые резистентны к ГКС, необходимо исключить другие причины нефротического синдрома (недифференцированный уровень силы доказательств)	
5.4: Поддерживающая терапия	Нет: консенсус подгруппы
5.4.1: Пациенты с БМИ и острым повреждением почек должны получать заместительную почечную терапию при наличии таковых показаний вместе с терапией ГКС (2D)	
5.4.2: При лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ мы рекомендуем не использовать статины с целью коррекции гиперлипидемии и ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина 2 для коррекции протеинурии у пациентов с нормальным артериальным давлением (2D)	
Фокально-сегментарный гломерулосклероз у взрослых	
6.1: Первоначальная диагностика ФСГС	
6.1.1: Необходимо провести тщательную диагностику с целью исключения вторичных форм ФСГС (недифференцированный уровень силы доказательств)	Нет: консенсус подгруппы
6.1.2: Не следует проводить генетическое тестирование в рутинном режиме (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да: консенсус подгруппы
6.2: Начальное лечение ФСГС	
6.2.1: ГКС и иммуносупрессивная терапия может быть применена только при идиопатическом ФСГС, клинически проявляющимся нефротическим синдромом (1C)	Нет: консенсус подгруппы
6.2.2: Мы рекомендуем прием преднизона в суточной разовой дозе 1 мг/кг (максимум 80 мг) или в альтернирующем режиме 2 мг/кг (максимум 120 мг) (2C)	Да: консенсус подгруппы
6.4.3: Пациенты со стероид-резистентным ФСГС, которые не переносят циклоспорин, могут получать ММФ в сочетании с высокими дозами дексаметазона (2C)	Да: консенсус подгруппы

В рекомендациях имеются пробелы, поскольку не все положения были рассмотрены в ходе конференции.

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; БМИ – болезнь минимальных изменений; ГКС – глюкокортикостероиды; ИКН – ингибиторы калициевина; ЦФ – циклофосфатид; ММФ – микофенолата мофетил; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз.

БМИ у взрослых (Эффективность ритуксимаба в сравнении с продолжением лечения кортикостероидами при идиопатическом нефротическом синдроме; NCT03298698) и с ингибитора CD80 абатацепта, независимо от экспрессии CD80 на подоцитах, при БМИ и ФСГС (Исследование по оценке безопасности и эффективности Абатацепта у взрослых и детей 6 лет и старше с повышенной потерей белка в моче вследствие ФСГС или БМИ; NCT02592798).

Будущие исследования

Важным моментом при проведении клинических исследований станет определение первичности или вторичности ФСГС и включение только таких пациентов, у которых исследуемая терапия может оказаться эффективной. Иммунологическая терапия должна быть изучена при первичном ФСГС, антифибротическая терапия может быть исследована при всех типах ФСГС. Рекомендации из руководства 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в дополнительной табл. 1.

МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Терминология и диагноз

Термин «мембранопротеративный» гломерулонефрит (ГН) может быть применен для гистологического описания типа повреждения клубочков, но наше понимание природы СЗ-гломерулопатии (СЗГП) и моноклональной гаммапатии ренального значения (МГРЗ) (парапротеин-ассоциированное заболевание почек) требует введения номенклатуры, основанной на патогенезе и

варианте повреждения. Кроме того, гистологические данные при этих конкретных типах повреждения почек не всегда соответствуют мембрано-пролиферативному ГН. В этой связи обновленные клинические рекомендации подчеркивают необходимость диагностического подхода, который учитывал бы как патогенез, так и морфологию (табл. 1) [30]. С течением времени по мере накопления больших знаний применение указанной схемы может свести на нет понятие «мембрано-пролиферативный ГН» как отдельной категории в клинических рекомендациях. Нижеприведенный текст обсуждения подчеркивает противоречия, которые существуют в отношении данного вопроса, включая проблему пересекающихся механизмов болезни, некоторые парадоксы гистологии и неизбежный факт, что некоторые случаи так и останутся «идиопатическими» [31].

Использование дополнительных морфологических методик, в том числе применение демаскировки скрытых эпитопов антигенов проназой [32–35], окрашивание на C4d с целью дифференциации СЗГП от иммунокомплексного и постинфекционного ГН [36], окрашивание на ко-шаперон DNAJB9 при фибриллярном ГН [37, 38] могут помочь в диагностике и, возможно, в понимании патогенеза мембранопротеративного варианта ГН. Большинство из этих методов требуют дальнейшей доработки и верификации.

СЗ-гломерулопатия

Патогенез

Патогенез СЗГП заключается в аномальной активации комплемента, его депозиции и/или дегра-

Таблица 1 / Table 1

Подход к диагностике гломерулонефрита, основанный на патогенезе

A pathogenesis-based approach to glomerulonephritis

Патогенетический тип	Примеры заболеваний
Имунокомплексный гломерулонефрит	IgA-нефропатия Люпус-нефрит Фибриллярный гломерулонефрит (поликлональный/ DNAJB9-положительный подтип) Инфекционно-опосредованный гломерулонефрит Смешанный (тип 1 и 2) криоглобулинемический гломерулонефрит
Олигоиммунный гломерулонефрит	АНЦА-ассоциированный васкулит АНЦА-негативный олигоиммунный гломерулонефрит
анти-ГБМ-нефрит	Анти-ГБМ-болезнь
Гломерулонефрит, ассоциированный с депозицией моноклонального иммуноглобулина	Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (болезнь отложения легких цепей, болезнь отложения тяжелых цепей, болезнь отложения легких и тяжелых цепей) Пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональными иммуноглобулина Моноклональный криоглобулинемический (тип 1) гломерулонефрит Иммунотактоидный гломерулонефрит Фибриллярный гломерулонефрит (моноклональный подтип)
Комплемент-опосредованный гломерулонефрит	СЗ-гломерулонефрит Болезнь плотных депозитов

Примечание. АНЦА-анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; DNAJB9 – DNAJ homolog subfamily B member 9.

Адаптировано по Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1278–1287 [30] с разрешения.

дации. Факторы СЗГП рассмотрены в недавнем консенсусе [39] и отчете конференции KDIGO по спорным вопросам [40].

На основании данных, полученных при исследовании на животных и у людей, в целом достигнуто согласие в том, что в этиологии заболевания играет роль комплемент, но с практической точки зрения в большинстве случаев по-прежнему трудно выявить изменение в единичных нуклеотидах или СЗ-нефритического фактора [41, 42]. Кроме того, интерпретация опубликованных данных затруднена в связи с неоднородностью применяемых морфологических критериев. Устранение этих моментов особенно важно, учитывая доступность антикомплемментных препаратов.

Биомаркеры и предикторы прогноза

Роль биомаркеров в диагностике и лечении СЗГП была недавно обобщена [40]. Применение биомаркеров, таких как растворимый С5b-9, для прогнозирования ответа на лечение остается неясной. Остаются вопросы в отношении клинического применения расширенной панели биомаркеров с целью диагностики, а повторное исследование комплемента требует дальнейшего изучения. Также необходимо уделять особое внимание определению парапротеина при СЗГП [43].

Лечение

Современный подход к лечению СЗГП, основанный в основном на сообщениях о случаях и ретроспективных исследованиях, был опубликован ранее [40]. Важным пробелом в понимании подходов к лечению СЗГП остаются недостаточные знания ее патогенеза. Современные методы лечения были эмпирически экстраполированы с других гломерулярных болезней. Оптимальная длительность терапии остается неясной. Современные рекомендации по лечению направлены на подавление определенных механизмов (воспаление или активность терминального комплемента) с помощью доступных терапевтических средств (антипролиферативных агентов или блокаторов терминальных стадий активации комплемента). Лечение активного заболевания с помощью ММФ и кортикостероидов при ретроспективной оценке показало многообещающие результаты в двух сериях случаев [44, 45], но не было эффективным в третьей серии случаев у пациентов с более тяжелым исходным заболеванием почек [46]. В недавно опубликованной ретроспективной серии случаев была показана более высокая частота гематологического и почечного ответов, как и почечная выживаемость у пациентов с СЗГП и МГРЗ, получавших клон-ориентированную химиотерапию по

сравнению с консервативным или иммуносупрессивным лечением [47].

Моноклональная гаммапатия ренального значения

Патогенез

Доклинические и клинические исследования пролили свет на патогенез некоторых заболеваний почек, ассоциированных с парапротеином. Например, болезнь отложения тяжелых цепей обусловлено образованием укороченной тяжелой цепи иммуноглобулина, у которой отсутствует первый константный домен (делеция CH1) [48, 49]. Специфические физико-химические свойства такой усеченной тяжелой цепи могут объяснить ее тропизм к почечной ткани [50]. Большинство пациентов с болезнью отложения тяжелых цепей имеют клон плазматических клеток, который не соответствует критериям множественной миеломы (МГРЗ), а усеченная тяжелая цепь может быть обнаружена в сыворотке и костном мозге [50].

При МГРЗ патогенные молекулы иммуноглобулинов продуцируются клоном плазматической клетки или В-клетки. Клон-ориентированное лечение может улучшить результаты [47, 50, 51], но клон часто не детектируется. Международная исследовательская группа по моноклональной гаммапатии ренального значения (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) рекомендует всем пациентам с парапротеин-ассоциированным заболеванием почек проводить гематологическое обследование, включая биопсию костного мозга, однако, значение последней у пациентов без детектируемого парапротеина остается неясным [47, 52–54].

Биомаркеры и предикторы прогноза

При множественной миеломе и AL-амилоидозе достижение гематологического ответа (улучшение уровня циркулирующего парапротеина) связано с улучшением общей и почечной выживаемости [55–58]. Кроме того, стабилизация или улучшение функции почек и снижение протеинурии могут быть связаны с долгосрочным прогнозом в отношении почек [59]. Появляются данные о важности достижения гематологического ответа при МГРЗ [50, 51, 60], но неясно, как оценивать ответ у пациентов без детектируемого циркулирующего парапротеина помимо оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии.

Лечение

Международной исследовательской группой по моноклональной гаммапатии ренального значения (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) опубликован подход к

ведению пациентов с МГРЗ, основанный на мнении экспертов [61]. Стратификация риска была основана на степени дисфункции почек и протеинурии, а в стратегиях лечения использовался клон-ориентированный подход, аналогичный подходу, применяемому для лечения множественной миеломы и лимфомы (химиотерапевтические схемы, трансплантация аутологичных стволовых клеток). Анализ представительной серии ретроспективных случаев показал, что использование схем терапии, включающих бортезомиб, было ассоциировано с более высокой частотой гематологического и почечного ответов и улучшением почечной выживаемости по сравнению с ранее опубликованными результатами [51]. Как отмечалось ранее, клон-ориентированная химиотерапия приводит к улучшению гематологического и почечного ответов у пациентов с СЗГП, ассоциированной с парапротеином, по сравнению с другими видами иммуносупрессии или консервативного лечения [47].

Существуют противоречия в отношении лечения пациентов без детектируемого клона, но последние данные неконтролируемого исследо-

вания говорят об эффективности эмпирической химиотерапии [53]. К ведению пациентов с МГРЗ рекомендуется применение междисциплинарного онконефрологического подхода [62].

Гломерулонефрит, ассоциированный с гепатитом С

Рекомендации KDIGO по профилактике, диагностике и лечению гепатита С при хронической болезни почек (KDIGO Clinical Practice Guideline on the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Hepatitis C in CKD) обобщают подход к лечению таких пациентов [63] (табл. 2). Данный подход потребует валидации. Были описаны случаи развития или персистенции криоглобулинемического васкулита (с или без поражения почек) после достижения устойчивого вирусологического ответа [64–67]. Связано ли это с продолжающейся продукцией В-клетками патогенных иммунных комплексов, требует дальнейшего изучения.

Фибриллярный гломерулонефрит

Иммуногистохимическое исследование нефробриотата на DNAJB9 является чувствительным и специфичным маркером для диагностики

Таблица 2 / Table 2

Клиническое руководство KDIGO по лечению гломерулонефрита, ассоциированного с гепатитом С [63]

KDIGO clinical practice guideline on the treatment of HCV-associated glomerulonephritis [63]

Вариант поражения почек	Лечение
Функция почек стабильна и/или протеинурия не нефротического уровня	Противовирусная терапия прямого действия
Активная криоглобулинемия, нефротический синдром или быстро прогрессирующая дисфункция почек	Противовирусная терапия прямого действия и иммуносупрессивное лечение с или без плазмаобмена
Морфологически активный HCV-ассоциированный гломерулонефрит, рефрактерный к противовирусной терапии прямого действия	Ритуксимаб как первая линия иммуносупрессивной терапии

Примечание. HCV (hepatitis C virus) – вирус гепатита С; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Таблица 3 / Table 3

Примеры будущих направлений в изучении СЗ-гломерулопатии, иммунного комплекса гломерулонефрита и моноклональной гамматии ренального значения

Examples of future directions in studying C3-glomerulopathy, immune complex glomerulonephritis, and monoclonal gammopathies of renal significance

СЗ-гломерулопатия

- Определение особенностей аномалий комплемента при повторном тестировании и на фоне лечения
- Оценка связи данных нефробиопсии с клиническими результатами и последующими морфологическими данными
- Исследование связи аномалий комплемента с ответом на антикомплемментную терапию

Иммунокомплексный гломерулонефрит

- Определение диагностической, прогностической и терапевтической ценности исследования комплемента
- Определить, обладают ли аномалии комплемента истинной патогенностью или отражают активность болезни
- Идентификация гломерулярных антигенов, участвующих в патогенезе

Моноклональная гамматия ренального значения

- Определение значения биопсии костного мозга у больных без детектируемого парапротеина
- Проведение рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности и безопасности клон-ориентированного лечения
- Определение роли аутологичной трансплантации стволовых клеток
- Определение оптимального лечения пациентов без детектируемого клона
- Определение роли поддерживающей терапии

Дополнительная таблица 2 / Table S2

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению идиопатического мембранопролиферативного гломерулонефрита?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: Need to be revisited?

Идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит	Необходимость пересмотра
8.1: Диагностика МПГН 8.1.1: Данные световой микроскопии, демонстрирующие паттерн МПГН, должны быть рассмотрены в отношении этиологии и патогенеза прежде назначения определенного вида лечения (табл. 20 в [1]) (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да: консенсус подгруппы
8.2: Лечение идиопатического МПГН 8.2.1: Мы рекомендуем применение циклофосфида или ММФ в сочетании с низкой дозой кортикостероидов (альтернирующая схема приема или ежедневный прием) в течение не более 6 мес на начальном этапе у взрослых или детей с предполагаемым идиопатическим МПГН, нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением функции почек	Нет: консенсус подгруппы

Примечание. KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; ММФ – микофенолата мофетил; МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит.

фибрилярного гломерулонефрита [37, 38]. Роль DNAJB9 в патогенезе заболевания остается неизвестной. Данные по лечению фибриллярного ГН включают результаты небольших исследований, где применялись различные методы лечения, ни один из которых не был однозначным [68–72].

Дальнейшие исследования

Исследования, которые являются существенными для разработки протоколов ведения пациентов с СЗГП, иммунокомплексным ГН и МГРЗ, представлены в табл. 3. Рекомендации 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в Дополнительной табл. 2.

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Терминология

Морфологическая классификация волчаночного нефрита (ВН) предложена International Society of Nephrology/Renal Pathology Society system [73], но эта классификация не учитывает тубулоинтерстициальные, сосудистые поражения и подоцитопатию [74–76]. Пациенты с тубулоинтерстициальным повреждением, тромботической микроангиопатией (ТМА) и почечным васкулитом имеют худший прогноз [74, 75, 77–80]. Кроме того, данная классификация не имеет достаточной количественной оценки активного и хронического процессов, а описательные категории – четкой прогностической ценности. Для более точного определения клинически значимых категорий в спектре классов III/IV, включая значимость сегментарно-некротизирующих поражений, необходим подход, основанный на доказательствах [81, 82], наряду с разработкой показателей активности и хронизации ВН, что могло бы выделить пациентов, у которых вероятно польза от иммуносупрессивной терапии. Международная рабочая

группа ведущих нефропатологов недавно предложила обновление системы классификации International Society of Nephrology/Renal Pathology Society system с целью устранения таких недочетов старой классификации [83].

В соответствии с диагностическими критериями системной красной волчанки (СКВ) Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) наличие иммунокомплексного ГН в контексте ВН в сочетании с положительным антинуклеарным фактором или антителами к двуспиральной ДНК является достаточным для диагноза СКВ [84]. SLICC-критерии СКВ продемонстрировали более высокую чувствительность по сравнению с критериями American College of Rheumatology (ACR) с аналогичной специфичностью в исследуемых группах [84]. Однако применительно к группе пациентов с иммунокомплексным ГН SLICC-критерии продемонстрировали более низкую специфичность по сравнению с критериями ACR, при этом некоторые пациенты были неправильно трактованы в отношении диагноза СКВ [85]. Тем не менее, SLICC-критерии позволяют ставить пациентам с волчаночно-подобными состояниями диагноз, что может помочь в лечении заболевания, а также для страхования и получения медикаментов.

Патогенез

Патогенез ВН включает генетические, эпигенетические, иммунорегуляторные, гормональные факторы и внешние факторы среды [86]. Множественные генные полиморфизмы связаны с повышенным риском СКВ и/или ВН [87]; многие из них включают в себя регуляцию клеток иммунной системы и пути иммунорегуляции [86–88]. В настоящее время нет явных клинических преимуществ генетического тестирования. Однако иден-

тификация этих полиморфизмов дала понимание в отношении патогенеза ВН [87, 89, 90]. Пациенты с ВН африканской популяции и аллелем риска аполипопротеина 1 имеют повышенный риск неблагоприятного прогноза в отношении почек [91], тем не менее, определение этого аллеля не выполняют рутинно, а риски и преимущества тестирования на аполипопротеин 1 необходимо уточнить.

Биомаркеры и предикторы прогноза

Протеинурия, гематурия, осадок мочи, расчетная СКФ

Нет какого-то одного биомаркера, который мог бы предсказывать развитие ВН у пациентов с СКВ или рецидива ВН у пациентов во время ремиссии. Протеинурия, гематурия, анализ мочевого осадка и креатинин сыворотки (расчетная СКФ) [92] остаются важными для диагностики ВН и мониторинга ответа на терапию. Диагноз ВН должен быть подтвержден морфологически. Существуют ограничения применения этих клинических маркеров. Повторные исследования биопсии почки показали, что пациенты с разрешением протеинурии и нормализацией сывороточного креатинина могут все еще демонстрировать гистологическую активность и наоборот [93–97]. Необходимы исследования для оценки клинической значимости такого клинко-морфологического несоответствия. Протеинурия спустя 1 год оказалась лучшим предиктором отдаленного почечного исхода [98–100]. Определение соотношения белок/креатинин в моче недостаточно точно для определения тактики ведения, которое должно основываться на суточной протеинурии или соотношении белок/креатинин в суточной моче [101].

Исследование АТ к двуспиральной ДНК, С3-, С4-фракций комплемента, анти-С1q-антител

Комбинация повышенного уровня антител к двуспиральной ДНК (АТ дсДНК), низкого уровня сывороточного комплемента и анти-С1q-антител тесно связана с поражением почек при СКВ и должна контролироваться у пациентов с риском развития рецидива ВН [102, 103]. Уровни могут изменяться за несколько месяцев до рецидива ВН, и то, как эти изменения связаны с риском рецидива, должно быть определено в проспективных исследованиях.

Новые биомаркеры в крови и моче

Несколько потенциально новых сывороточных и мочевых биомаркеров были изучены при ВН [104–107]. Эти потенциальные маркеры требуют перспективного исследования в идеале в клинических испытаниях. Вполне вероятно, что панели биомаркеров будут необходимы для точного определения риска, прогноза рецидива, опреде-

ления лечения, мониторинга реакции на лечение и оценки прогноза. Также при этом может иметь значение молекулярное исследование нефробиоптата [108–110].

Лечение

Антималярийные средства

Лечение противомаларийными препаратами рекомендуется для всех пациентов с ВН. Наблюдательные и групповые исследования показали, что противомаларийные препараты уменьшают вероятность развития ВН у пациентов с СКВ и связаны с более высокой вероятностью полного почечного ответа на лечение, а также с низкой вероятностью развития терминальной почечной недостаточности [111–114].

Кортикостероиды

Несмотря на то, что кортикостероиды почти универсальны в схемах лечения ВН, они имеют значительные краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты. Пациенты с ВН более склонны к развитию кортикостероид-ассоциированного повреждения органов, чем пациенты без ВН [115]. Умеренные дозы не являются более безопасными, чем высокие дозы стероидов, и связаны с таким же количеством побочных эффектов [116]. Поэтому, хотя это возможно не для всех пациентов, необходима попытка свести к минимуму дозу гормонов (например в эквиваленте на преднизолон 5 мг/сут) во время поддерживающей терапии ВН. В настоящее время исследуют схемы с уменьшенными дозами или отсутствием перорального приема кортикостероидов и быстрым снижением доз [93, 117, 118] – Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin [AURORA], NCT03021499; Safety and Efficacy of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Proliferative Lupus Nephritis [TULIP-LN1], NCT02547922.

Иммуносупрессивная терапия

В то время как схемы на основе ЦФ или ММФ для индукции ремиссии остаются золотым стандартом терапии для большинства пациентов, схемы на основе ингибиторов кальциневрина (ИКН) были изучены в Азии, и они часто включают ММФ и кортикостероиды с ИКН [119]. В крупном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании в Китае сравнивали низкие дозы ММФ, такролимуса и кортикостероидов с ежемесячным в/в введением ЦФ в сочетании с кортикостероидами для индукционной терапии ВН. Режим на основе ИКН оказался лучше в отношении достижения полных и частичных ремиссий со стороны почек спустя 24 нед [119]. Тем не менее, кумулятивная частота ответа была одинакова в 2

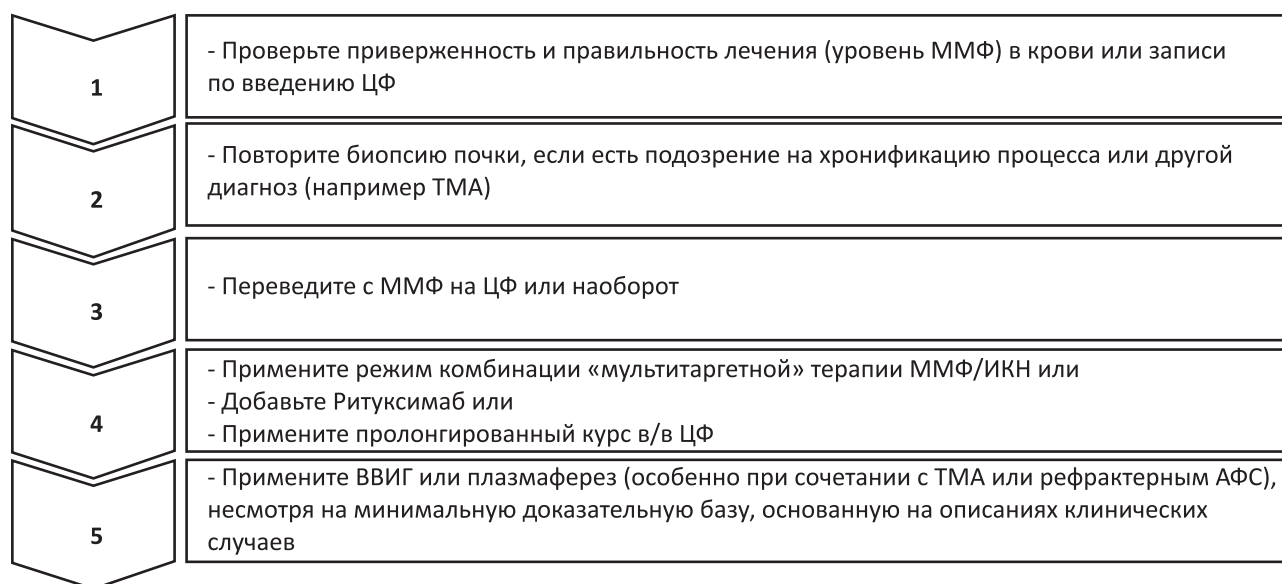


Рисунок 1. Алгоритм ведения рефрактерного волчаночного нефрита.

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ИКН – ингибиторы кальциневрина; ММФ – микофенолата мофетил; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ЦФ – циклофосфамид.

Figure 1. Algorithm for refractory disease in lupus nephritis. APS, antiphospholipid syndrome; CNI, calcineurin inhibitor; CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; TMA, thrombotic microangiopathy.

группах лечения при длительном периоде наблюдения [120]. В текущих исследованиях изучают роль и токсичность ИКН в этнически разных популяциях. Протокольные биопсии в клинических испытаниях эффективности ИКН могут помочь прояснить наличие иммунологического ответа, так как ИКН могут уменьшать протеинурию без участия иммунных механизмов.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия после индукции, как правило, включает ММФ или азатиоприн (АЗА) в сочетании с низкими дозами кортикостероидов или без них. Неясно, как долго продолжать поддерживающую терапию. В недавних клинических испытаниях продолжительность поддерживающей терапии составляла от 3 до 5 лет, и многие пациенты оставались на поддерживающей терапии в течение 10 лет [121, 122]. Рекомендуется поддерживающая терапия в течение, минимум, 3 лет.

В настоящее время проводятся исследования по отмене поддерживающей терапии (Randomized MMF Withdrawal in Systemic Lupus Erythematosus [ALE06]; NCT01946880). Длительная поддерживающая терапия может быть рассмотрена для групп «высокого риска» (табл. 4). Предварительные данные исследований предполагают, что деплеция В-клеток с помощью схемы на основе ритуксимаба в сочетании с ЦФ могут помочь избежать поддерживающей терапии [117]. Это должно быть подтверждено в крупных исследованиях.

Рефрактерное течение

ВН может считаться рефрактерным, если пациент не реагирует ни на одну из стандартных схем индукционной терапии (ЦФ или ММФ), применяемых последовательно. Предлагаемый алгоритм ведения рефрактерного ВН показан на рис. 1. Всегда следует оценивать приверженность к лечению. Имеет смысл повторить биопсию поч-

Таблица 4 / Table 4

Пациенты с волчаночным нефритом и высоким риском неблагоприятного почечного исхода (риск возрастает с увеличением числа факторов)

Lupus nephritis patients at high risk for poor renal outcome (risk increases with the number of risk factors present)

Характеристика пациента	Серологические показатели	Гистологические показатели
- Африканское или латиноамериканское происхождение - Мужской пол - Дебют в детском возрасте - Частые рецидивы - Частичная ремиссия - Нейропсихические проявления - Протеинурия > 4 г/сут при постановке диагноза	- Антифосфолипидные антитела или антифосфолипидный синдром - Стойкое снижение комплемента - Высокий титр антител к двуспиральной ДНК - Высокий титр антител к C1q	- Гломерулонефрит с полулуниями - Тромботическая микроангиопатия - Выраженное тубулоинтерстициальное повреждение

ки для диагностики активного ВН и склерозирующего и/или выявить новые типы поражения почек. Для постоянно активного ВН, если для индукции использовался ММФ, допустимо рассмотреть возможность перехода на ЦФ или наоборот. После этого можно применить схемы на основе ритуксимаба или ИКН [117, 119, 128–131].

Особые обстоятельства

V класс волчаночного нефрита

Существует общее мнение, что пациенты с ВН V класса и устойчивой протеинурией нефротического уровня должны получать иммуносупрессивную терапию, но существует и мнение о необходимости лечения пациентов с более низким уровнем протеинурии [132]. Поэтому необходимо установить уровень протеинурии, при котором иммуносупрессивная терапия может дать положительный эффект. Наиболее часто лечение ВН V класса начинают с ММФ, при его неэффективности может быть использован циклофосфамид. Некоторые исследователи также предлагают использовать ИКН при ВН V класса. Ритуксимаб может также рассматриваться в качестве варианта лечения ВН V класса [133].

Тромботическая микроангиопатия

ТМА при ВН может быть вызвана антифосфолипидным синдромом (АФС), в том числе антителами к кардиолипину, антителами к В2-гликопротеину I и волчаночным антикоагулянтом, тромботической тромбоцитопенической пурпурой или атипичным гемолитикоуремическим синдромом [134, 135]. Лечение должно быть основано на этиологии ТМА [134]. Плазмообмен показан при тромбоцитопенической пурпуре, но он также может быть полезен в случаях рефрактерного АФС [136, 137]. Антикомплементарная терапия может рассматриваться при катастрофическом АФС, тромбоцитопенической пурпуре, опосредованной комплементом ТМА, и рецидиве ТМА в аллотрансплантате [138–141]. Антикоагулянты остаются стандартом лечения при наличии АФС [142]. Однако влияние антикоагулянтов на повреждение почек не установлено, и у многих пациентов наблюдается снижение функции почек, несмотря на применение антикоагулянтов [143]. mTOR-ингибиторы ассоциированы с улучшением выживаемости почечного трансплантата у пациентов с АФС-нефропатией в анамнезе, но необходимы дальнейшие исследования в отношении такого эффекта mTOR-ингибиторов при лечении патологии нативных почек [143].

Беременность

Пациентки, которые находятся на поддерживающей терапии ММФ и хотят забеременеть,

должны быть переведены на АЗА, так как ММФ обладает тератогенным свойством. Аналогично блокаторы ренин-ангиотензиновой системы следует отменить до зачатия. ИКН могут рассматриваться для лечения ВН во время беременности, если есть непереносимость АЗА, или в сочетании с АЗА при тяжелом течении ВН, или в качестве первичной терапии при ВН V класса с нефротическим синдромом [145].

Трансплантация почки

Пациенты с ВН имеют эквивалентный или лучший прогноз после трансплантации почки по сравнению с пациентами, страдающими другими первичными гломерулонефритами [146]. Клинически значимый ВН рецидивирует в трансплантате менее чем у 20% пациентов [147–151]. Пациенты после трансплантации должны продолжать получать гидроксихлорохин и иммуносупрессивную терапию на основе ММФ/ИКН. Пациенты с рецидивами невысокой степени активности могут получать только пероральные кортикостероиды. Пациенты с рецидивами средней степени тяжести должны получать внутривенно кортикостероиды и увеличенную дозу ММФ. Пациентам с ВН с полулуниями/тяжелым рецидивом следует назначать кортикостероиды внутривенно и ЦФ. Лечение ММФ следует продолжать, пока пациент получает ЦФ.

СКВ, дебютировавшая в детстве

Случаи развития ВН до 16 лет требуют дальнейшего изучения, однако, дети обычно исключены из клинических исследований по ВН. У детей мало сопутствующих заболеваний, но у них более тяжелое течение заболевания с более высокой вероятностью генетических изменений. Существует консенсус в отношении ответа, рецидива и лечения детей с пролиферативным ВН [152]. Дети с ВН V класса нуждаются в дополнительной иммуносупрессии даже при протеинурии субнефротического уровня [153, 154]. Под эгидой Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe initiative недавно были опубликованы рекомендации по лечению ВН у детей [155].

Дальнейшие исследования

ВН III/IV класса следует изучать отдельно от ВН V класса с учетом их различного течения. Необходимы данные для оценки преимуществ лечения пациентов с ВН V класса с протеинурией субнефротического уровня. Также необходимы валидизированные индексы гистологической активности. Клинические испытания должны использовать данные биопсии почки со сроком давности не более 3 мес, а продолжительность испытания должна составлять не менее 12 мес для индукци-

Дополнительная таблица 3 / Table S3

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению волчаночного нефрита?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to lupus nephritis: Need to be revisited?

Волчаночный нефрит	Необходимость пересмотра
12.1: ВН I класса (минимальный мезангиальный ВН) 12.1.1: Лечение пациентов с ВН I класса должно быть проведено в соответствии с внепочечными клиническими проявлениями волчанки. (2D)	Нет: общее мнение группы
12.2: ВН II класса (мезангиально-пролиферативный ВН) 12.2.1: Лечение пациентов с ВН II класса и протеинурией <1 г/сут должно быть проведено в соответствии с внепочечными клиническими проявлениями волчанки. (2D) 12.2.2: Лечение ВН II класса с протеинурией >3 г/сут должно включать кортикостероиды или ингибиторы кальциневрина, как описано для болезни минимальных изменений (см. Главу 5[1]). (2D)	Нет: консенсус подгруппы Да: консенсус подгруппы
12.3: ВН III класса (очаговый ВН) и ВН IV класса (диффузный ВН) – индукционная терапия 12.3.1: Мы рекомендуем индукционную терапию кортикостероидами (1A) в сочетании с циклофосфамидом (1B) или ММФ. (1B) 12.3.2: При прогрессировании ВН (повышение креатинина крови, нарастание протеинурии) в течение первых 3 мес лечения необходимо изменить рекомендуемую начальную терапию или выполнить повторную биопсию почки для коррекции дальнейшего лечения. (2D)	Да: консенсус подгруппы Нет: консенсус подгруппы
12.4: ВН III класса (очаговый ВН) и ВН IV класса (диффузный ВН) – поддерживающая терапия 12.4.1: После завершения индукционной терапии пациенты с ВН III и IV класса в качестве поддерживающей терапии должны получать азатиоприн (1,5–2,5 мг/кг/сут) или ММФ (1–2 г/сут в разделенных дозах) в сочетании с низкими дозами пероральных кортикостероидов (≤ 10 мг/сут в эквиваленте на преднизолон). (1B) 12.4.2: Мы предлагаем использовать ингибиторы кальциневрина в сочетании с низкими дозами кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью ММФ и азатиоприна. (2C) 12.4.3: Мы предлагаем продолжать поддерживающую терапию не менее 1 года после достижения полной ремиссии, прежде чем рассматривать снижение иммуносупрессии. (2D) 12.4.4: Если полная ремиссия не была достигнута после 12 мес поддерживающей терапии, необходимо рассмотреть возможность проведения повторной биопсии почки, прежде чем определить изменения в терапии (недифференцированный уровень силы доказательств) 12.4.5: В случае, если дисфункция почек и/или протеинурия нарастают при снижении поддерживающей терапии, мы предлагаем усилить иммуносупрессию до прежнего уровня (2D)	Да: консенсус подгруппы
12.5 ВН V класса (мембранозный ВН) 12.5.1: Мы рекомендуем пациентам с ВН V класса и нормальной функцией почек и протеинурией не нефротического уровня лечение нефропротективными и антигипертензивными препаратами, кортикостероидами и иммунодепрессантами при наличии внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D) 12.5.2: Мы предлагаем лечить пациентов с чистым ВН V класса и стойкой протеинурией нефротического уровня кортикостероидами в сочетании с циклофосфамидом (2C) или ингибиторами кальциневрина (2C), или ММФ (2D) или азатиоприном (2 D).	Да: консенсус подгруппы
12.6: Общее лечение ВН 12.6.1: Мы рекомендуем прием гидроксихлорохина (максимальная суточная доза 6–6,5 мг/кг) всем пациентам с ВН любого класса, если у них нет абсолютных противопоказаний к этому препарату. (2C)	Нет: консенсус подгруппы
12.7: ВН VI класса (склерозирующий ВН) 12.7.1: Мы рекомендуем лечить пациентов с ВН VI класса кортикостероидами и иммунодепрессантами только в соответствии с внепочечными проявлениями системной красной волчанки. (2D)	Нет: консенсус подгруппы
12.8: Рецидив ВН 12.8.1: Мы рекомендуем проводить лечение рецидива ВН по тем же схемам индукционной и поддерживающей терапии, которая была эффективной в индукции исходной ремиссии. (2B) 12.8.1.1: Если возобновление первоначальной терапии будет связано с повышением кумулятивной дозы циклофосфамида и соответствующим риском, то мы предлагаем использовать начальную схему, не основанную на циклофосфамиде (режим D, табл. 28). (2B) 12.8.2: Необходимо рассмотреть выполнение повторной биопсии почки при рецидиве, если есть подозрение на изменение гистологического класса ВН или необходимо уточнить, с чем связано прогрессирование почечной дисфункции и/или нарастание протеинурии – с активностью болезни или хроническими изменениями (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да: консенсус подгруппы
12.9: Лечение рефрактерных случаев 12.9.1: У пациентов с нарастанием креатинина и/или протеинурии после завершения одной из начальных схем лечения необходимо рассмотреть возможность проведения повторной биопсии почки, чтобы отличить активный ВН от склерозирующего (недифференцированный уровень силы доказательств) 12.9.2 Лечение пациентов с нарастанием креатинина и/или протеинурии, у которых имеет место активная форма ВН по данным биопсии, должны получать одну из альтернативных начальных схем лечения (см раздел 12.3 [1]) (недифференцированный уровень силы доказательств) 12.9.3 У пациентов, которые резистентны к рекомендуемым начальным режимам терапии (см. раздел 12.3 [1]), может быть использован ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин или ингибиторы кальциневрина (2D)	Да: консенсус подгруппы

Продолжение дополнительной таблицы 3 / Table S3

12.10 Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия 12.10.1 Мы рекомендуем применение антикоагулянтов (целевое международное нормализованное отношение 2-3) у пациентов с антифосфолипидным синдромом с поражением почек в сочетании с системной красной волчанкой с или без ВН (2D) 12.10.2 Мы рекомендуем пациентам с системной красной волчанкой и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) проводить плазмообмен, как и пациентам с тромботической тромбоцитопенической пурпурой без системной красной волчанки. (2D)	Да: консенсус подгруппы
12.11 Системная волчанка и беременность 12.11.1 Мы предлагаем рекомендовать женщинам отсрочить беременность до достижения полной ремиссии ВН. (2D) 12.11.2 Мы не рекомендуем применять циклофосфамид, ММФ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина во время беременности. (1A) 12.11.3 Мы предлагаем продолжать прием гидроксихлорохина во время беременности. (2B) 12.11.4 Мы рекомендуем пациенткам с ВН, которые забеременели во время лечения ММФ, перейти на азатиоприн. (1B) 12.11.5 В случае рецидива ВН во время беременности рекомендуется лечение кортикостероидами в сочетании с азатиоприном в зависимости от тяжести рецидива. (1B) 12.11.6 Если беременные получают кортикостероиды или азатиоприн, то мы предлагаем, чтобы их дозировка не снижалась во время беременности или в течение не менее 3 мес после родов. (2D) 12.11.7: Мы предлагаем применение низких доз аспирина во время беременности, чтобы снизить риск потери плода. (2C)	Да: консенсус подгруппы
12.12 ВН у детей 12.12.1: Мы предлагаем, чтобы дети с ВН получали то же лечение, что и взрослые с ВН, с пересчетом по СКФ и массе тела (2D)	Нет: консенсус подгруппы
ВН после трансплантации	В руководстве 2012 года данная тема не была отражена, но по решению рабочей группы данной конференции в следующей версии рекомендаций этот аспект должен быть рассмотрен

Примечание. ВН – волчаночный нефрит; ММФ – микофенолата мофетил; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

онной терапии и дольше для оценки частоты рецидивов. Результаты, сообщаемые пациентами, должны быть включены в последующие исследования, также необходимы биомаркеры прогноза и ответа. Рекомендации KDIGO 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в дополнительной табл. 3.

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ

Терминология

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) представляет собой группу васкулитов с поражением сосудов малого калибра, которая включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [156]. Также описан васкулит с поражением только сосудов почек. Типичным морфологическим паттерном при ААВ является олигоиммунный фокально-некротизирующий ГН и ГН с полулуниями. Термин олигоиммунный означает малое число депозитов иммуноглобулинов и комплемента, но не их полное отсутствие.

Для ААВ характерно наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), специфичных к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) или протеиназе-3 (ПР3-АНЦА). АНЦА у пациентов с олигоиммунным ГН отсутствуют редко, но

такие случаи все равно рассматривают в рамках данного патологического процесса. Есть некоторые свидетельства того, что процент АНЦА-негативных случаев может различаться при тестировании различными методами [157].

Наличие у пациента ГПА или микроскопического полиангиита может иметь некоторую прогностическую информацию, но присутствие АНЦА (МПО- или ПР3-АНЦА) более актуально, так как, по-видимому, оно лучше определяет прогноз и риск рецидива [158, 159]. В генезе ААВ имеет место генетический компонент, а генетические различия между пациентами с ГПА и микроскопическим полиангиитом ассоциированы со специфичностью АНЦА [160].

Патогенез

Патогенез ААВ включает генетические, эпигенетические, иммунорегуляторные, гормональные факторы и факторы внешней среды. Относительный вклад каждого из этих факторов может варьировать у каждого пациента. Полиморфизм, связанный с повышенным риском ААВ, включает систему антигенов лейкоцитов человека (иммунная регуляция) и таргетные антигены (при заболеваниях, ассоциированных с анти-ПР3-антителами) [160]. Роль активации системы комплемента в патогенезе АНЦА-ассоциированного нефрита (ААН) была

выяснена при исследованиях терапевтического эффекта ингибиторов комплемента [161, 162].

Биомаркеры и предикторы прогноза

Протеинурия, гематурия, осадок мочи, расчетная СКФ

Протеинурия, гематурия, анализ мочи, расчетная СКФ и морфология почки являются важными клиническими инструментами для диагностики и лечения ААН [163]. В настоящее время не существует биомаркера, который можно было бы использовать для прогнозирования развития ААН или рецидива заболевания.

АНЦА

Как увеличение титра АНЦА, так и постоянно положительный титр АНЦА в некоторой степени

связаны с рецидивом заболевания, несмотря на то, что повторные определения положительного титра АНЦА не считаются достаточными для изменения терапии [164]. Рецидив чаще встречается при ПРЗ-АНЦА, чем при МПО-АНЦА, и может быть предсказан по уровню ПРЗ-АНЦА [158, 159].

Новые биомаркеры в крови и моче

Бирмингемская шкала активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score) и индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index) используют традиционные клинические и лабораторные биомаркеры для оценки активности васкулита и являются ценными инструментами при проведении исследований [165, 166]. Однако традиционные лабораторные показатели недоста-

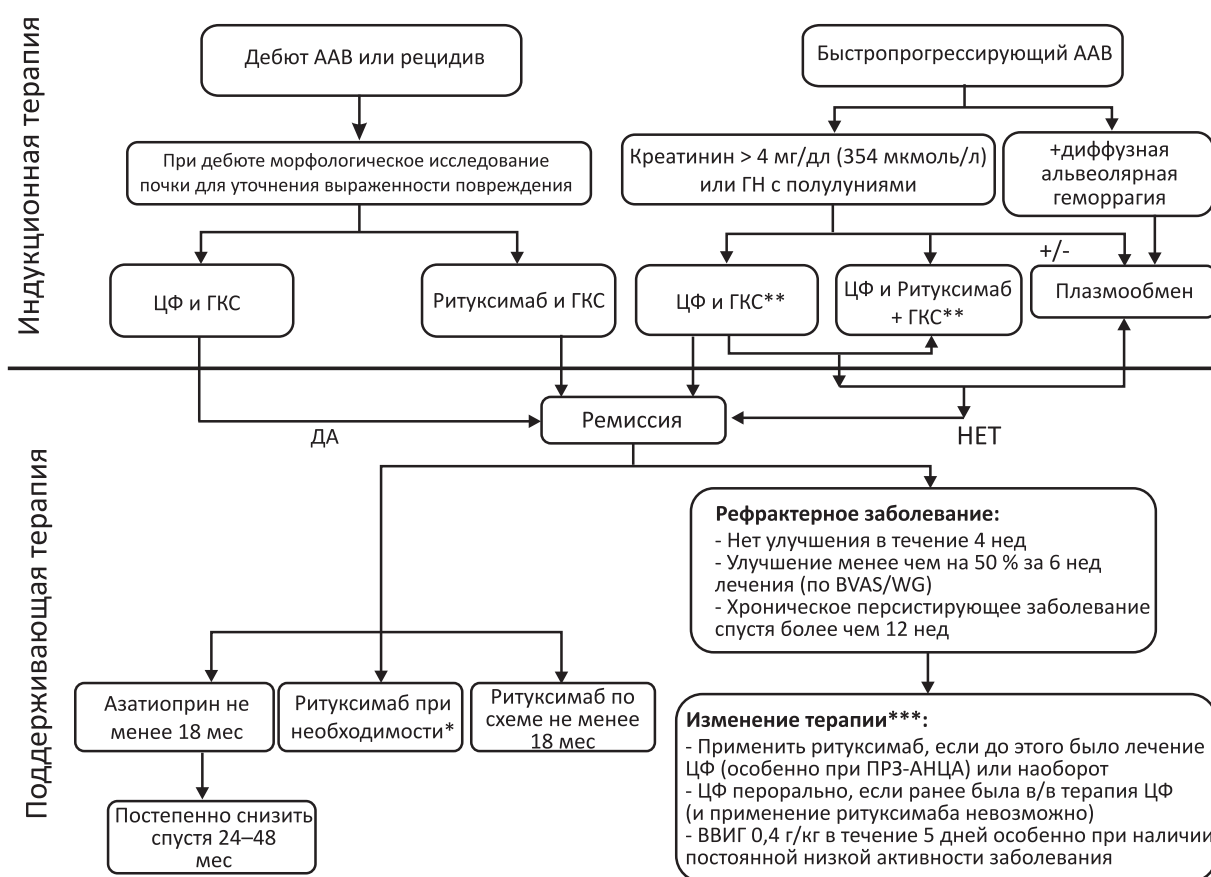


Рисунок 2. Алгоритм лечения АНЦА-ассоциированного васкулита.

Примечания. Ремиссия определяется как отсутствие клинических проявлений васкулита и активности гломерулонефрита (значение 0 по Бирмингемской шкале активности васкулита для гранулематоза Вегенера, Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegner granulomatosis [BVAS/WG]). Ремиссия гломерулонефрита определяется как отсутствие микрогематурии и улучшение протеинурии и функции почек. * На основании популяции В-лимфоцитов в периферии и титра АНЦА. ** В случае быстрого ухудшения функции почек часто начинают терапию глюкокортикостероидами внутривенно в виде пульсового введения от 500 до 1000 мг/день (метилпреднизолон) в течение 1-3 дней с переходом на пероральный прием. *** Выполнить повторную биопсию с целью решения о назначении второй линии терапии. ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГКС – глюкокортикостероиды; ГН – гломерулонефрит; ПРЗ – протеиназа 3; ЦФ – циклофосфамид.

Figure 2. Treatment algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis.

Remission is defined by the absence of manifestations of vasculitis and glomerulonephritis disease activity (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegner granulomatosis [BVAS/WG] of 0). For glomerulonephritis (GN), remission is considered as absence of microscopic hematuria and improved proteinuria and glomerular filtration rate. * Based on peripheral B-cell repopulation plus ANCA reappearance. ** In patients with rapidly deteriorating kidney function, corticosteroids are often initiated i.v. as pulse doses of 500 to 1000 mg/d methylprednisone and given for 1 to 3 days before converting to an oral formulation. *** Consider re-biopsy in order to guide second-line therapy. AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; PLEX, plasma exchange; PR3, proteinase 3; RTX, rituximab.

точно хорошо отражают активное течение заболевания и хроническое повреждение. При ретроспективном исследовании ритуксимаба при ААВ (RAVE) хемокиновый лиганд 13 (CXCL13), матриксная металлопротеиназа-3, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 позволяли дифференцировать активный ААВ от неактивного лучше, чем скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок [167]. Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 был лучшим маркером активности ААВ по итогам исследования «Индукционная терапия у пациентов с ААВ и быстро прогрессирующим гломерулонефритом в Японии» (Remission Induction Therapy in Japanese Patients With AAV and Rapidly Progressive Glomerulonephritis, RemIT-JAV-RPGN) [168]. Уровень растворимого CD163 в моче также является многообещающим для определения активности почечного васкулита [169]. Эти биомаркеры требуют валидации в независимых и в идеале проспективных исследованиях.

Лечение

Алгоритм лечения ААВ приведен на рис. 2.

Кортикостероиды

Применение кортикостероидов в виде внутривенного пульсового введения от 500 до 1000 мг в день в течение от 1 до 3 дней – практически универсальный подход для индукционного лечения ААВ, особенно у пациентов с клинической картиной быстро прогрессирующего ГН. Однако монотерапия кортикостероидами неэффективна, и вероятно развитие краткосрочных и долгосрочных побочных эффектов. Ингибирование комплемента в скором времени может явиться дополнительной стероид-редуцирующей опцией в терапии ААВ/ААН [170].

Индукция

ЦФ был предпочтительным иммунодепрессантом в течение десятилетий. Несмотря на эффективность в отношении ААВ, его профиль безопасности требует поиска альтернативных не менее эффективных вариантов лечения. Недавно было доказано, что ритуксимаб также эффективен, как и схема с применением ЦФ для индукции и АЗА в качестве поддерживающего лечения у пациентов с ААН и креатинином сыворотки <4 мг/дл (354 мкмоль/л) [171–173]. Альтернативный подход включает использование ЦФ для индукции, а ритуксимаба – для поддерживающей терапии. Неизвестно, должно ли лечение быть различным для МПО- и PR3-АНЦА, однако ретроспективное исследование RAVE показало, что ритуксимаб превосходит ЦФ при PR3-АНЦА и также эффективен при МПО-АНЦА [174]. В объединенном анализе исследований «Сравнение метотрекса-

та или азатиоприна в качестве поддерживающей терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов (WEGENT)» и RAVE клинические различия между МПО- и PR3-АНЦА-позитивными пациентами с ГПА не были очевидны. Риск рецидива был более тесно связан с вариантом заболевания, чем типом АНЦА [175].

У пациентов с медианой СКФ <20 мл/мин/1,73 м², режим на основе ритуксимаба (международное рандомизированное открытое исследование, сравнивающее режим на основе ритуксимаба со стандартным режимом на основе ЦФ/АЗА при лечении активного генерализованного ААВ [RITUXVAS]), состоящий из комбинации кортикостероидов, ритуксимаба 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед и 2 внутривенных пульсовых введения ЦФ с последующим применением низких доз стероидов, был равнозначен стандартному режиму в виде стероидов в сочетании с внутривенным введением ЦФ в течение 3–6 мес с последующим переходом на АЗА [176]. Через 24 мес исход (компаративная конечная точка: смерть, терминальная почечная недостаточность и рецидив) не различался между группами. Рецидивы были выявлены у 21 % пациентов в группе ритуксимаба и у 18 % в контрольной группе [177].

Поддерживающая терапия

При ААВ поддерживающая терапия начинается после достижения ремиссии, обычно спустя 3–6 мес после начала индукции и, как правило, включает АЗА или ритуксимаб. Не существует единого мнения относительно продолжительности поддерживающей терапии при ААВ. Продолжительность может быть разной в зависимости от титра АНЦА и вида лечения, и это не было должным образом изучено.

При традиционной терапии с индукцией ЦФ и поддерживающим лечением АЗА частота рецидивов была ниже, если последняя продолжалась в течение 48, а не 24 мес [178]. С другой стороны – пациентам с МПО-АНЦА, которые достигли ремиссии и при отсутствии АНЦА в конце индукции, может потребоваться более короткий курс поддерживающей терапии. Это основано на наблюдении о том, что большинство пациентов с микроскопическим полиангиитом (МПО+), получивших один курс из 6 инфузий ритуксимаба без какой-либо поддерживающей терапии, не имели рецидивов в среднем в течение 66 мес [179]. Однако маловероятно, что этот подход может быть применим при ГПА с антителами к миелопероксидазе [175]. В ретроспективных и проспективных исследованиях использовали ритуксимаб для под-

Таблица 5 / Table 5

Примеры различных схем на основе ритуксимаба для индукции и ремиссии при ААВ (по данным литературы)
Examples of various rituximab-based regimens for induction and remission in AAV that have been used in the literature

Индукция

1 раз в неделю в течение 4 нед в/в в дозе 375 мг/м² [171, 172] или 2 раза каждые 2 нед 750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) [182]

1 раз в неделю в течение 4 нед в/в в дозе 375 мг/м² и далее спустя 1 мес 1 раз в месяц дважды [179, 186]

Поддерживающая терапия

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 6 мес [180–183]

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 4 мес [181]

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 6 мес в течение 24 мес [184]

750 мг/м² (максимальная доза 1000 мг) каждые 12 мес [183]

375 мг/м² каждые 6 мес [183]

500 мг в 1-й и 15-е дни, затем через 5,5 мес и снова каждые 6 мес, в общей сложности 5 доз в течение 18 мес [185]

Примечание. ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит; AAV – ANCA-associated vasculitis.

держания ремиссии при ААВ, но единого мнения относительно дозировки при поддерживающей и даже индукционной терапии нет (табл. 5) [172, 177, 180–186]. Также неясно, следует ли применять ритуксимаб по определенной схеме или только при восстановлении популяции В-клеток. Этот момент в настоящее время изучается в сравнительном исследовании двух режимов ритуксимаба при ремиссии АНЦА-ассоциированного васкулита (Comparison Study of Two Rituximab Regimens in the Remission of ANCA-Associated Vasculitis; MAINRITSAN 2; NCT01731561).

Рефрактерное течение

У пациентов с нарастанием креатинина и/или протеинурии после первоначальной терапии следует оценить приверженность к лечению. Кроме того, следует рассмотреть повторную биопсию почки, чтобы оценить выраженность активного и хронического процессов, а также выявить новые варианты повреждения почек. При наличии активного повреждения лечение должно быть изменено на другой режим (например перевод с ЦФ на ритуксимаб или наоборот).

Особые обстоятельства**Роль плазмообмена**

Плазмообмен следует рассматривать при тяжелом ААН [сывороточный креатинин > 5,6 мг/дл (495 мкмоль/л)] и/или диффузными полулуниями. Плазмообмен также может играть роль при ААВ и диффузной альвеолярной геморрагии. Роль плазмообмена у пациентов с легочным кровотечением и/или менее тяжелым вариантом

поражения почек изучают в исследовании «Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения васкулита, ассоциированного с анти-нейтрофильными цитоплазматическими антителами («PEXIVAS»» (NCT00987389).

Заболевание, дебютировавшее в детстве

ААВ у детей следует изучать отдельно от ААВ у взрослых [187]. Были разработаны педиатрические шкалы для оценки активности и степени повреждения. Среди детей с ААВ имеет место высокая частота поражения почек (75%), в основном у девочек (65% по сравнению с 40–45% во взрослой популяции) [188]. Рандомизированных контролируемых исследований у детей не проводили, но групповые исследования подтверждают эффективность как ЦФ, так и ритуксимаба [189, 190].

Дальнейшие исследования

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение ЦФ-редуцирующего эффекта биологических агентов (например анти-В-клеточная терапия) и стероид-редуцирующего эффекта таких новых агентов, как ингибиторы комплемента. Клиническая роль и экономическая рентабельность ритуксимаба при тяжелом поражении почек, а также оптимальные схемы поддерживающей терапии остаются неопределенными. Последующие клинические испытания ААВ должны учитывать подгруппы пациентов, стратифицированные в соответствии с подтипом АНЦА, быть ориентированы на идентификацию пациентов с высоким риском (например с сопутствующими заболеваниями) и различия между активными и хроническими формами заболевания по неинвазивным биомаркерам. Выбор соответствующих конечных точек имеет решающее значение и должен быть уточнен в последующих исследованиях. Аналогично определение оптимального времени для оценки первичной конечной точки и минимальной продолжительности клинического исследования/последующего наблюдения требует дальнейшего изучения (консенсус экспертов предложил минимум от 12 до 24 мес). Кроме того, необходимо включить данные о лечении и побочных эффектах, предоставляемые пациентом. Рекомендации KDIGO 2012 года, которые должны быть пересмотрены, изложены в дополнительной табл. 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со времени публикации рекомендаций KDIGO 2012 по ведению гломерулонефритов важный прогресс был сделан в направлении определения болезни (например СЗГП), улучшения диагно-

Дополнительная таблица 4 / Table S4

Необходимо ли пересматривать рекомендации KDIGO 2012 года по ведению васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV): Need to be revisited?

АНЦА-васкулит	Необходимость пересмотра
13.1: Индукционное лечение олигоиммунного фокально-сегментарного некротизирующего гломерулонефрита 13.1.1: Мы рекомендуем использовать циклофосфамид и кортикостероиды в качестве индукционной терапии. (1A) 13.1.2: Мы рекомендуем использовать ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативной схемы индукционной терапии у пациентов без тяжелого течения заболевания или при наличии противопоказаний к применению циклофосфамида. (1B)	Да: консенсус подгруппы
13.2: Особые группы пациентов 13.2.1: Мы рекомендуем применение плазмафереза у пациентов, нуждающихся в диализе или с быстро нарастающим креатинином. (1C) 13.2.2: Мы предлагаем применение плазмафереза у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением. (2C) 13.2.3: Мы предлагаем применение плазмафереза у пациентов с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ-нефрита в соответствии с предлагаемыми критериями и схемой лечения анти-ГБМ-нефрита (см. главу 14 [1]). (2D) 13.2.4: Мы предлагаем прекратить применение циклофосфамида через 3 мес у пациентов, которые получают диализ и у которых нет экстраренальных проявлений заболевания. (2C)	Да: консенсус подгруппы
13.3: Поддерживающая терапия 13.3.1: Мы рекомендуем поддерживающую терапию у пациентов, достигших ремиссии. (1B) 13.3.2: Мы предлагаем продолжать поддерживающую терапию в течение не менее 18 мес у пациентов с полной ремиссией. (2D) 13.3.3: Мы не рекомендуем поддерживающую терапию пациентам, которые получают диализ и у которых нет экстраренальных проявлений заболевания. (1C)	Да: консенсус подгруппы
13.4: Выбор препарата для поддерживающей терапии 13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1–2 мг/кг/сут перорально в качестве поддерживающей терапии. (1B) 13.4.2: Мы предлагаем использовать ММФ в дозе 1 г два раза в день в качестве поддерживающей терапии у пациентов с аллергией или непереносимостью азатиоприна. (2C) 13.4.3: Мы предлагаем триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнения к поддерживающей терапии у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей. (2B) 13.4.4: Мы предлагаем метотрексат (начальная доза 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед) в качестве поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но не в случае, если СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² . (1C) 13.4.5: Мы не рекомендуем использовать этанерцепт в качестве дополнительной терапии. (1A)	Да: консенсус подгруппы
13.5: Лечение рецидива 13.5.1: Мы рекомендуем лечить пациентов с тяжелым рецидивом АНЦА-васкулита (с угрозой для жизни или утраты органа) в соответствии с теми же рекомендациями, что и для индукционной терапии (см. раздел 13.1 [1]). (1C) 13.5.2: Мы предлагаем лечение других рецидивов АНЦА-васкулита путем возобновления иммуносупрессивной терапии или ее усиления с помощью препаратов, отличных от циклофосфамида, включая введение или увеличение дозы кортикостероидов, с или без азатиоприна или ММФ. (2C)	Да: консенсус подгруппы
13.6 Лечение резистентных заболеваний 13.6.1 При АНЦА-ассоциированном гломерулонефрите, резистентном к индукционной терапии циклофосфамидом и кортикостероидами, мы рекомендуем добавление ритуксимаба (1C) и внутривенный иммуноглобулин (2C) или плазмафереза (2D) в качестве альтернативы	Да: консенсус подгруппы
13.7: Мониторинг 13.7.1: Мы предлагаем не изменять иммуносупрессивную терапию, основываясь только на изменении титра АНЦА. (2D)	Нет: консенсус подгруппы
13.8: Трансплантация 13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию до достижения полной, в течение 12 мес, ремиссии по экстраренальным проявлениям заболевания. (1C) 13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию у пациентов, которые находятся в полной ремиссии, но все еще являются АНЦА-положительными. (1C)	Нет: консенсус подгруппы

стики (например антитела к рецептору фосфолипазы A2), выявления специфичных биомаркеров (например DNAJB9) и применения новых видов лечения (например ритуксимаб при ААН). Однако для каждой отдельной гломерулярной болезни

мы до сих пор не обладаем той или иной частью знания, которое необходимо для оптимального ведения пациентов. Осознание бесперспективности лечения и персонализированный подход к оценке исходов, необходимые при любой гломерулярной

патологии, в настоящее время только зарождаются. Данная конференция по спорным вопросам, вероятно, наиболее полно и честно отражает, на каком этапе мы находимся сейчас, и намечает дальнейшие пути развития.

Приложение

¹²Другие участники конференции

Appendix

¹² Other Conference Participants

Sharon G. Adler, USA; Charles E. Alpers, USA; Isabelle Ayoub, USA; Arvind Bagga, India; Sean J. Barbour, Canada; Jonathan Barratt, UK; Daniel T.M. Chan, Hong Kong; Anthony Chang, USA; Jason Chon Jun Choo, Singapore; H. Terence Cook, UK; Rosanna Coppo, Italy; Fernando C. Fervenza, USA; Agnes B. Fogo, USA; Jonathan G. Fox, UK; Richard J. Glasscock, USA; David Harris, Australia; Elisabeth M. Hodson, Australia; Jonathan J. Hogan, USA; Elion Hoxha, Germany; Kunitoshi Iseki, Japan; J. Charles Jennette, USA; Vivekanand Jha, India; David W. Johnson, Australia; Shinya Kaname, Japan; Ritsuko Katafuchi, Japan; A. Richard Kitching, Australia; Richard A. Lafayette, USA; Philip K.T. Li, Hong Kong; Adrian Liew, Singapore; Jicheng Lv, China; Ana Malvar, Argentina; Shoichi Maruyama, Japan; Juan Manuel Mejia-Vilet, Mexico; Chi Chiu Mok, Hong Kong; Patrick H. Nachman, USA; Carla M. Nester, USA; Eisei Noiri, Japan; Michelle M. O'Shaughnessy, USA; Seza Özen, Turkey; Samir M. Parikh, USA; Hyeon-Cheon Park, Korea; Chen Au Peh, Australia; William F. Pendergraft, USA; Matthew C. Pickering, UK; Evangéline Pillebout, France; Jai Radhakrishnan, USA; Manish Rathi, India; Pierre Ronco, France; William E. Smoyer, USA; Sydney C.W. Tang, Hong Kong; Vladimír Tesař, Czech Republic; Joshua M. Thurman, USA; Hernán Trimarchi, Argentina; Marina Vivarelli, Italy; Giles D. Walters, Australia; Angela Yee-Moon Wang, Hong Kong; Scott E. Wenderfer, USA; Jack F.M. Wetzels, The Netherlands.

Конфликт интересов

Disclosure

BHR declared having received consultancy fees from Alexion, Aurinia, Biogen, Biomechanics, Bristol-Myers Squibb, ChemoCentryx, EMD Serono, Frazier Life Sciences, Genentech, Gilead, Lupus Foundation of America, Mallinckrodt, MedImmune, Novartis, Pharmalink, Ra Pharmaceuticals, Retrophin, and Rigel; and travel support from American Society of Nephrology, Aurinia, Biogen, Budapest Nephrology School, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Chemocentryx, Congress on SLE (Australia), Central Society for Clinical and Translational Research-Midwestern American Federation for Medical Research, CureGN, European League Against Rheumatism Congress and Portuguese Congress, KDIGO, MENTOR (Multicenter Randomized Controlled Trial of Rituximab), Office of Minority Health Impact for Lupus, Pharmalink, Ra Pharmaceuticals, Retrophin, and UpToDate. DJC declared having received research support from National Institutes of Health. DCC declared having re-

ceived consultancy fees from Alnylam, Calliditas, ChemoCentryx, Dimerix, Mallinckrodt, Novartis, and Rigel; and research support from Genentech and National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases. KLG declared having served on the chronic kidney disease advisory board of Reata. JJH declared having received consultancy fees from Aurinia, Dimerix, and Variant. MJM declared having received research support from German Ministry for Science and Education (BMBF) and German Research Foundation (DFG). DCW declared having received consultancy fees from Akebia, AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, and Vifor Fresenius; speaker honoraria from Amgen and Vifor Fresenius; and research support from AstraZeneca. WCW declared having received consultancy fees from Akebia, AMAG, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daichii-Sankyo, Relysa, and ZS Pharma; speaker honoraria from FibroGen; and research support from National Institutes of Health. JF declared having received consultancy fees from Amgen, Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Calliditas, Inositec, Novo Nordisk, Omeros, and Vifor; speaker honoraria from Amgen and Vifor; and travel support from Boehringer Ingelheim. All other authors declared no competing interests.

Благодарности

Спонсором конференции является KDIGO, и частично финансирование осуществлено за счет образовательных грантов следующих компаний: Achillion, Aurinia

Pharmaceuticals, Calliditas Therapeutics, ChemoCentryx, Chugai, Expedition Therapeutics, Gilead, Goldfinch Bio, Kyowa Kirin, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Novartis, Omeros, Sanofi Genzyme, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

Acknowledgments

The conference was sponsored by KDIGO and supported in part by unrestricted educational grants from Achillion, Aurinia

Pharmaceuticals, Calliditas Therapeutics, ChemoCentryx, Chugai, Expedition Therapeutics, Gilead, Goldfinch Bio, Kyowa Kirin, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Novartis, Omeros, Sanofi Genzyme, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274. doi: 10.1038/kisup.2012.12
2. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol* 1988; 8:85-89. doi: 10.1159/000167563
3. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B et al. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:332-345. doi: 10.2215/CJN.05000516
4. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616
5. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA et al. Differentiating pri-

- mary, genetic, and secondary FSGS in adults: a clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:759-774. doi: 10.1681/ASN.2017090958
6. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556-560. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91880-7
7. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2207-2216. doi: 10.1093/ndt/gfu355
8. Hayek SS, Sever S, Ko YA et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2015;373:1916-1925. doi: 10.1056/NEJMoa1506362
9. Clement LC, Avila-Casado C, Mace C et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011;17:117-122. doi: 10.1038/nm.2261
10. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2115-2121. doi: 10.2215/CJN.03800609
11. Shin JI, Kronbichler A. Rituximab for patients with nephrotic syndrome. *Lancet* 2015;385:225-226. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60050-2
12. Novelli R, Gagliardini E, Ruggiero B et al. Any value of podocyte B7-1 as a biomarker in human MCD and FSGS? *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F335-F341. doi: 10.1152/ajprenal.00510.2015
13. Shankland SJ, Smeets B, Pippin JW et al. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:158-173. doi: 10.1038/nrneph.2014.1
14. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-382. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.024
15. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:399-406. doi: 10.2215/CJN.06100612
16. Smeets B, Stucker F, Wetzels J et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol* 2014;184:3239-3248. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.007
17. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE. Genetic testing in nephrotic syndrome – challenges and opportunities. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:179-184. doi: 10.1038/nrneph.2012.286
18. Lovric S, Ashraf S, Tan W et al. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1802-1813. doi: 10.1093/ndt/gfv355
19. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1279-1289. doi: 10.1681/ASN.2014050489
20. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3055-3065. doi: 10.1681/ASN.2016101121
21. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:592-600. doi: 10.2215/CJN.06260614
22. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:149-159. doi: 10.1681/ASN.2012070646
23. Sinha A, Saha A, Kumar M et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2015;87:217-224. doi: 10.1038/ki.2014.240
24. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 2015;87:225-232. doi: 10.1038/ki.2014.260
25. Yadav M, Sinha A, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate day prednisone in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS): open-label randomized controlled trial (RCT). Abstract FP-S25-09. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1752
26. Iijima K, Sako M, Nozu K et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9
27. Kim AH, Chung JJ, Akilesh S et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement. *JCI Insight* 2017;2.pii:81836. doi: 10.1172/jci.insight.81836
28. Gellermann J, Weber L, Pape L et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1689-1697. doi: 10.1681/ASN.2012121200
29. Masse V, Al Jijakli A, Genet P et al. Screening and management of hepatitis B virus before the first rituximab infusion: We must do better! *Blood* 2014;124:2754. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/2754>. Accessed March 15, 2018. doi: 10.1182/blood.V124.21.2754.2754
30. Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus report on pathologic classification, diagnosis, and reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1278-1287. doi: 10.1681/ASN.2015060612
31. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4288-4294. doi: 10.1093/ndt/gfs288
32. Nasr SH, Galgano SJ, Markowitz GS et al. Immunofluorescence on pronase-digested paraffin sections: a valuable salvage technique for renal biopsies. *Kidney Int* 2006;70:2148-2151. doi: 10.1038/sj.ki.5001990
33. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2014;86:154-161. doi: 10.1038/ki.2013.548
34. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Mod Pathol* 2015;28:854-860. doi: 10.1038/modpathol.2015.1
35. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015;88:867-873. doi: 10.1038/ki.2015.195
36. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2852-2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
37. Andeen NK, Yang HY, Dai DF et al. DnaJ homolog subfamily B member 9 is a putative autoantigen in fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:231-239. doi: 10.1681/ASN.2017050566
38. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA et al. DnaJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:51-56. doi: 10.1681/ASN.2017030306
39. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079-1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
40. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
41. Servais A, Noel LH, Roumenina LT et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454-464. doi: 10.1038/ki.2012.63
42. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al. Cluster analysis identifies distinct pathogenetic patterns in C3 glomerulopathies/immune complex-mediated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:283-294. doi: 10.1681/ASN.2017030258
43. Zand L, Kattah A, Fervenza FC et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 2013;62:506-514. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.370

44. Avasare RS, Canetta PA, Bombardieri AS et al. Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:406-413. doi: 10.2215/CJN.09080817
45. Rabasco C, Caverio T, Roman E et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1153-1160. doi: 10.1038/ki.2015.227
46. Caliskan Y, Torun ES, Tiryaki TO et al. Immunosuppressive treatment in C3 glomerulopathy: is it really effective? *Am J Nephrol* 2017;46:96-107. doi: 10.1159/000479012
47. Chauvet S, Fremeaux-Bacchi V, Petitprez F et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129:1437-1447. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163
48. Vignon M, Cohen C, Faguer S et al. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. *Kidney Int* 2017;91:720-728. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.026
49. Bonaud A, Bender S, Touchard G et al. A mouse model recapitulating human monoclonal heavy chain deposition disease evidences the relevance of proteasome inhibitor therapy. *Blood* 2015;126:757-765. doi: 10.1182/blood-2015-03-630277
50. Bridoux F, Javaugue V, Bender S et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int* 2017;91:423-434. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.004
51. 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. doi: 10.1038/ki.2015.201
52. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87:698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
53. 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;94:199-205. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.020
54. Bhutani G, Nasr SH, Said SM et al. Hematologic characteristics of proliferative glomerulonephritides with nonorganized monoclonal immunoglobulin deposits. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 587-596. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.024
55. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
56. Comenzo RL, Reece D, Palladini G et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317-2325. doi: 10.1038/leu.2012.100
57. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541-4549. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614
58. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J* 2017;7:e571. doi: 10.1038/bcj.2017.49
59. 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;124:2325-2332. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010
60. Vignon M, Javaugue V, Alexander MP et al. Current anti-myeloma therapies in renal manifestations of monoclonal light chain-associated Fanconi syndrome: a retrospective series of 49 patients. *Leukemia* 2017;31:123-129. doi: 10.1038/leu.2016.195
61. Feraud JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013;122:3583-3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
62. Sawinski D, Lim MA, Cohen JB et al. Patient and kidney allograft survival in recipients with end-stage renal disease from amyloidosis. *Transplantation* 2018;102:300-309. doi: 10.1097/TP.0000000000001930
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline on the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis c in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2018;8:91-165. doi: 10.1016/j.kisu.2018.06.001
64. Levine JW, Gota C, Fessler BJ et al. Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2005;32:1164-1167
65. Landau DA, Saadoun D, Halfon P et al. Relapse of hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum* 2008;58:604-611. doi: 10.1002/art.23305
66. Ghosn M, Palmer MB, Najem CE et al. New-onset hepatitis C virus associated glomerulonephritis following sustained virologic response with direct-acting antiviral therapy. *Clin Nephrol* 2017;87:261-266. doi: 10.5414/CN109019
67. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T et al. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017;65:1770-1771. doi: 10.1002/hep.28981
68. Hogan J, Restivo M, Canetta PA et al. Rituximab treatment for Fibrillary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1925-1931. doi: 10.1093/ndt/gfu189
69. Javaugue V, Karras A, Glowacki F et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis* 2013;62:679-690. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.031
70. Kalbermatter SA, Marone C, Casartelli D et al. Outcome of Fibrillary glomerulonephritis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13578. doi: 10.4414/SMW.2012.13578
71. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:775-784. doi: 10.2215/CJN.08300910
72. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003;63:1450-1461. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00853.x
73. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d
74. Yu F, Wu LH, Tan Y et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010;77:820-829. doi: 10.1038/ki.2010.13
75. Wu LH, Yu F, Tan Y et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013; 83: 715-723. doi: 10.1038/ki.2012.409
76. Hu W, Chen Y, Wang S et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:585-592. doi: 10.2215/CJN.06720615
77. Yu F, Haas M, Glassock R et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:483-495. doi: 10.1038/nrneph.2017.85
78. Yu F, Tan Y, Liu G et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009;76:307-317. doi: 10.1038/ki.2009.136
79. Hsieh C, Chang A, Brandt D et al. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res* 2011;63:865-874. doi: 10.1002/acr.20441
80. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Uribe NO et al. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus* 2017;26:1042-1050. doi: 10.1177/0961203317692419
81. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA et al. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:149-154. doi: 10.1681/ASN.2011060558
82. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ et al. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1298-1306. doi: 10.1093/ndt/gfm775
83. 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;93:789-796. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.023
84. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
85. Rijnink EC, Teng YKO, Kraaij T et al. Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria in a cohort of patients with full house glomerular deposits. *Kidney Int* 2018;93:214-220. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.017
86. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
87. Munroe ME, James JA. Genetics of lupus nephritis: clinical implications. *Semin Nephrol* 2015;35:396-409. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.002
88. Caster DJ, Korte EA, Nanda SK et al. ABIN1 dysfunction as a genetic basis for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1743-1754. doi: 10.1681/ASN.2013020148
89. Bombardieri AS, Gharavi AG. Lupus nephritis: ancestry, genetic risk and health disparities. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:699-700. doi: 10.1038/nrneph.2013.210
90. Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P et al. Genetic factors in systemic lupus erythematosus: contribution to disease phenotype. *J Immunol Res* 2015;745647. doi: 10.1155/2015/745647
91. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:390-396. doi: 10.1002/art.38220
92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.76
93. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280-1286. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
94. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1338-1344. doi: 10.1093/ndt/gfv296
95. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A et al. The kidney biopsy in lupus nephritis: past, present, and future. *Semin Nephrol* 2015;35:465-477. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.08.008
96. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus* 2014;23:840-847. doi: 10.1177/0961203313518625
97. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E et al. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000018. doi: 10.1136/lupus-2014-000018
98. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305-1313. doi: 10.1002/art.39026
99. Tamiou F, D'Cruz D, Sangle S et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:526-531. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206897
100. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med* 2017;4:e000213. doi: 10.1136/lupus-2017-000213
101. Birmingham DJ, Shidham G, Perna A et al. Spot PC ratio estimates of 24-hour proteinuria are more unreliable in lupus nephritis than in other forms of chronic glomerular disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:475-476. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203790
102. Yang XW, Tan Y, Yu F et al. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3552-3559. doi: 10.1093/ndt/gfs179
103. Orbai AM, Truedsson L, Sturfelt G et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:42-49. doi: 10.1177/0961203314547791
104. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol* 2017;185:10-20. doi: 10.1016/j.clim.2016.08.001
105. Phatak S, Chaurasia S, Mishra SK et al. Urinary B cell activating factor (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL): potential biomarkers of active lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2017;187:376-382. doi: 10.1111/cei.12894
106. Xuejing Z, Jiazhen T, Jun L et al. Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:359647. doi: 10.1155/2012/359647
107. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:138-150. doi: 10.1007/s12016-010-8197-z
108. Parikh SV, Malvar A, Song H et al. Molecular imaging of the kidney in lupus nephritis to characterize response to treatment. *Transl Res* 2017;182:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2016.10.010
109. Parikh SV, Malvar A, Song H et al. Characterising the immune profile of the kidney biopsy at lupus nephritis flare differentiates early treatment responders from non-responders. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000112. doi: 10.1136/lupus-2015-000112
110. Banchereau R, Hong S, Cantarel B et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 2016;165:551-565. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008
111. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Burgos PI et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus* 2013;22:899-907. doi: 10.1177/0961203313496339
112. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pastor-Asurza CA et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2018;27:536-544. doi: 10.1177/0961203317728810
113. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473-1480. doi: 10.1002/art.21039
114. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM et al. Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine* 2016;95:e2891. doi: 10.1097/MD.0000000000002891
115. Joo YB, Won S, Choi CB et al. Lupus nephritis is associated with more corticosteroid-associated organ damage but less corticosteroid nonassociated organ damage. *Lupus* 2017;26:598-605. doi: 10.1177/0961203316671813
116. Sciascia S, Mompean E, Radin M et al. Rate of adverse effects of medium- to high-dose glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus: a systematic review of randomized control trials. *Clin Drug Investig* 2017;37:519-524. doi: 10.1007/s40261-017-0518-z
117. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment: clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmun Rev* 2015;14:1123-1130. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.01
118. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Crues and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16:826-832. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.017
119. Liu Z, Zhang H, Liu Z et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26. doi: 10.7326/M14-1030
120. Zhang H, Liu Z, Zhou M et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3671-3678. doi: 10.1681/ASN.2017030263
121. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al. Mycophenolate

- versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-1895. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
122. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-2089. doi: 10.1136/ard.2010.131995
123. Lenz O, Waheed AA, Baig A et al. Lupus nephritis: maintenance therapy for lupus nephritis: Do we now have a plan? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:162-171. doi: 10.2215/CJN.03640412
124. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1541-1548. doi: 10.1093/ndt/gfk073
125. Grootsholten C, Berden JH. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1465-1469. doi: 10.1093/ndt/gfl208
126. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME et al. Remission, relapse, and remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258-264. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00832.x
127. Mok CC, Ying KY, Tang S et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-2568. doi: 10.1002/art.20364
128. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
129. Duxbury B, Combes C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013;22:1489-1503. doi: 10.1177/0961203313509295
130. Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional improvements in clinical response from adjuvant biologic response modifiers in adults with moderate to severe systemic lupus erythematosus despite immunosuppressive agents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:1479-1506. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
131. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014;53:1570-1577. doi: 10.1093/rheumatology/ket46
132. Mok CC, Yap DY, Navarra SV et al. Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Int J Rheum Dis* 2013;16:625-636. doi: 10.1111/1756-185X.12212
133. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A et al. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study. *Medicine* 2017;96:e7429. doi: 10.1097/MD.0000000000007429
134. Song D, Wu LH, Wang FM et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R12. doi: 10.1186/ar414
135. Pattanashetti N, Anakutti H, Ramachandran R et al. Effect of thrombotic microangiopathy on clinical outcomes in Indian patients with lupus nephritis. *Kidney Int Rep* 2017;2:844-849. doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.008
136. Chen MH, Chen MH, Chen WS et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in North Taiwan. *Rheumatology* 2011;50:768-775. doi: 10.1093/rheumatology/keq31
137. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF et al. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2016;15:38-49. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.010
138. Sciascia S, Radin M, Yazdany J et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int* 2017;37:1249-1255. doi: 10.1007/s00296-017-3686-5
139. de Holanda MI, Porto LC, Wagner T et al. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3: a case report and systematic review. *Clin Rheumatol* 2017;36:2859-2867. doi: 10.1007/s10067-017-3823-2
140. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
141. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87:1061-1073. doi: 10.1038/ki.2014.423
142. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685-696. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.053
143. Bieniaime F, Legendre C, Terzi F et al. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:34-44. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.026
144. Canaud G, Bieniaime F, Tabarin F et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303-312. doi: 10.1056/NEJMoa1312890
145. Webster P, Wardle A, Bramham K et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus* 2014;23:1192-1196. doi: 10.1177/0961203314540353
146. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME et al. Kidney transplantation outcomes across GN subtypes in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:632-644. doi: 10.1681/ASN.2016020126
147. Yu TM, Chen YH, Lan JL et al. Renal outcome and evolution of disease activity in Chinese lupus patients after renal transplantation. *Lupus* 2008;17:687-694. doi: 10.1177/0961203308089439
148. Yu TM, Wen MC, Li CY et al. Impact of recurrent lupus nephritis on lupus kidney transplantation: a 20-year single center experience. *Clin Rheumatol* 2012;31:705-710. doi: 10.1007/s10067-011-1931-y
149. Naranjo-Escobar J, Manzi E, Posada JG et al. Kidney transplantation for end-stage renal disease in lupus nephritis, a very safe procedure: a single Latin American transplant center experience. *Lupus* 2017;26:1157-1165. doi: 10.1177/0961203317696591
150. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G et al. Recurrence of lupus nephritis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200-1207. doi: 10.1681/ASN.2009101093
151. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103-109. doi: 10.1056/NEJMoa013036
152. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012;64:375-383. doi: 10.1002/acr.21558
153. Hugel B, Silverman ED, Tyrrell PN et al. Presentation and outcome of paediatric membranous non-proliferative lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:113-121. doi: 10.1007/s00467-014-2908-2
154. Pereira M, Muscal E, Eldin K et al. Clinical presentation and outcomes of childhood-onset membranous lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017;32:2283-2291. doi: 10.1007/s00467-017-3743-z
155. Groot N, de Graeff N, Marks SD et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1965-1973. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
156. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1680-1691. doi: 10.2215/CJN.02500317
157. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013;123:1773-1783. doi: 10.1172/JCI65292
158. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3452-3462. doi: 10.1002/art.34562
159. Walsh M, Flossmann O, Berden A et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:542-548. doi: 10.1002/art.33361

160. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214-223. doi: 10.1056/NEJMoa1108735
161. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:289-298. doi: 10.1681/ASN.2008050497
162. Caster DJ, Powell DW, Miralda I et al. Re-examining neutrophil participation in GN. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2275-2289. doi: 10.1681/ASN.2016121271
163. Diaz-Crespo F, Villacorta J, Acevedo M et al. The predictive value of kidney biopsy in renal vasculitis: a multicenter cohort study. *Hum Pathol* 2016;52:119-127. doi: 10.1016/j.hum-path.2016.01.015
164. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology* 2012;51:100-109. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
165. Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1827-1832. doi: 10.1136/ard.2008.101279
166. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-380. doi: 10.1002/art.1780400222
167. Monach PA, Warner RL, Tomasson G et al. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1342-1350. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201981
168. Ishizaki J, Takemori A, Suemori K et al. Targeted proteomics reveals promising biomarkers of disease activity and organ involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:218. doi: 10.1186/s13075-017-1429-3
169. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C et al. Urinary soluble CD163 in active renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2906-2916. doi: 10.1681/ASN.2015050511
170. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756-2767. doi: 10.1681/ASN.2016111179
171. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
172. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1213277
173. Geetha D, Specks U, Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:976-985. doi: 10.1681/ASN.2014010046
174. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1166-1169. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208073
175. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2945-2952. doi: 10.1002/art.39812
176. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-220. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
177. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178-1182. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404
178. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662-1668. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211123
179. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. The "4 plus 2" rituximab protocol makes maintenance treatment unneeded in patients with refractory ANCA-associated vasculitis: a 10 years observation study. *Oncotarget* 2017;8:52072-52077. doi: 10.18632/oncotarget.18120
180. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156-2168. doi: 10.1002/art.24637
181. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1394-1400. doi: 10.2215/CJN.08821209
182. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64:3770-3778. doi: 10.1002/art.34584
183. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012;39:125-130. doi: 10.3899/jrheum.110143
184. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760-3769. doi: 10.1002/art.34583
185. Guillemin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
186. Roccatello D. How I treat" autoimmune diseases: state of the art on the management of rare rheumatic diseases and ANCA-associated systemic idiopathic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017;16:995-998. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.015
187. Wilkinson NM, Page J, Uribe AG et al. Establishment of a pilot pediatric registry for chronic vasculitis is both essential and feasible: a Childhood Arthritis and Rheumatology Alliance (CARRA) survey. *J Rheumatol* 2007;34:224-226
188. Cabral DA, Canter DL, Muscal E et al. Comparing presenting clinical features in 48 children with microscopic polyangiitis to 183 children who have granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an ARChiVe Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2514-2526. doi: 10.1002/art.39729
189. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. *Rheumatology* 2009;48:978-986. doi: 10.1093/rheumatology/kep148
190. James KE, Xiao R, Merkel PA et al. Clinical course and outcomes of childhood-onset granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 (suppl 103): 202-208

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ТАБЛИЦ

REFERENCES (FOR SUPPLEMENTARY TABLES)

1. Iijima K, Sako M, Nozu K et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9
2. Li X, Liu Z, Wang L et al. Tacrolimus Monotherapy after Intravenous Methylprednisolone in Adults with Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1286-1295. doi: 10.1681/ASN.2016030342

Перевод с английского М.С. Храбровой

Поступила в редакцию: 07.05.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 07.05.2020

Accepted for publication: 24.12.2020

© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.61(092) Каюков

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-120-121

ПРОФЕССОР ИВАН ГЛЕБОВИЧ КАЮКОВ

PROFESSOR IVAN GLEBOVICH KAYUKOV

С прискорбием сообщаем, что 19 ноября 2020 г. не стало **ИВАНА ГЛЕБОВИЧА КАЮКОВА**, доктора медицинских наук, профессора кафедры нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, заведующего лабораторией клинической физиологии почки НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Иван Глебович Каюков родился 30 ноября 1951 г. в г. Кисловодске. После окончания с отличием школы поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова (в настоящее время – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова – ПСПбГМУ), который окончил с красным дипломом. В течение двух последующих лет он обучался в клинической ординатуре на кафедре пропедевтики внутренних болезней. После завершения ординатуры был принят на должность ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней.

В 1989 г. он стал старшим научным сотрудником Проблемной научно-исследовательской лаборатории Научно-исследовательского центра I Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. Лаборатория выполняла исследования в наиболее популярной тогда в мире области – осморегулирующей функции почек при различных патологических состояниях. Благодаря этому стали более понятны механизмы развития нефротических отеков, были разработаны методы оценки скорости клубочковой фильтрации, экспериментальные модели различных стадий хронической болезни почек. Одним из результатов плодотворной деятельности лаборатории явилась защита Иваном Глебовичем диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Особенности нарушений водно-солевого гомеостаза у больных хроническим гломеруло-нефритом в доазотемический период».

Со дня основания НИИ нефрологии в 1996 г.



и по настоящее время он руководил лабораторией клинической физиологии почки. С 1997 г. – профессор курса нефрологии и диализа, а с 2005 г. – профессор кафедры нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ.

Проф. И.Г. Каюков был одним из «отцов-основателей» специализированного научно-практического журнала «Нефрология», который стал первым регулярным печатным изданием в России, где всесторонне освещаются вопросы нефрологии и смежных с ней дисциплин. Его работа в качестве заместителя главного редактора и члена редколлегии во многом способствовала становлению и росту популярности журнала.

И.Г. Каюков был одним из ведущих специалистов России в области клинической физиологии почки и водно-электролитного гомеостаза организма. В последнее время он сконцентрировался

на изучении тонких механизмов интерстициального фиброза, влияния диетотерапии на скорость прогрессирования хронической болезни почек, кардиоренальных взаимоотношений.

Проф. И.Г. Каюков, как ученый и клиницист, был востребован в России и за ее пределами, в особенности тогда, когда речь шла о больных с острым повреждением почек, редкими наследственными нефро- и тубулопатиями. Его вдумчивый, внимательный подход к больному и блестящие диагностические способности позволили спасти жизни не одной сотне петербуржцев и граждан других регионов нашей страны.

Иван Глебович разработал и внедрил в практику здравоохранения России ряд новых подходов к диагностике и лечению заболеваний почек. Особую известность в нашей стране и за рубежом приобрели его работы в области клинической физиологии и патофизиологии почек, функцио-

нального обследования почек, лечебного питания в нефрологии.

Иван Глебович был прекрасным, добрейшим человеком и преданным другом. Для кафедры нефрологии и диализа ФПО, НИИ нефрологии, редакции журнала «Нефрология», всех его многочисленных друзей и коллег – это невосполнимая утрата.

Коллектив кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней ПСПБГМУ им. акад. И.П.Павлова

Коллектив НИИ нефрологии ПСПБГМУ

им. акад. И.П. Павлова

Коллектив кафедры нефрологии и диализа

ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова

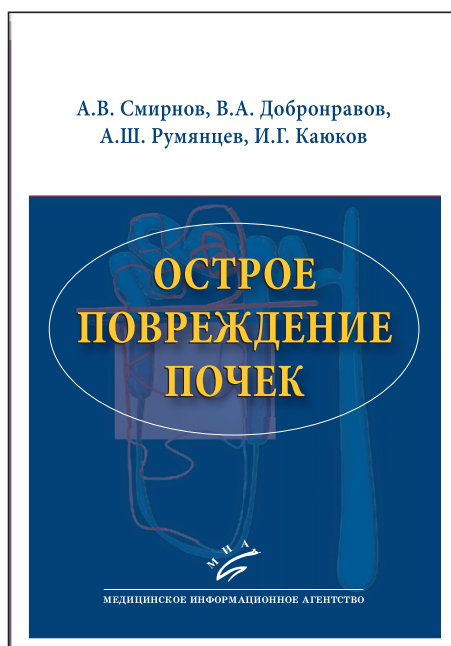
Редакция журнала «Нефрология»

Поступила в редакцию: 30.11.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 30.11.2020

Accepted for publication: 24.12.2020



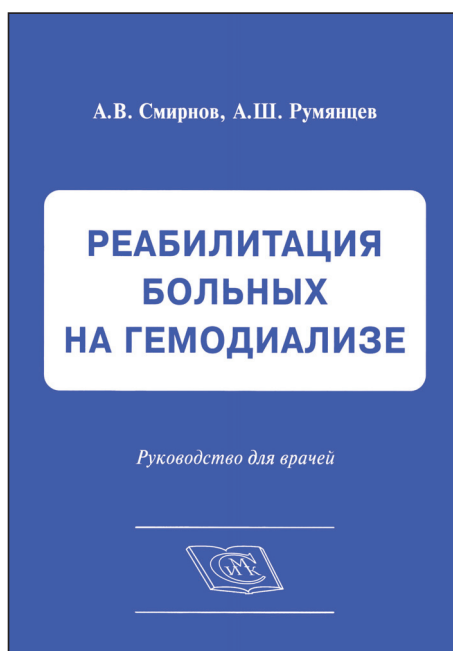
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3. Клиника и диагностика острого повреждения почек (А.В. Смирнов).....	80
3.1. Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2. Препредиктивная 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 препредиктивной 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. Семимологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3. Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4. Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
Литература.....	194
Глава 4. Клинические синдромы острого повреждения почек (А.В. Смирнов).....	207
4.1. Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1. Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2. Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3. Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4. Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5. Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6. Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7. Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2. Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1. Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2. Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3. Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1. Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2. Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3. Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4. Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например «Результаты и обсуждение»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публи-

кации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных

медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого

упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например: «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Выражение признательности. После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны

быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.» / «et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. На-

звания отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4-20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4-20. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9-21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9-21. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описа-

нии книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17

Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5-17 (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997; 8-89 (In Russ.)

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на

работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

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