

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2021
World Kidney Day 2021

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ COVID-19
Extrapulmonary lesions in COVID-19

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
Diabetic nephropathy

МЕХАНИЗМЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ
Mechanisms of nephroprotection

IGA-НЕФРОПАТИЯ
IGA nephropathy

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ
Cardiorenal syndrome

ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
Diagnosis of obesity on hemodialysis

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

2

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)

Executive Editor Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof. 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

Volume 25 • № 2 • 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)

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор И.Н. Бобкова

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; 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. Тотолан (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. Шутлов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Директор просветительской автономной некоммерческой организации
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор
(Санкт-Петербург, Россия)

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

1. «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 20.01.2021. Подписан в печать 12.02.2021.
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. Есяян

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

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgtmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по следующим каталогам:

1. «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

КАМЬЯР КАЛАНТАР-ЗАДЕ, ФИЛИП КАМ-ТАО ЛИ, ЭЛАМОЛ ТАНТИСАТТАМО, ЛАТХА КУМАРАСВАМИ, ВАСИЛИОС ЛИАКОПУЛОС, СИУ-ФАЙ ЛУИ, ИФЕОМА УЛАСИ, ШАРОН АНДРЕОЛИ, АЛЕССАНДРО БАЛДУЧЧИ, СОФИ ДЮПЮИ, ТЭСС ХАРРИС, АННА ГРАДСКИ, РИЧАРД НАЙТ, САДЖАЙ КУМАР, МЭГГИ НГ, ЭЛИС ПОЙДЕВИН, ГАМАЛЬ СААДИ, ЭЛИСОН ТОНГ

Расширение прав и возможностей пациентов и лиц, осуществляющих уход, – это путь к нормальной жизни с болезнью почек: здоровые почки всем и везде

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЛИТВИНОВ А.С., САВИН А.В., КУХТИНА А.А., СИТОВСКАЯ Д.А.
Патогенез внелегочного поражения органов при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 (аналитический обзор)

КУЗЬМИН О.Б., ЖЕЖА В.В., БЕЛЯНИН В.В.
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов для нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек

АЙТБАЕВ К.А., МУРКАМИЛОВ И.Т., ФОМИН В.В., МУРКАМИЛОВА Ж.А., ЮСУПОВ Ф.А.
Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии

СКОБЕЛЕВА К.В., ТЫРТОВА Л.В.
Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ЧУРКО А.А., ХРАБРОВА М.С., СМЕРНОВ А.В.
Поликлональные свободные легкие цепи при иммуноглобулин А-нефропатии: связь с клиническими и морфологическими параметрами и прогнозом

LEADING ARTICLE

9 KAMYAR KALANTAR-ZADEH, PHILIP KAM-TAO LI, EKAMOL TANTISATTAMO, LATHA KUMARASWAMI, VASSILIOS LIAKOPOULOS, SIU-FAI LUI, IFEOMA ULASI, SHARON ANDREOLI, ALESSANDRO BALDUCCI, SOPHIE DUPUIS, TESS HARRIS, ANNE HRADSKY, RICHARD KNIGHT, SAJAY KUMAR, MAGGIE NG, ALICE POIDEVIN, GAMAL SAADI, AND ALLISON TONG
Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere

REVIEWS AND LECTURES

18 LITVINOV A.S., SAVIN A.V., KUKHTINA A.A., SITOVSKAYA D.A.
Pathogenesis of extrapulmonary organ damage in SARS-CoV-2 coronavirus infection (analytical review)

27 KUZMIN O.B., ZHEZHA V.V., BELYANIN V.V.
Dihydropyridine calcium channel blockers for the renoprotective therapy of hypertensive patients with chronic kidney disease

35 AITBAEV K.A., MURKAMILOV I.T., FOMIN V.V., MURKAMILOVA Zh.A., YUSUPOV F.A.
The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy

43 SKOBELEVA K.V., TYRTOVA L.V.
The effect of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system on the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes (review)

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

52 CHURKO A.A., KHRABROVA M.S., SMIRNOV A.V.
Polyclonal free light chains in IgA-nephropathy: correlation with clinical and morphological parameters and prognostic significance

МАМБЕТОВА А.М., БИЖЕВА Д.В., МОКАЕВА М.К., НАГАЦУЕВА А.Л. Возможности оценки риска формирования кардиоренального синдрома у больных хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы	60	MAMBETOVA A.M., BIZHEVA D.V., MOKAYEVA M.K., NAGATSYEVA A.L. Possibilities of predicting the risk of cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease on the background of congenital malformations of the urinary system
ФИЛИНЮК П.Ю., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Диагностика ожирения у больных на гемодиализе: биоимпедансометрия и калиперометрия	66	FILINYUK P.Yu., RUMYANTSEV A.Sh. Obesity diagnostics in patients with hemodialysis: bioimpedansometry and caliperometry
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES
ПЕТРОСЯН Э.К., ГАВРИЛОВА В.А., КУШНИР Б.Л., ПОВИЛАЙТИТЕ П.Э. АНЦА-ассоциированный васкулит и IGG4-ассоциированная болезнь – одно или два заболевания?	73	PETROSYAN E.K., GAVRILOVA V.A., KUSHNIR B.L., POVILAITITE P.E. ANCA-associated vasculitis and IGG4-associated disease – the same or different diseases?
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
НЕВОРОТИН А.И., АВСИЕВИЧ И.В., СУХАНОВ И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 5	79	NEVOROTIN A.I., AWSIEWITSCH I.V., SUKHANOV I.M. Publication of a scientific article in for an english-language journal. Part 5
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	104	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Камьяр Калантар-Заде, Филип Кам-Тао Ли, Эламол Тантисаттамо, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Ифеома Уласи, Шарон Андреоли, Алессандро Балдуччи, Софи Дюпюи, Тэсс Харрис, Анна Градски, Ричард Найт, Саджай Кумар, Мэгги Нг, Элис Пойдевин, Гамаль Саади, Элисон Тонг, 2021
УДК 616.61-082.8] : 614.253.83

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-9-17

*Камьяр Калантар-Заде^{*1}, Филип Кам-Тао Ли^{*2}, Эламол Тантисаттамо³, Латха Кумарасвами⁴, Василиос Лиакопулос⁵, Сиу-Фай Луи⁶, Ифеома Уласи⁷, Шарон Андреоли⁸, Алессандро Балдуччи⁹, Софи Дюпюи¹⁰, Тэсс Харрис¹¹, Анна Градски¹⁰, Ричард Найт¹², Саджай Кумар⁴, Мэгги Нг¹³, Элис Пойдевин¹⁰, Гамаль Саади¹⁴, Элисон Тонг¹⁵ для Организационного комитета Всемирного дня почки[#]*

РАСШИРЕНИЕ ПРАВ И ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ И ЛИЦ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ УХОД, – ЭТО ПУТЬ К НОРМАЛЬНОЙ ЖИЗНИ С БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ЗДОРОВЫЕ ПОЧКИ ВСЕМ И ВЕЗДЕ

¹Международная федерация почечных фондов – Всемирный почечный альянс, Калифорнийский университет, отдел нефрологии, артериальной гипертензии и трансплантации почки, Ирвайн, Ориндж, Калифорния, США; ²Исследовательский центр им. Кэрл и Ричарда Ю, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, отдел медицины и терапии, Гонконг, Китай; ³Калифорнийский университет, отдел нефрологии, артериальной гипертензии и трансплантации почки, Ирвайн, Ориндж, Калифорния, США; ⁴Фонд Танкер, Ченнаи, Индия; ⁵Госпиталь Американской эллинской образовательной ассоциации, Университет им. Аристотеля в Салониках, отдел нефрологии и артериальной гипертензии, 1-я кафедра терапии и внутренних болезней, Салоники, Греция; ⁶Школа общественного здравоохранения и первичной медико-санитарной помощи «Жокей-клуб», Китайский университет Гонконга, отдел организации управления здравоохранением, Гонконг, Китай; ⁷Медицинский колледж, Университет Нигерии, отделение нефрологии, медицинский факультет, Итуку-Озалла, Энугу, Нигерия; ⁸Больница им. Джейма Уиткомба Райли для детей, Медицинская школа Университета Индианы, Индианополис, США; ⁹Итальянский почечный фонд, Рим, Италия; ¹⁰Головной офис инициативы «Всемирный день почки», Брюссель, Бельгия; ¹¹Благотворительная организация для пациентов с поликистозной болезнью почек, Лондон, Великобритания; ¹²Американская ассоциация пациентов с заболеваниями почек, Тампа, Флорида, США; ¹³Почечный фонд Гонконга, Гонконг, Китай; ¹⁴Каирский университет, отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Гиза, Египет; ¹⁵Сиднейский университет, Сиднейская школа общественного здравоохранения, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия; [#]Члены Организационного комитета Всемирного дня почки: Филип Кам-Тао Ли, Камьяр Калантар-Заде, Шарон Андреоли, Алессандро Балдуччи, Софи Дюпюи, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Гамаль Саади, Луиза Страни, Ифеома Уласи

РЕФЕРАТ

Жизнь с хронической болезнью почек (ХБП) сопряжена с трудностями как для самих пациентов, так и для лиц, осуществляющих за уход за ними. Расширение прав и возможностей пациентов и лиц, осуществляющих уход, в том числе членов семьи или друзей, помогающих оказывать помощь, позволит минимизировать тяжесть проявлений и последствия ХБП и, таким образом, обеспечит условия для полноценной жизни пациентов. Необходимо сфокусироваться на проблеме достойного существования и возвращения к обычной жизни пациентов с ХБП и акцентировать внимание на контроле за их состоянием. Объединенный организационный комитет Всемирного дня почки, стремясь повысить уровень образования и осведомленности о такой важной цели, как расширение прав и возможностей пациентов и их полноценной жизни, сделал девизом 2021 года лозунг «Нормальная жизнь с болезнью почек». Для оценки полноценности жизни лиц, страдающих заболеваниями почек, требуется разработка и внедрение в рутинную практику валидированных эффективных критериев, основанных на результатах опроса пациентов. Эти критерии могут быть использованы регуляторными органами в качестве критериев качества оказания медицинской помощи или для маркировки требований к лекарственным препаратам и медицинским устройствам. Финансирующие организации могли бы проводить целевые исследования, учитывающие приоритеты пациентов. Благодаря согласованным усилиям сообществ, оказывающих нефрологическую помощь, пациенты с заболеваниями почек и лица, осуществляющие уход, должны ощущать поддержку в стремлении к нормальной

*Авторы, ответственные за переписку:

Камьяр Калантар-Заде (Kamyar Kalantar-Zadeh) – MD, MPH, PhD, Медицинская школа г. Ирвайн, Калифорнийский университет, отдел нефрологии, артериальной гипертензии и трансплантации почки. Ориндж, Калифорния, США. Тел.: (714) 456-5142, факс: (714) 456-6034 Email: kkz@uci.edu

Филип Кам-Тао Ли (Philip Kam-Tao Li) – MD, FRCP, FACP, Исследовательский центр им. Кэрл и Ричарда Ю, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, отдел медицины и терапии. Email: philipli@cuhk.edu.hk

*Corresponding Authors:

Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD. Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation. University of California Irvine School of Medicine Orange, California, USA. Tel: (714) 456-5142, Fax: (714) 456-6034, Email: kkz@uci.edu

Philip Kam-Tao Li, MD FRCP FACP

Department of Medicine and Therapeutics Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, 30–32 NganShing Street, Shatin, New Territories, Hong Kong, China. Email: philipli@cuhk.edu.hk. ORCID: 0000-0001-9879-8388

жизни, в том числе в условиях пандемии. Необходимо еще раз подчеркнуть значение профилактики в общей оздоровительной программе для пациентов с заболеваниями почек. Наряду с эффективными программами вторичной и третичной профилактики, следует пропагандировать раннюю диагностику с длительным курсом мероприятий по улучшению состояния здоровья пациентов, несмотря на наличие заболевания почек. Глобальная инициатива «Всемирный день почки 2021» продолжает призывать население, специалистов и политиков к повышению осведомленности о важности профилактических мероприятий, применимых как в развитых, так и развивающихся странах.

Ключевые слова: расширение прав и возможностей пациентов, лица, осуществляющие уход; страны с доходом ниже среднего уровня, политика здравоохранения

*Kamyar Kalantar-Zadeh^{*1}, Philip Kam-Tao Li^{*2}, Ekamol Tantisattamo³, Latha Kumaraswami⁴, Vassilios Liakopoulos⁵, Siu-Fai Lui⁶, Ifeoma Ulasi⁷, Sharon Andreoli⁸, Alessandro Balducci⁹, Sophie Dupuis¹⁰, Tess Harris¹¹, Anne Hradsky¹⁰, Richard Knight¹², Sajay Kumar⁴, Maggie Ng¹³, Alice Poidevin¹⁰, Gamal Saadi¹⁴, and Allison Tong¹⁵, for the World Kidney Day Steering Committee[#]*

LIVING WELL WITH KIDNEY DISEASE BY PATIENT AND CARE-PARTNER EMPOWERMENT: KIDNEY HEALTH FOR EVERYONE EVERYWHERE

¹ The International Federation of Kidney Foundation – World Kidney Alliance (IFKF-WKA), Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine, Orange, California, USA; ²Department of Medicine and Therapeutics, Carol & Richard Yu PD Research Centre, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ³Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Department of Medicine, University of California Irvine School of Medicine, Orange, California, USA; ⁴Tanker Foundation, Chennai, India; ⁵Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; ⁶Hong Kong Kidney Foundation and the International Federation of Kidney Foundations – World Kidney Alliance, The Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; ⁷Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria; ⁸James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA; ⁹ Italian Kidney Foundation, Rome, Italy; ¹⁰World Kidney Day Office, Brussels, Belgium; ¹¹ Polycystic Kidney Disease Charity, London, UK; ¹² American Association of Kidney Patients, Tampa, Florida, USA; ¹³ Hong Kong Kidney Foundation, Hong Kong, China; ¹⁴ Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt; ¹⁵ Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; [#] Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Kamyar Kalantar-Zadeh, Sharon Andreoli, Alessandro Balducci, Sophie Dupuis, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Gamal Saadi, and Ifeoma Ulasi

ABSTRACT

Living with chronic kidney disease (CKD) is associated with hardships for patients and their care-partners. Empowering patients and their care-partners, including family members or friends involved in their care, may help minimize the burden and consequences of CKD related symptoms to enable life participation. There is a need to broaden the focus on living well with kidney disease and re-engagement in life, including an emphasis on patients being in control. The World Kidney Day (WKD) Joint Steering Committee has declared 2021 the year of “Living Well with Kidney Disease” in an effort to increase education and awareness on the important goal of patient empowerment and life participation. This calls for the development and implementation of validated patient-reported outcome measures to assess and address areas of life participation in routine care. It could be supported by regulatory agencies as a metric for quality care or to support labelling claims for medicines and devices. Funding agencies could establish targeted calls for research that address the priorities of patients. Patients with kidney disease and their care-partners should feel supported to live well through concerted efforts by kidney care communities including during pandemics. In the overall wellness program for kidney disease patients, the need for prevention should be reiterated. Early detection with a prolonged course of wellness despite kidney disease, after effective secondary and tertiary prevention programs, should be promoted. WKD 2021 continues to call for increased awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals, and policymakers, applicable to both developed and developing countries.

Keywords: patient empowerment, care-partner, low-middle-income countries, health policy

Для цитирования: Камьяр Калантар-Заде, Филип Кам-Тао Ли, Эламол Тантисаттамо, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Ифеома Уласи, Шарон Андреоли, Алессандро Балдуччи, Софи Дюпои, Тэсс Харрис, Анна Градски, Ричард Найт, Саджай Кумар, Мэгги Нг, Элис Пойдевин, Гамаль Саади, Элисон Тонг. Расширение прав и возможностей пациентов и лиц, осуществляющих уход, – это путь к нормальной жизни с болезнью почек: здоровые почки всем и везде. *Нефрология* 2021;25(2):9-17. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-9-17

For citation: Kamyar Kalantar-Zadeh, Philip Kam-Tao Li, Ekamol Tantisattamo, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Ifeoma Ulasi, Sharon Andreoli, Alessandro Balducci, Sophie Dupuis, Tess Harris, Anne Hradsky, Richard Knight, Sajay Kumar, Maggie Ng, Alice Poidevin, Gamal Saadi, and Allison Tong. Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25 (1):9-17. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-9-17

1. НОРМАЛЬНАЯ ЖИЗНЬ И ПРИОРИТЕТЫ ПАЦИЕНТОВ: В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ ПОЛНОЦЕННОЕ УЧАСТИЕ В ЖИЗНИ

Как сама ХБП с ее проявлениями, так и проводимое лечение, включая лекарственные препараты, диету, ограничение жидкости и заместительную почечную терапию, могут нарушить или ограничить повседневную жизнь, а также снизить качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей, и, следовательно, повлиять на удовлетворенность лечением и клинические исходы [1]. Тем не менее, в последние несколько десятилетий качество жизни пациентов с ХБП несколько улучшилось [1]. Растет понимание того, что для продвижения исследований, практики и политики необходимо выявлять и учитывать приоритеты, ценности и цели пациентов [1].

Этим важным вопросам были посвящены несколько международных и региональных проектов по охране здоровья почек, в том числе исследование «Стандартизированные исходы в нефрологии» (*Standardised Outcomes in Nephrology*, SONG), включавшее более 9000 пациентов, членов их семей и медицинских работников из более чем 70 стран [2, 3]. На всех этапах лечения (консервативная терапия ХБП, диализ и трансплантация) участвующие в проекте SONG дети и взрослые с ХБП неизменно уделяли большее внимание симптомам и влиянию на жизнь, тогда

как медицинские работники – таким параметрам, как смертность и частота госпитализаций [2, 3]. Исходы, приоритетные для пациентов, представлены на рис. 1.

Независимо от характера заболевания почек и вида терапии пациенты хотят иметь возможность жить нормально, сохранить свою роль и социальную функцию, защитить некое подобие привычной жизни и ощущение контроля за своим здоровьем и самочувствием.

Полноценное участие в жизни, определяемое как способность к значимой жизнедеятельности, включая работу, учебу, домашние обязанности, путешествия, занятия спортом, социальную активность, отдых, развлечения и многое другое, было признано критически важным показателем на всех этапах лечения ХБП [1, 2]. Приведенные в Текстовой вставке 1 цитаты из высказываний пациентов с заболеваниями почек демонстрируют, как полноценное участие в жизни дает им возможность нормально жить с ХБП [4].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «участие» означает «вовлеченность в жизненную ситуацию» [5]. Эта концепция более специфична, чем такое широкое понятие, как качество жизни. Полноценное участие в жизни ставит приоритеты и ценности пациентов с ХБП и их семей во главу угла при принятии решений. Организационный комитет Всемирного



Рисунок 1. Концептуальная модель «Нормальная жизнь с болезнью почек», основанная на учете интересов и расширении прав пациентов с акцентом на эффективную коррекцию клинических проявлений и полноценное участие в жизни.
Figure 1. Conceptual framework of “Living Well with Kidney Disease” based on patient centeredness and empowering patient with focus on effective symptom management and life participation.

Высказывания пациентов с ХБП о приоритетах нормальной жизни Quotations from patients with CKD related to priorities for living well

«Я не хочу думать о смерти от моей болезни. Я хочу иметь возможность нормально жить с моей болезнью» – взрослый пациент с ХБП

«Полноценное участие в жизни – это самое важное, без этого вы ничего не сможете сделать» – ребенок с ХБП

«Может быть нужно просто спрашивать пациентов, могут ли они участвовать в жизни так, как они бы этого хотели, и насколько хорошо у них это получается, потому что у разных людей это может быть по-разному» – реципиент почечного трансплантата

«Каждый из нас должен встретить смерть, и чего бы я хотел – так это иметь хорошее качество жизни прежде, чем смерть наступит» – реципиент почечного трансплантата

«На самом деле не имеет значения, какие у меня результаты анализов, согласно некоторым из них, я должен чувствовать себя намного хуже, чем чувствую себя на самом деле. Речь идет о том, как много, по моим ощущениям, я могу сделать, насколько полноценно я могу участвовать в жизни и чувствовать себя нормально» – пациент с ХБП

«Я все еще жив. Я встаю с постели и все еще жив и могу дышать. Пока я могу это делать, я буду продолжать это делать и радоваться этому, потому что жизнь коротка» – пациент с ХБП

«Я за участие в жизни, потому что, глядя со стороны, я вижу, что его болезнь почек мешает ему мыслить шире... Болезнь действительно много значит, но в то же время есть жизнь, и она должна идти» – член семьи

«Удивленные объяснениями специалистов о возможности путешествовать, о свободном времени и т.д., они, похоже, думают, что техника диализа все же намного важнее. А диализ – это метод лечения, который помогает нам жить полноценной жизнью, а не просто ждать смерти» – пациент, получающий диализ

«Я предпочитаю быть на земле, а не под ней. Так почему бы не наслаждаться жизнью, находясь на земле?» – Адам Мартин

«С годами я научилась меньше беспокоиться, лучше контролировать свои эмоции и не бояться смерти. Я держу свой мозг в тонусе. Я следую советам философа императора Марка Аврелия “радуясь картам, которые тебе сдала судьба, и играй ими, как своими собственными”. Нормально жить с ХБП означает как можно лучше прожить то время, которое мне отведено... Нормально жить с ХБП – это то же самое, что жить нормально» – Тесс Харрис

«Несмотря на то, что ХБП является причиной некоторых ограничений, я могу максимально расширить возможность жить нормальной жизнью. Я продолжала работать, находясь на гемодиализе. После трансплантации я могла жить: учиться, работать, путешествовать, выйти замуж, иметь детей и служить обществу» – Мэгги Нг

*При личном общении; имена авторов высказываний приведены с их разрешения.

*Personal communication; quotations are identified by name with permission.

дня почки призывает рассматривать полноценное участие в жизни как основное направление в оказании помощи пациентам с ХБП для достижения конечной цели – нормальной жизни с болезнью почек. Для оценки полноценности жизни пациентов требуются разработка и внедрение в рутинную практику валидированных эффективных критериев, основанных на результатах опроса пациентов. Эти критерии могут быть использованы регуляторными органами в качестве критериев качества оказания медицинской помощи или для маркировки требований к лекарственным препаратам и медицинским устройствам. Финансирующие организации могли бы проводить целевые исследования, учитывающие приоритеты пациентов, в том числе и полноценность жизни.

2. РАСШИРЕНИЕ ПРАВ И ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ, СОТРУДНИЧЕСТВО И СМЕНА ПАРАДИГМЫ В СТОРОНУ ПОДХОДА К ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ, ОСНОВАННОГО НА СИЛЬНЫХ СТОРОНАХ ЛИЧНОСТИ ПАЦИЕНТА

Необходимо расширить права и возможности пациентов с ХБП, членов их семей и лиц, осуществляющих уход, чтобы они могли достичь значимых и важных для них показателей состояния здоровья и жизненных целей. ВОЗ определяет расширение прав и возможностей пациентов как

«процесс, в ходе которого они получают больший контроль над принятием решений или действиями, влияющими на их здоровье» [6], что требует от пациентов понимания своей роли, наличия знаний, позволяющих взаимодействовать с врачами для совместного принятия решений, и получения навыков и поддержки для оказания самопомощи. Понимание причин изменения образа жизни, доступность практической помощи и поддержка семьи способствовали расширению прав и возможностей пациентов, получающих диализную терапию, в то время как ощущение ограничения полноценного участия в жизни подрывало их чувство полноправия [7].

Организационный комитет Всемирного дня почки выступает за укрепление сотрудничества с пациентами при разработке, внедрении и оценке организационных и практических мероприятий, которые обеспечат достойную жизнь пациентам с заболеваниями почек. Для поддержки этого необходимо последовательное, доступное и осмысленное информационное взаимодействие. В настоящее время широко пропагандируется активное вовлечение пациентов и членов их семей на всех этапах проведения исследований, от установления приоритетов и планирования до распространения и внедрения полученных результатов [8].

Кроме того, для стимулирования инновационной деятельности проводились мероприятия по привлечению пациентов к разработке лекарственных препаратов и медицинских устройств, такие, например, как проект «Инициатива здоровья почек» (*Kidney Health Initiative*) [9].

Мы настоятельно призываем уделять больше внимания подходу, основанному на сильных сторонах личности пациента (таблица), который включает стратегии по обеспечению психологической устойчивости пациентов, использованию социальных связей, повышению осведомленности и уровня образования пациентов, облегчению доступа к поддержке и достижению уверенности и контроля при оказании самопомощи.

Подход, основанный на сильных сторонах личности пациента, отличается от медицинской модели, в которой при хроническом заболевании акцент традиционно сделан на данных лабораторных методов обследования, проблемах и неблагоприятных исходах [10]. Подход, основанный на сильных сторонах личности пациента, подразумевает, что каждый пациент имеет сильные стороны и обладает способностями, необходимыми для преодоления возникающих проблем и трудностей, и требует сотрудничества и поощрения надежд, стремлений, интересов и ценностей пациентов.

Необходимо приложить усилия для того, чтобы выявить устойчивые предубеждения, дискриминацию и неравенство в системе здравоохранения с тем, чтобы все пациенты имели возможность выразить свое мнение.

3. РОЛЬ ЛИЦ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ УХОД

Лица, осуществляющие уход, часто являются неформальными опекунами и одновременно членами семьи пациента [11]. Они могут выполнять ряд обязанностей, в том числе координируют помощь (включая транспортировку пациента на прием к врачу), контролируют назначенное лечение, в том числе прием лекарственных препаратов, помогают при проведении домашнего диализа и обеспечивают организацию необходимой диеты. Лица, осуществляющие уход за пациентами с ХБП, жалуются на депрессию, усталость, изоляцию и эмоциональное выгорание. Принимая во внимание усложнение методов коммуникации и лечения (в том числе расширение телемедицины в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции 2019) и поставленную цель (достижение более высокой продолжительности жизни пациентов с ХБП), в лечении ХБП все больше возрастает роль лиц, осуществляющих уход [12]. Вместе с тем, уход за утратившим трудоспособность чле-

Таблица / Table

Предлагаемые стратегии обеспечения «нормальной жизни с ХБП» с использованием подхода, основанного на сильных сторонах личности пациента

Suggested strategies for "living well with CKD" using a strengths-based approach

Подход, основанный на сильных сторонах	Предлагаемая стратегия
Повышение психологической устойчивости	• Определить стратегии и выделить ресурсы для управления стрессом и обеспечения функционирования при столкновении с проблемами, лишениями и травмами (например начало диализной терапии)
Использование социальных связей	• Содействовать установлению контактов с другими пациентами, которые смогут научить, как преодолеть трудности и оказать поддержку • Обеспечить поддержку членов семьи/лиц, осуществляющих уход
Повышение осведомленности и уровня знаний	• Обеспечить обучение (включая практические рекомендации) по диете и модификации образа жизни • Понимать, выявлять и устранять потенциальные последствия ХБП (например когнитивные нарушения) • Поощрять пациентов задавать вопросы • Поощрять использование знаний для повышения уверенности в себе и подготовки к решению предстоящих проблем
Облегчение доступа к поддержке	• Направлять к смежным специалистам (таким как диетологи, социальные работники, специалисты в области психического здоровья, физиотерапевты) • Обеспечить поддержку, позволяющую пациенту участвовать в важных аспектах жизнедеятельности, например в продолжении работы
Достижение уверенности и контроля при оказании самопомощи	• Содействовать информированному и совместному принятию решений (в том числе о диализной терапии, трансплантации почки, консервативном лечении и недиализной терапии) • Научить пациентов «настраиваться на одну волну» с тем, что им подходит, и высказывать любые опасения, а также работать вместе над созданием более совершенных стратегий лечения, которые позволят пациентам чувствовать себя лучше • Предложить стратегии по профилактике и лечению осложнений (например инфекций) • Поддерживать доверительное общение, касающееся целей, опасений и приоритетов

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек (без проведения заместительной почечной терапии).

Abbreviations. CKD: chronic kidney disease (not receiving kidney replacement therapy).

ном семьи с прогрессирующей ХБП может стать тяжелым бременем для тех, кто его осуществляет, и повлиять на отношения в семье. Нередко из-за ухода за пациентом с ХБП у лиц, осуществляющих его, страдают карьера, работа и досуг, что приводит к перегрузке и эмоциональному выгоранию. Следовательно, вышеупомянутые принципы полноценности жизни должны применяться в равной степени к лицам, осуществляющим уход, а также ко всем членам семьи и друзьям, принимающим участие в организации ухода за пациентом с ХБП.

4. ЖИЗНЬ С БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В СТРАНАХ С НИЗКИМ ДОХОДОМ

В странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, в том числе регионах Африки к югу от Сахары, Юго-Восточной Азии и Латинской Америки, возможности оказывать самопомощь и справляться с хроническими заболеваниями различаются, но часто могут зависеть от ряда факторов – внутренних, таких как духовность, система верований и религиозность, и внешних, включая адекватное представление о болезни, бедность, систему поддержки семьи, твердость характера и модель социальных отношений. Решающую роль играет система поддержки, включающая поставщиков медицинских услуг и лиц, осуществляющих уход, поскольку большинство пациентов полагаются на них при принятии решений и вынужденном изменении отношения к состоянию здоровья [13]. В странах с низким доходом, в которых часто наблюдается низкая обеспеченность врачами и в еще большей степени специалистами, оказывающими помощь пациентам с заболеваниями почек (особенно в сельской местности), требуется поэтапный подход с привлечением заинтересованных сторон на местном и национальном уровне. Как неправительственные организации, так и государственные учреждения могут принимать участие в: 1) распространении обучения пациентов с заболеваниями почек в сельских районах; 2) адаптации технологий телемедицины (если возможно) для обучения пациентов и специальной подготовки местных поставщиков услуг по оказанию помощи пациентам с заболеваниями почек и 3) внедрении эффективных стратегий привлечения поставщиков по оказанию помощи пациентам с заболеваниями почек в сельские районы, включая такие меры, как адаптация планов служебного роста и создание соревновательной системы поощрения.

В странах с ограниченными ресурсами многие

пациенты обращаются за помощью на поздних стадиях заболевания и нуждаются в экстренном диализе [14]. Очень мало кому из них выпадает счастливая возможность трансплантации почки и возвращения к нормальной жизни (даже ценой оплаты дорогостоящих иммунодепрессантов в некоторых странах). В странах с низким доходом для некоторых пациентов и лиц, осуществляющих уход, духовность и религиозность могут служить источником надежды во время болезни, придавая им силы в ожидании восстановления здоровья и духовного благополучия. Довольно часто информирование о наличии заболевания почек является шокирующим как для пациента (и лица, осуществляющего уход), так и для медицинского работника. Большинство пациентов приходят на прием к нефрологу, испытывая тревогу и чувство страха. Поэтому приятно видеть как тревога и страх рассеиваются после того, как пациент убеждается, что поставленный ему диагноз (например, простая киста почки, инфекция мочевых путей, неосложненная мочекаменная болезнь, единственная почка и т.п.) не требует крайних мер, таких как заместительная почечная терапия. Пациенты с морфологически подтвержденным гломеруло-нефритом, которые получили соответствующую терапию и достигли ремиссии, испытывают облегчение и огромную благодарность. Пациенты, перенесшие ОПП или эпизод «ОПП на ХБП», радуются прекращению диализной терапии после восстановления функции почек.

Многие пациенты с остаточной функцией почек ценят возможность поддержания относительно стабильного состояния с помощью консервативных мероприятий, не прибегая к диализу. Они испытывают прилив сил после быстрой коррекции анемии с помощью препаратов, стимулирующих эритропоэз, и счастливы, когда на фоне терапии разрешаются периферические отеки. Пациенты, которые находятся на лечении хроническим гемодиализом и имеют печальный опыт экстренной катетеризации бедренной артерии, понимают значение качественного временного или постоянного сосудистого доступа. В странах с ограниченными ресурсами многие пациенты обращаются за помощью на поздних стадиях заболевания и нуждаются в экстренном диализе, такие пациенты благодарны уже за выход из уремической комы или избавление от судорог после начала диализа.

5. ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2021

Тема Всемирного дня почки 2021 «Нормальная жизнь с болезнью почек» выбрана намеренно,

чтобы еще больше сфокусировать внимание на планах и действиях по достижению благополучия пациентов. Инициатива «Здоровые почки всем и везде» с акцентом на благополучие пациентов должна быть первоочередной организационной задачей, которая может быть успешно решена, если организаторы здравоохранения, нефрологи и другие медицинские работники, пациенты и лица, осуществляющие уход, поместят это в контекст комплексной всесторонней помощи. Необходимое требование – вовлеченность пациента. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. опубликовала важный документ о расширении прав и возможностей пациентов: «Вовлечение пациентов все чаще признается неотъемлемой частью оказания медицинской помощи и важнейшим компонентом безопасных услуг, ориентированных на пациентов. Заинтересованные пациенты способны принимать более обоснованные решения о вариантах оказываемой им помощи. Кроме того, при учете интересов пациентов эффективность использования ресурсов может быть выше, что имеет решающее значение для устойчивости систем здравоохранения во всем мире. Вовлечение пациентов может также способствовать взаимной ответственности и взаимопониманию между ними и медицинскими работниками. Информированные пациенты с большей вероятностью будут чувствовать себя уверенно, сообщая как о положительном, так и о негативном опыте, а также следовать согласованному плану лечения. Это не только улучшает результаты лечения, но и способствует обучению и самосовершенствованию при одновременном снижении числа нежелательных явлений». Это хорошо иллюстрирует цитата из фильма, присланного пациентами и показанного на специальной сессии Всемирного конгресса нефрологов в 2020 г. (*World Congress of Nephrology 2020, WCN 2020; ISN Community Film Event 2020*): «Скажи мне – я забуду. Покажи мне – я запомню. Включи меня в работу – я пойму». На Всемирном форуме международного Общества нефрологов по стратегии при заболеваниях почек 2019 (*ISN Global Kidney Policy Forum 2019*) от имени пациентов выступил Ники Скоулз-Робертсон (*Nicki Scholes-Robertson*) из Новой Зеландии: «В Новой Зеландии для преодоления неравенства в поддержании здоровья почек, особенно в общинах маори и других социально неблагополучных популяциях, проводится информирование и осуществляется уход за пациентами с ХБП с учетом особенностей культуры и восприимчивости пациентов».

Всемирный день почки 2021 призывает организаторов здравоохранения к наращиванию и концентрации ресурсов, выделяемых на программы (как медикаментозные, так и немедикаментозные) по улучшению благополучия пациентов. Например, и это только малая часть списка, к выделению средств на препараты, стимулирующие эритропоэз, для лечения анемии или для лечения кожного зуда [15, 16]. Показано, что домашний диализ увеличивает независимость и мобильность пациентов, качество и полноценность жизни, являясь при этом экономически эффективным. Продвижение программ домашнего диализа должно быть «увязано» с соответствующими программами «ассистированного диализа», чтобы снизить усталость и эмоциональное выгорание пациентов и лиц, осуществляющих уход. Кроме того, для лечения депрессии, тревожности и бессонницы следует рекомендовать программы самоконтроля, когнитивно-поведенческую терапию и групповую психотерапию, прежде чем прибегать к медикаментозной терапии [17]. Принцип равенства гласит, что разные люди с разными проблемами нуждаются в разных подходах и ресурсах для достижения равных результатов лечения. Нефрологические сообщества должны проводить активную кампанию по разработке адаптированных рекомендаций по оказанию помощи в уязвимых и социально незащищенных популяциях. Привлечение специалистов первичного звена и врачей общей практики, особенно в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, было бы полезно для повышения доступности и обеспечения приемлемой стоимости услуг по лечению проявлений ХБП и улучшению самочувствия пациентов, осуществляемых в государственном секторе. Следует еще раз подчеркнуть необходимость профилактики в общей программе оздоровления пациентов с заболеваниями почек. Необходимо пропагандировать раннее выявление, а также длительный курс оздоровления после эффективной программы вторичной профилактики [18]. С целью профилактики ХБП рекомендуются изменение образа жизни и модификация диеты, например переход на диету с низким содержанием белка (причем белок должен быть преимущественно растительного происхождения), а также проведение эффективной медикаментозной терапии, включая назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) [19]. Всемирный день почки 2021 призывает к повышению осведомленности населения, специалистов и организаторов здравоохранения о значении

профилактических мероприятий, применимых как в развитых, так и развивающихся странах [18].

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективные стратегии расширения прав и возможностей пациентов и лиц, осуществляющих уход, направлены на достижение основной цели – минимизировать тяжесть проявлений и последствий ХБП и, таким образом, повысить удовлетворенность пациентов, качество жизни, связанное со здоровьем, и полноценное участие в жизни. Тема Всемирного дня почки 2021 «Нормальная жизнь с болезнью почек» выбрана намеренно, чтобы еще больше сфокусировать внимание на планах и действиях по достижению благополучия пациентов. Несмотря на пандемию COVID-19, которая отодвинула на второй план многие мероприятия в 2020 г. (и в 2021 г. тоже), Организационный комитет Всемирного дня почки сделал девизом 2021 года лозунг «Нормальная жизнь с болезнью почек», чтобы повысить уровень образования и осведомленность для достижения важной цели – эффективного лечения и расширения прав и возможностей пациентов с ХБП. Инициатива «Всемирный день почки» постоянно подчеркивает важность эффективных мер по профилактике развития и прогрессирования заболеваний почек [18], поэтому пациенты с уже существующим заболеванием почек и лица, осуществляющие уход за ними, должны ощущать поддержку в стремлении к достойной жизни благодаря согласованным усилиям сообществ, оказывающих нефрологическую помощь, и других заинтересованных сторон во всем мире даже в период потрясшей мир пандемии COVID-19, на борьбу с которой были потрачены огромные ресурсы [20]. Полноценная жизнь с заболеванием почек – это общая и бескомпромиссная цель всех почечных фондов, пациентских групп и профессиональных сообществ, которой неизменно привержены Международное общество нефрологов (*International Society of Nephrology*) и Международная федерация почечных фондов Всемирный почечный альянс (*International Federation of Kidney Foundation World Kidney Alliance*).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Tong A, Manns B, Wang AYM, et al. Implementing core outcomes in kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology (SONG) implementation workshop. *Kidney Int* 2018;94(6):1053-1068. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.018. PubMed PMID: 30360959; PMCID: PMC6620755. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30360959>

2. Carter SA, Gutman T, Logeman C et al. Identifying Outcomes Important to Patients with Glomerular Disease and Their Caregivers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(5):673-684. doi: 10.2215/CJN.13101019. PubMed PMID: 32354728; PMCID: PMC7269216. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354728>

3. Hanson CS, Craig JC, Logeman C et al. Establishing core outcome domains in pediatric kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Children and Adolescents (SONG-KIDS) consensus workshops. *Kidney Int* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.054. PubMed PMID: 32628942. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32628942>

4. Gonzalez AM, Gutman T, Lopez-Vargas P et al. Patient and caregiver priorities for outcomes in CKD: a multinational nominal group technique study. *Am J Kid Dis* 2020. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.022. Online ahead of print. doi. PubMed PMID

5. WHO. Towards a common language for functioning, disability and health. 2002;WHO/EIP/GPE/CAS/01.3

6. WHO. Health Promotion Glossary. 1998;WHO/HPR/HEP/98.1

7. Baumgart A, Manera KE, Johnson DWP et al. Meaning of empowerment in peritoneal dialysis: focus groups with patients and caregivers. *Nephrol Dial Transplant* 2020. doi: 10.1093/ndt/gfaa127. PubMed PMID: 32712672. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32712672>

8. PCORI. The Value of Engagement (Available at <https://www.pcori.org/about-us/our-programs/engagement/public-and-patient-engagement/value-engagement>, accessed 1st September 2020). 2018

9. Bonventre JV, Hurst FP, West M et al. Technology Roadmap for Innovative Approaches to Kidney Replacement Therapies: A Catalyst for Change. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(10):1539-1547. doi: 10.2215/CJN.02570319. PubMed PMID: 31562182; PMCID: PMC6777588. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562182>

10. Ibrahim N, Michail M, d Callaghan P. The strengths based approach as a service delivery model for severe mental illness: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Psychiatry* 2014;14:243. doi: 10.1186/s12888-014-0243-6. PubMed PMID: 25189400; PMCID: PMC4154523. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25189400>

11. Parham R, Jacyna N, Hothi D et al. Development of a measure of caregiver burden in paediatric chronic kidney disease: The Paediatric Renal Caregiver Burden Scale. *Journal of health psychology* 2014. doi: 10.1177/1359105314524971. PubMed PMID: 24648321. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24648321>

12. Subramanian L, Kirk R, Cuttitta T et al. A Qualitative Study of Patient, Care Partner, and Clinician Perceptions and Priorities in the United States and the United Kingdom. *Kidney Med* 2019;1(6):354-365. doi: 10.1016/j.xkme.2019.07.014. PubMed PMID: 32734216; PMCID: PMC7380395. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32734216>

13. Angwenyi V, Aantjes C, Kajumi M et al. Patients experiences of self-management and strategies for dealing with chronic conditions in rural Malawi. *PLoS One* 2018;13(7):e0199977. doi: 10.1371/journal.pone.0199977. PubMed PMID: 29965990; PMCID: PMC6028088. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29965990>

14. Ulasi II and Ijoma CK. The enormity of chronic kidney disease in Nigeria: the situation in a teaching hospital in South-East Nigeria. *J Trop Med* 2010;2010:501957. doi: 10.1155/2010/501957. PubMed PMID: 20613945; PMCID: PMC2896838. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613945>

15. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ* 2019;22(6):593-604. doi: 10.1080/13696998.2019.1588738. PubMed PMID: 30813807. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30813807>

16. Sukul N, Speyer E, Tu C et al. Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(5):673-681. doi: 10.2215/CJN.09600818. PubMed PMID: 30975656; PMCID: PMC6500934. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30975656>

17. Gregg LP and Hedayati SS. Pharmacologic and psychological interventions for depression treatment in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(5):457-464. doi: 10.1097/MNH.0000000000000629. PubMed PMID: 32701597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32701597>

18. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF et al. Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int* 2020;97(2):226-232. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.002. PubMed PMID: 31980067. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31980067>

19. Kalantar-Zadeh K and Li PK. Strategies to prevent kidney disease and its progression. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(3):129-130. doi: 10.1038/s41581-020-0253-1. PubMed PMID: 32005966. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32005966>

20. Kalantar-Zadeh K, Wightman A and Liao S. Ensuring Choice for People with Kidney Failure – Dialysis, Supportive Care, and Hope. *N Engl J Med* 2020;383(2):99-101. doi: 10.1056/NEJMp2001794. PubMed PMID: 32640129. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32640129>

Conflict of Interest

K.K.-Z. reports honoraria from Abbott, Abbvie, ACI Clinical, Akebia, Alexion, Amgen, Ardelyx, Astra-Zeneca, Aveo, BBraun, Cara Therapeutics, Chugai, Cytokinetics, Daiichi, DaVita, Fresenius, Genentech, Haymarket Media, Hospira, Kabi, Keryx, Kissei, Novartis, Pfizer, Regulus, Relypsa, Resverlogix, Dr Schaer, Sandoz, Sanofi, Shire, Vifor, UpToDate, and ZS-Pharma. P.K.T.L. reports personal fees from Fibrogen and Astra-Zeneca. G.S. reports personal fees from Multicare, Novartis, Sandoz, and Astra-

Zeneca. V.L. reports nonfinancial support from Genesis Pharma.

Раскрытие конфликта интересов

K.K.-Z. сообщает о получении гонораров от Abbott, Abbvie, ACI Clinical, Akebia, Alexion, Amgen, Ardelyx, Astra-Zeneca, Aveo, BBraun, Cara Therapeutics, Chugai, Cytokinetics, Daiichi, DaVita, Fresenius, Genentech, Haymarket Media, Hospira, Kabi, Keryx, Kissei, Novartis, Pfizer, Regulus, Relypsa, Resverlogix, Dr Schaer, Sandoz, Sanofi, Shire, Vifor, UpToDate, и ZS-Pharma. P.K.T.L. сообщает о получении вознаграждений от Fibrogen и Astra-Zeneca. G.S. сообщает о получении вознаграждений от Multicare, Novartis, Sandoz, и Astra-Zeneca. V.L. сообщает о не-финансовой поддержке от Genesis Pharma.

Перевод с английского Е.С. Камышовой и И.Н. Бобковой под редакцией Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен организационным комитетом Всемирного Дня Почек.

Поступила в редакцию: 18.01.2021

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 18.01.2021

Accepted for publication: 25.01.2021

© А.С. Литвинов, А.В. Савин, А.А. Кухтина, Д.А. Ситовская, 2021
УДК 578.834.1-06-092

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-18-26

А.С. Литвинов^{1,2}, А.В. Савин^{3,4}, А.А. Кухтина⁵, Д.А. Ситовская^{6,7,8}*

ПАТОГЕНЕЗ ВНЕЛЕГОЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2 (аналитический обзор)

¹Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Агидель»», г. Уфа, Россия; ²Партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», г. Лондон, Великобритания; ³Общество с ограниченной ответственностью «ЮгЭкоСервис», г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁴Ограниченное партнерство «Медицинская клиника «Гармония»», г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; ⁶Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова), Санкт-Петербург, Россия; ⁷Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия; ⁸Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

За последние два десятилетия коронавирусная инфекция вызвала две масштабные пандемии: атипичную пневмонию (SARS) в 2002 г. и острый респираторный синдром (MERS) на Ближнем Востоке в 2012 г. В декабре 2019 года новый коронавирус (KB) SARS-CoV-2 вызвал вспышку пневмонии в г. Ухань, Китай. Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтвердили риск данного заболевания для общественного здоровья всей планеты. SARS-CoV-2 был выделен из эпителиальных клеток дыхательных путей человека. Было обнаружено, что генотип KB SARS-CoV-2 ближе к bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, а спайковый гликопротеин (СБ) вируса, определяющий возможность связывания с клеточным рецептором, подобен коронавирусу SARS-CoV, ответственному за вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS) в 2002 г.]. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является эндогенным спайковым белком (спайковый гликопротеин с S-доменом) SARS-CoV-2, который в составе комплекса АПФ2+SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2, находящимся на мембране клетки-мишени. В статье рассматриваются механизмы заражения SARS-CoV-2, межклеточные взаимодействия и пути передачи инфекции. Подробно освещены вопросы эпидемиологии COVID-19 и перспективы вовлечения других органов и систем, кроме дыхательной, в поддержание вирусной нагрузки. Выявлены проблемы иммунной защиты организма человека при инфицировании SARS-CoV-2. Проведены клинические параллели с вирусами-предшественниками, а именно SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Выделены факторы риска инфицированности SARS-CoV-2, позволяющие прогнозировать характер течения и вероятные исходы COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, ангиотензин-превращающий фермент 2, ангиотензин 1-7, трансмембранная протеаза, серин 2, клетка-мишень, альвеолоцит 2-го типа

A.S. Litvinov^{1,2}, A.V. Savin^{3,4}, A.A. Kukhtina⁵, D.A. Sitovskaya^{6,7,8}*

PATHOGENESIS OF EXTRAPULMONARY ORGAN DAMAGE IN SARS-COV-2 CORONAVIRUS INFECTION (analytical review)

¹Limited liability Company "Agidel Medical center", Ufa, Russia; ²Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom; ³YugEkoService Limited liability Company, Rostov-on-Don, Russia; ⁴Limited Partnership "Harmony Medical Clinic", Rostov-on-Don, Russia; ⁵Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia; ⁶Russian Research Neurosurgical Institute professor A.L. Polenov (a branch of the National Medical Research Center named V.A. Almazov), St. Petersburg, Russia; ⁷City Mariinsky Hospital, St. Petersburg, Russia; ⁸St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Over the past two decades, coronavirus infection has caused two major pandemics: SARS in 2002 and acute respiratory syndrome (MERS) in the Middle East in 2012. In December 2019, the novel coronavirus (CV) SARS-CoV-2 caused an outbreak of pneumonia in Wuhan, China. Experts from the World Health Organization (WHO) have confirmed the risk of this disease for the public health of the entire planet. SARS-CoV-2 was isolated from epithelial cells of the human respiratory tract. It was found that the genotype KB SARS-CoV-2 is closer to bat-SL-CoVZC45 and bat-SL-CoVZXC21, and the spike glycoprotein (SB) of the virus, which determines the ability to bind to the cellular receptor, is similar to the SARS-CoV coronavirus, which is responsible for the outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS / SARS) in 2002]. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is

Контактная информация:

*Литвинов А.С. Россия, 450000, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 48/2. Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Агидель»». Тел.: +7(347)246-38-16; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Corresponding author:

*A.S. Litvinov. Limited liability Company "Agidel Medical center". 48/2 K.Marksa st., 450000, Russia. Phone: +7(347)246-38-16; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

an endogenous spike protein (spike glycoprotein with the S-domain) SARS-CoV-2, which, as part of the ACE2 + SARS-CoV-2 complex, binds to the ACE2 receptor located on the target cell membrane. The article discusses the mechanisms of infection with SARS-CoV-2, cell-cell interactions, and transmission routes. The issues of the epidemiology of COVID-19 and the prospects for the involvement of organs and systems other than the respiratory one in maintaining the viral load are covered in detail. The problems of the immune defense of the human body during infection with SARS-CoV-2 have been identified. Clinical parallels with progenitor viruses, namely SARS-CoV-1 and MERS-CoV, have been drawn. Highlighted risk factors for SARS-CoV-2 infection, which make it possible to predict the nature of the course and probable outcomes of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin 1-7, transmembrane protease, serine 2, target cell, type 2 alveolocyte

Для цитирования: Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А., Ситовская Д.А. Патогенез внелегочного поражения органов при инфицировании коронавирусом SARS-COV-2 (аналитический обзор). *Нефрология* 2021;25(1):18-26. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-18-26

For citation: Litvinov A.S., Savin A.V., Kukhtina A.A., Sitovskaya D.A. Pathogenesis of extrapulmonary organ damage in SARS-COV-2 coronavirus infection (analytical review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25 (1):18-26. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-18-26

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия коронавирусная инфекция вызвала две масштабные пандемии: атипичную пневмонию (SARS) в 2002 г. и острый респираторный синдром (MERS) на Ближнем Востоке в 2012 г. [1].

В декабре 2019 года новый коронавирус (KB) SARS-CoV-2 вызвал вспышку пневмонии в г. Ухане, Китай. Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтвердили риск данного заболевания для общественного здоровья всей планеты [2].

Ученые выделили SARS-CoV-2 из эпителиальных клеток дыхательных путей человека [3].

Было обнаружено, что генотип KB SARS-CoV-2 был ближе к bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, а спайковый гликопротеин (СБ) вируса, определяющий возможность связывания с клеточным рецептором, подобен KB SARS-CoV, ответственному за вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS) в 2002 г. [4, 5].

Исследование китайских ученых выявило, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является эндогенным спайковым белком (спайковый гликопротеин с S-доменом) SARS-CoV-2, который в составе комплекса АПФ2+SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2, находящимся на мембране клетки-мишени [61].

АПФ2 и его биологическая роль в организме человека

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является постоянным объектом исследования ученых. Многообразие спектра биологических эффектов, осей взаимодействия с ферментами и большое количество активных веществ, которые образуются в процессе превращения ангиотензиногена, сопряжено со сложностью охвата всех эффектов РААС и определения ее важнейшей роли в жизнедеятельности организма человека.

Наиболее изучено влияние РААС и C/N-доменов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на системную гемодинамику, интрааренальный кровоток и сердечно-сосудистую систему. В контексте нашего исследования экспрессия АПФ2 является ключевым звеном, определяющим инфицированность SARS-CoV-2, а также механизм проникновения этого штамма KB в клетку. При этом хочется отметить, что исследований, посвященных изучению исключительно АПФ2, относительно немного. Однако нам удалось выявить некоторые биохимические параллели эффектов АПФ2, которые могут объяснять высокую вирулентность SARS-CoV-2 у человека. В почке АПФ локализуется в различных клетках, в том числе эпителиальных клетках проксимальных канальцев, эндотелии сосудов и мезангии клубочков почек.

Ангиотензиноген ферментируется ренином и превращается в неактивный пептид ангиотензин I (Ang I). После ферментирования цинк-содержащей металлопептидазой АПФ Ang I превращается в активную форму пептида – ангиотензин II (Ang II) [6, 7].

Кроме активации Ang II, АПФ образует дипептидазу His-Leu, которая, в свою очередь, способствует метаболизму вазоактивных веществ в почке, включая такие как брадикинин и ангиотензин 1-7 (Ang 1-7) [8, 9].

Нам важно на этом этапе отметить, что ряд авторов демонстрировали, что ингибирование АПФ увеличивает активность Ang 1-7 и ослабляет зависимость от АПФ образование Ang 1-5 в проксимальных канальцах почек [10].

АПФ2 представляет собой металлопептидазу, сходную с АПФ, но ее карбоксипептидазная активность проявляется в расщеплении Ang II с образованием Ang 1-7. АПФ2 дополнительно гидролизует Ang I с образованием Ang 1-9; однако каталитическая константа Мишеллиса–Ментена

для АПФ2 примерно в 500 раз больше для преобразования Ang II в Ang 1-7. АПФ2 демонстрирует наибольшее значение величины константы Мишеллиса–Ментена среди всех ферментов, которые превращают Ang I, Ang II или Ang 1-9 в Ang 1-7 [11].

АПФ2 обнаружен как в растворимых, так и в мембранно-ассоциированных формах в ряде тканей, включая почку, сердце, мозг, легкие и яички [12].

Очевидно, что АПФ2 определяет экспрессию Ang II и, в конечном итоге, Ang 1-7 не только в почке, но и других органах, включая легкие [13–15].

Ангиотензин 1-7 и его биологическая роль в организме человека

Ang 1-7 экспрессируется в почках, и его уровень сопоставим с уровнем Ang II [16–18]. Эндопептидазы, такие как неприлизин, пролилолигопептидаза и тиметилигопептидаза, используют Ang I в качестве субстрата для генерации Ang 1-7. Причем уровень Ang 1-7 не зависит от образования Ang II в почке. Неприлизин представляет собой металлопептидазу, которая экспрессируется на щеточной границе проксимальных канальцев в почке и проявляет высокую каталитическую активность в отношении превращения Ang I в Ang 1-7. Исследователи предполагают, что образование Ang 1-7 зависит не только от АПФ2 или других карбоксипептидазоподобных ферментов, но существуют альтернативные пути генерации Ang 1-7 вне почки [19–23].

Ang 1-7 стимулирует выработку оксида азота (NO), посредством улучшения окислительного фосфорилирования и повышения уровня циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [24, 25]. Ang 1-7 также активирует клеточные фосфатазы, включая фосфатазу двойной специфичности МКР-1, в различных клетках, которая ослабляет активность МАР-киназы [26]. Кроме того, Ang 1-7 напрямую увеличивает продукцию некоторых видов простагландинов, которые способствуют вазодилатационному и натрийуретическому действию пептида [27]. Ang 1-7 также снижает гломерулярную экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α); нормализует уровень белка раннего транскрипционного ответа (Nf κ B), который, в свою очередь, ассоциирован с системным воспалением [28]. В исследованиях на мышах Ang 1-7 снижает гломерулярную экспрессию цитокинового ингибитора, активирующего плазминоген-1 (PAI-1) и TGF- β 1, а также белка внеклеточного матрикса, коллагена и фибронектина. Кроме того, Ang 1-7 также проявлял противвос-

палительные действия, уменьшая присутствие ED-1-положительных клеток в клубочках почек [29]. Исследования *ex vivo* на культивируемых мезангиальных клетках выявили сходные эффекты Ang 1-7, что свидетельствует о прямом действии данного пептида на уменьшение воспалительного ответа, замедление фиброза и снижение производства цитокинов [30]. Ассоциированное с сахарным диабетом повреждение клубочкового аппарата почки сопровождается заметным снижением Ang 1-7. При этом длительное подавление АПФ2 усугубляет повреждение и ослабляет протективные эффекты лечения ингибиторами АПФ. При этом уровень Ang 1-7 у крыс, получающих рамиприл, оказался повышен [31–33].

Таким образом, Ang 1-7, являясь основным субстратом, образуемым в процессе ферментирования Ang II АПФ2, демонстрирует способность повышать проницаемость сосудистой стенки, обладает локальным иммуносупрессивным свойством, способствует вазодилатации посредством выработки NO, снижает выработку провоспалительных цитокинов, воспалительный ответ, имеет внепочечный механизм генерации, и уровень его не зависит от уровня Ang II в почке, прием ингибиторов АПФ способен повышать уровень Ang 1-7 в организме.

Трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPPSS2) и ее биологическая роль

Сериновые протеазы трипсиноподобного семейства (СПТС) являются критическими эффекторами биологических процессов, участвующих в пищеварении, свертывании крови, фибринолизе и иммунных реакциях. Большая подгруппа этих ферментов локализована на плазматических мембранах различных клеток посредством карбокси-концевого трансмембранного домена (протеазы I типа); аминоконцевого трансмембранного домена с цитоплазматическим расширением (протеазы II типа) или посредством гликозил-фосфатидил-инозитоловой связи (GPI протеазы). Биологическая роль СПТС заключается в поддержании гомеостаза.

СПТС II типа являются самой распространенной группой СПТС с мембранной фиксацией. Они синтезируются с помощью аминоконцевого якоря, который не удаляется во время синтеза и служит трансмембранным доменом, позиционирующим СПТС на плазматической мембране. Подсемейство hepsin/TMPRSS (трансмембранная протеаза/серин) состоит из семи членов, включая гепсин, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5/спинезин, MSPL (мозаичная сериновая протеаза большой формы) и энтеропептидазу.

СПТС протеолитически расщепляет и активирует вирусные спайк-гликопротеины, облегчая слияние вирусов с мембранами клеток-мишеней. Спайковые белки синтезируются и поддерживаются в промежуточных состояниях фолдинга предшественников, а протеолиз обеспечивает рефолдинг и выделение энергии, необходимой для создания стабильных вирус-клеточных связей и дальнейшего слияния мембран.

Например, инфицирование коронавирусом SARS-CoV происходит с помощью двух независимых механизмов: протеолитического расщепления АПФ2, которое способствует поглощению вируса клеткой-мишенью, и расщепления КВ спайк-гликопротеина, который активирует гликопротеин для независимого от катепсина-L входа в клетку-мишень хозяина. Данный механизм действия СПТ описан для спайк-гликопротеинов КВ 229Е (HCoV-229Е), КВ EMC (HCoV-EMC), F0 вируса Сендай (SeV), человеческого метапневмовируса (HMPV), вирусов парагриппа человека 1, 2, 3, 4а и 4b (HPIV), вируса гриппа А (штаммы H1N1, H3N2 и H7N9) [34–39].

ТМПРСС2 – это СПТС II типа, состоящая из 492 аминокислот (АК), которая экспрессируется на поверхности мембраны клетки и осуществляет регуляцию межклеточного взаимодействия. Экспрессия ТМПРСС2 наблюдается во многих клетках тканей и органов человека, включая такие как предстательная, молочная и слюнная железы, желчный проток, почка, толстая и тонкая кишка, яичник, желудок и легкие. В этих тканях мРНК ТМПРСС2 находится в эпителиальных клетках [40–42].

Полностью физиологическая роль ТМПРСС2 до конца не изучена. Известно, что экспрессия ТМПРСС2 снижает проницаемость белка в натрий-зависимом мембранном канале эпителиальной клетки путем протеолитического расщепления натриевого канала [43]. Секретируемые формы ТМПРСС2 были обнаружены в семенных простатах человека, что указывает на его потенциальную роль в регуляции функции сперматогенеза [44]. Было показано, что в клетках рака предстательной железы ТМПРСС2 активирует PAR-2 [40]. Кроме того, ТМПРСС2 активирует вирус гриппа путем расщепления гемагглютинина, что определяет роль данного фермента в качестве мембранного фактора, способствующего проникновению вируса в клетки дыхательных путей человека [45–47].

Наиболее важным в контексте нашей работы является тот факт, что каталитически активная форма ТМПРСС2 взаимодействует с АПФ2 [48].

Таким образом, роль ТМПРСС2 в инфицированности SARS-CoV-2 заключается в специфическом протеолитическом расщеплении спайк-гликопротеина вируса, прикрепленного к S-домену АПФ2, и облегчении проникновения вируса через плазматическую мембрану в клетку-мишень.

Экспрессия АПФ2 в качестве предиктора тяжести COVID-19

Ранее в нашей работе мы указывали, что экспрессия АПФ2 наблюдается в альвеоцитах, эндотелии артерий и вен, гладкомышечных клетках, эпителии проксимальных почечных канальцев и энтероцитах [49, 50]. АПФ2 экспрессируется на мембране энтероцитов, где выступает в качестве кофермента для всасывания аминокислот из пищи [54].

Важно отметить, что мРНК АПФ2 выявляется, главным образом, в тонкой и толстой кишке, двенадцатиперстной кишке, почках, яичках и желчном пузыре. Уровень его экспрессии в альвеоцитах, по сравнению с другими клетками, минимален. Кроме того, данные двух исследований показывают, что только 2 из 4599 и 13 из 540 эпителиальных клеток легкого экспрессируют регистрируемый инструментально уровень АПФ2. Причем эти данные противоречат результатам исследования, проведенного в 1993 г. [51–53].

Некоторые авторы, изучающие COVID-19, предполагают наличие иных, отличных от воздушно-капельного путей передачи вируса SARS-CoV-2. При этом, ориентируясь на уровень экспрессии АПФ2, достигающий своего максимума в кишечнике и почке, они предлагают рассмотреть альтернативный фекально-оральный механизм передачи SARS-CoV-2, не исключая также и парентеральный путь, так как обнаружили присутствие SARS-CoV-2 в кале и моче инфицированных. Косвенно это подтверждается высоким родством штамма SARS-CoV-2 и SARS-CoV, а персистенция SARS-CoV в организме в 70 % случаев сопровождалась диареей [55, 56].

Часто наблюдаемая полиорганная недостаточность при COVID-19, которую отмечают некоторые авторы, ассоциируется именно с экспрессией АПФ2 в клетках других органов [57–59].

Главный вопрос, который требует ответа, – это причина преимущественного повреждения альвеолоцитов SARS-CoV-2. Физиологически обширная площадь поверхности легких повышает риск заражения именно воздушно-капельным путем. Биологический механизм повреждения легких оказался связан с тем, что 83 % альвеолоцитов, экспрессирующих АПФ2, относятся к альвеоцитам II типа и являются клетками-мишенями для

SARS-CoV-2. При проведении генетического исследования альвеолоцитов II типа выяснено, что именно эти клетки содержат регуляторные гены, необходимые для жизненного цикла вируса; сборки и репликации вирусного генома, а кроме того, предполагается, что экспрессия АПФ2 в альвеолоцитах типа II облегчает репликацию вируса SARS-CoV-2 [60].

Механизм инфицирования SARS-CoV-2

Исследование китайских ученых выявило, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является эндогенным спайковым белком (спайковый гликопротеин с S-доменом) SARS-CoV-2, который в составе комплекса АПФ2+SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2, находящимся на мембране клетки-мишени. Причем этот же механизм демонстрировали KB SARS-CoV и HCoV-NL63. Также было доказано, что SARS-CoV-2 не использует другие клеточные рецепторы, такие как аминопептидаза N и дипептидилпептидаза 4, в отношении которых другие KB проявляли тропность. Эти данные свидетельствуют о том, что АПФ2 играет ключевую роль в проникновении в клетку-мишень SARS-CoV-2, поэтому клетки, экспрессирующие АПФ2, восприимчивы к инфекции [61–65].

С помощью методов секвенирования одноклеточной РНК и одноклеточных транскриптомов, основанных на общедоступной базе данных, исследователи проанализировали профиль экспрессии РНК АПФ2 для некоторых клеток. Высокая экспрессия АПФ2 выявлена в альвеолоцитах 2-го типа, клетках пищевода, энтероцитах подвздошной и толстой кишки, холангиоцитах, кардиомиоцитах, эпителии проксимальных канальцев почки, уротелии [66–74].

Продолжение исследования секвенирования одноклеточных профилей РНК подтвердило экспрессию АПФ2 в полости рта. Уровень экспрессии АПФ2 был выше на языке, чем на эпителии щеки и десны [75]. Кроме того, было выяснено, что АПФ2 экспрессируется в лимфоцитах слизистой полости рта, кишечника и легких [76].

Пути заражения и патогенез SARS-CoV-2 до конца не изучены, и выявление механизма заражения вирусом клеток-мишеней становится первоочередной задачей.

Из 14 остатков спайк-белков, которые в случае SARS-CoV определяют взаимодействие с АПФ2, 8 аминокислот полностью сохраняются в гомологичном спайк-белке SARS-CoV-2 [77, 78]. Важно отметить, что в сравнении с ранее изученными штаммами SARS-CoV, SARS-CoV-2 в комплексе с АПФ2 для инфицирования клетки использует

рецепторы к АПФ2 гораздо эффективнее, чем SARS-CoV (штамм 2003 года), но менее эффективно, чем SARS-CoV (штамм 2002 года). Мутация спайк-белков SARS-CoV-2 определяет высокую патогенность по сравнению с предшествующими штаммами [79, 80].

Принципиальная схема инфицирования SARS-CoV-2 представляет собой последовательный процесс, типичный для штаммов бета-КВ. Проникновение бета-КВ – это многоступенчатый процесс, включающий использование нескольких отдельных доменов в шипе, которые обеспечивают прикрепление вируса к клеточной поверхности, взаимодействие с рецептором, процессинг протеазы и слияние мембран [81].

Для бета-КВ одна область белка шипа, называемая рецептор-связывающим доменом (РСД), опосредует взаимодействие с рецептором клетки-хозяина. После связывания с рецептором протеаза хозяина, расположенная на поверхности клетки-мишени, расщепляет шип, который высвобождает пептид слияния шипа с рецептором, облегчая проникновение вируса [82–85]. РСД бета-коронавирусов линии В представляет собой единый непрерывный домен, который содержит всю структурную информацию, необходимую для взаимодействия с рецептором клетки-мишени хозяина [86]. После связывания с рецептором клетки-мишени мембранная протеаза (TMPPCC2) расщепляет спайк-гликопротеин, высвобождая пептид и обеспечивая проникновение вируса в клетку хозяина [87].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень хозяина зависит от экспрессии АПФ2 и использует рецептор к АПФ2 на поверхности клетки для входа [88].

Уникальность SARS-CoV-2 заключается в том, что механизм его проникновения в клетку-мишень имеет общие черты с SARS-CoV в части использования АПФ2 и рецептора АПФ2, и MERS-CoV в части использования трансмембранной сериновой протеазы клетки-мишени для расщепления спайк-гликопротеина.

Таким образом, активность проникновения или степень инфицированности SARS-CoV-2 определяется тремя эндогенными факторами: экспрессия АПФ2, активность TMPPCC2 и наличие рецепторов к АПФ2 на мембране клетки-мишени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм заражения SARS-CoV-2 определяется эндогенными факторами организма человека. Причем уникальность сложившейся ситуации

позволяет предполагать дальнейшее увеличение масштаба патологии и прогрессирования COVID-19 именно с позиций биохимии и патофизиологии процесса инфицирования. Повышенная тропность SARS-CoV-2 к АПФ2, обилие рецепторов к АПФ2 на мембранах клеток позволяют комплексу SARS-CoV-2 и АПФ2 беспрепятственно связываться с S-доменом рецептора АПФ2. Физиологическая роль АПФ2, заключающаяся, преимущественно, в экспрессии Ang 1-7, обуславливает не только низкую активность иммунной системы, но и создает благоприятные условия для выживания вируса в организме человека.

Мы предполагаем, что после связывания с S-доменом рецептора АПФ2 на мембране клетки TMPRSS2 расщепляет спайк-гликопротеин, высвобождая пептид и обеспечивая проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку хозяина [61–65, 88]. При этом АПФ2 продолжает свое биологическое действие, повышая уровень Ang 1-7, который, в свою очередь, способствует повышению проницаемости сосудистой стенки, снижает выработку провоспалительных цитокинов, улучшает перфузию крови в альвеолоцитах, в том числе снижает локальный иммунный ответ [24–33].

Именно большая площадь поверхности и воздушно-капельный механизм распространения инфекции делают легкие уязвимыми для SARS-CoV-2 [60].

Мы можем лишь предполагать, что происходит после фазы репликации вируса в альвеоците и выхода его в окружающее пространство. Однако, учитывая биологическое действие Ang 1-7 и экспрессию АПФ2, можно предположить, что большая часть вирусных комплексов оседают на близлежащих альвеолоцитах и продолжают свой жизненный путь, но нельзя исключить возможность дальнейшей транспортировки комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2 в другие органы и системы на клетки с высокой экспрессией АПФ2.

Абсолютное большинство авторов рассматривают альвеолоциты в качестве преимущественной мишени для SARS-CoV-2. Действительно, симптоматическая картина заболевания наиболее ярко проявляет себя именно в контексте повреждения легких, развитием дыхательной недостаточности и прогрессирующим быстрым снижением функции дыхания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Тем не менее, патофизиологические и биохимические аспекты персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме подводят нас к очень сложной проблеме долгосрочного прогноза для пациентов, страдающих или пострадавших от COVID-19.

Широко обсуждается повышенная тропность SARS-CoV-2 к АПФ2 организма человека. В отличие от KB SARS-CoV KB SARS-CoV-2 использует исключительно этот фермент для локализации на рецепторе АПФ2 клетки-мишени. Следовательно, именно экспрессия АПФ2 определяет степень инфицированности SARS-CoV-2 у человека. Предположительно, находясь в связанном состоянии комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2, KB не проявляет патологической активности до тех пор, пока не проникнет в клетку-мишень, где запускаются процессы репликации и сборки новых вирусов. Остается открытым вопрос, а распознается ли иммунной системой хозяина данный комплекс? Или связанное состояние позволяет SARS-CoV-2 оставаться невидимым для антиген-презентирующих клеток [89]?

Большинство исследователей указывают, что максимальная экспрессия АПФ2 наблюдается не в альвеолоцитах II типа, а в клетках предстательной железы, проксимальных почечных канальцах, энтероцитах, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках артерий и т.д. Можно предположить, что данные органы и системы органов являются своеобразным депо комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2.

В источниках имеются неопровержимые доказательства вовлечения в патологический процесс при COVID-19 почек по типу острого канальцевого некроза [90–92], кишечника [51–59]. Более того, при течение COVID-19 поражение кишечника наблюдается в 3 % случаев.

Очевидно, что воздушно-капельный механизм инфицирования является наиболее масштабным для массового заражения людей SARS-CoV-2. Тем более, что высокая экспрессия АПФ2 наблюдается в эпителиальных клетках полости рта и на языке, что облегчает проникновение вируса в организм [75, 76].

Авторы отмечают потенциально существующие и пока не локализованные пути передачи SARS-CoV-2 по фекально-оральному или парентеральному механизму. Однако наличие SARS-CoV-2 в кале и моче инфицированных убедительно доказывает, что данные пути заражения и поддержания персистенции вируса в окружающей среде представляют опасность для дальнейшего инфицирования людей [55, 56].

Существуют данные, что SARS-специфичные антитела у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV, сохраняли клинический уровень в течение двух лет. Однако в течение третьего года после заболевания происходило резкое снижение уровня антител.

Можно предположить, что очаги депонирования

ния вируса в перспективе станут источником реинфекции, так как роль клеточного и гуморального иммунитета при COVID-19 все еще остается не до конца установленной [93].

Кроме того, учитывая данные о SARS-CoV, который менял свои антигенные свойства в 2003 г. по сравнению с 2002 г., проявляя изменение тропности к АПФ2 [79, 80], мы не можем быть до конца уверенными, что существующий штамм SARS-CoV-2 останется неизменным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе мы предложили альтернативный взгляд на проблему заболеваемости COVID-19 и инфицированности SARS-CoV-2. Основываясь на биологических и биохимических процессах, определяющих жизнедеятельность вируса в организме хозяина, мы предполагаем, что ситуация с COVID-19 не исчерпывается исключительно легочными проявлениями болезни.

Альтернативные пути передачи SARS-CoV-2, включающие в себя фекально-оральный и, вероятно, парентеральный механизмы, могут объяснить быстрое распространение инфекции. Кроме того, нельзя исключить, что дополнительное исследование образцов мочи и кала на содержание SARS-CoV-2 позволит повысить чувствительность и понизить вероятность ложноотрицательных тестов при обследовании пациентов с подозрением на COVID-19.

За рамками данной публикации мы оставили некоторые свои логические построения, основанные на данных современной фармакологии и применения лекарственных средств, особенно для лечения артериальной гипертензии, гендерные и возрастные особенности инфицированной популяции. Наша попытка представить механизм заражения SARS-CoV-2 направлена в большей степени на привлечение внимания исследователей и клиницистов к долгосрочным перспективам персистенции SARS-CoV-2 в организме человека и возможного его депонирования в клетках высокоэкспрессирующих АПФ2.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25681
- Zhu N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med*. Available at: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017
- Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Ji W, Wang W, Zhao X et al. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol* 2020;92:433-440. doi: 10.1002/jmv.25682
- Rice GL, Thomas DA, Grant PJ et al. Evaluation of angiotensin converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45-51
- Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *TIPS* 2002;23:177-183
- Chappell MC. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7) mas receptor axis; more than regulation of blood pressure? *Hypertension* 2007;50:596-599
- Chappell MC, Modrall JG, Diz DI, Ferrario CM. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation. In: Suzuki H, Saruta T, editors. *Kidney and Blood Pressure Regulation*. Basel; Karger: 2004
- Chappell MC, Pirro NT, Sykes A, Ferrario CM. Metabolism of angiotensin-(1-7) by angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 1998;31:362-367
- Vickers C, Hales P, Kaushik V et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-14843
- Oudit GY, Herzenberg AM, Kassiri Z et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2006;168:1808-1820
- Ye M, Wysocki J, William J et al. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminemia in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3067-3075
- Pendergrass KD, Pirro NT, Westwood BM et al. Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2). Lewis but not normotensive Lewis rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:10-20
- Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA, Botros FT et al. Reciprocal changes in renal ACE/ANG II and ACE2/ANG 1-7 are associated with enhanced collecting duct renin in Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:749-755
- Allred AJ, Diz DI, Ferrario CM, Chappell MC. Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol* 2000;279:841-850
- Chappell MC, Allred AJ, Ferrario CM. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:22-26
- Chappell MC, Gomez MN, Pirro NT, Ferrario CM. Release of angiotensin-(1-7) from the rat hindlimb: influence of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 2000;35:348-352
- Velez JC, Ryan KJ, Harbeson CE et al. Angiotensin I is largely converted to angiotensin (1-7) and angiotensin (2-10) by isolated rat glomeruli. *Hypertension* 2009;53:790-797
- Yamamoto K, Chappell MC, Brosnihan KB, Ferrario CM. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992;19:692-696
- Sampaio WO, dos Santos RA, Faria-Silva R et al. Angiotensin-(1-7) through receptor mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension* 2007;49:185-192
- Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2001;103:448-454
- Su Z, Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006;69: 2212-2218
- Iyer SN, Yamada K, Diz DI et al. Evidence that prostaglandins mediate the antihypertensive actions of angiotensin (1-7) during chronic blockade of the renin angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:109-117
- Giani JF, Munoz MC, Pons RA et al. Angiotensin-(1-7) reduces proteinuria and diminishes structural damage in renal tissue

- of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:272-282
26. Yamamoto K, Chappell MC, Brosnihan KB, Ferrario CM. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992;19:692-696
27. Zhang J, Noble NA, Border WA, Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:579-588
28. Soler MJ, Wysocki J, Ye M et al. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin induced diabetic mice. *Kid Int* 2007;72:614-623
29. Tikellis C, Bialkowski K, Pete J et al. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes* 2008;57:1018-1025
30. Wong DW, Oudit GY, Reich H et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol* 2007;171:438-451
31. Glowacka I, Bertram S, Muller MA et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011;85:4122-4134
32. Bertram S, Dijkman R, Habjan M et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol* 2013;87:6150-6160
33. Abe M, Tahara M, Sakai K et al. TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J Virol* 2013;87:11930-11935
34. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J Virol* 2013;87:12552-12561
35. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014;88:1293-1307
36. Vaarala MH, Porvari KS, Kellokumpu S et al. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *J Pathol* 2001;193:134-140
37. Chen YW, Lee MS, Lucht A et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2010;176:2986-2996
38. Donaldson SH, Hirsh A, Li DC et al. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem* 2002;277:8338-8345
39. Chen YW, Lee MS, Lucht A et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2010;176:2986-2996
40. Wilson S, Greer B, Hooper J et al. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J* 2005;388:967-972
41. Bottcher-Friebertshauser E, Freuer C, Sielaff F et al. Cleavage of influenza virus hemagglutinin by airway proteases TMPRSS2 and HAT differs in subcellular localization and susceptibility to protease inhibitors. *J Virol* 2010;84:5605-5614
42. Bottcher E, Matrosovich T, Beyerle M et al. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol* 2006;80:9896-9898
43. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol* 2011;85:873-882
44. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol* 2004;203:631-637. Available at: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1570/
45. Sims AC, Baric RS, Yount B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol* 2005;79:15511-15524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1316022/>
46. Vieira Braga FA, Kar G, Berg M. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat Med* 2019;25:1153-1163. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0468-5>
47. Xu Y, Mizuno T, Sridharan A. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight* 2016;1:134-139
48. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; Feb 17. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
49. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012;487(7408):477-481. doi: 10.1038/nature11228
50. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis Clin* 2019;33:869-889. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300571?via%3Dihub/Ho>
51. Ishue ML, DeBolt C, Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; Jan 31. Available at: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
52. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
53. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
54. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
55. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.01.26.919985
56. Xu X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
57. Zou X. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020. Available at: www.journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-020-0754-0
58. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-1212-7
59. Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-454. doi: 10.1038/nature02145
60. Hofmann H. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7988-7993. doi: 10.1073/pnas.0409465102
61. Zhao Y. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. Preprint 2020. Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1
62. Zhang H. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>
63. Chai X. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Preprint 2020. Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1
64. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417(6891):822-828. doi: 10.1038/nature00786
65. Danilczyk U, Sarao R, Remy C et al. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006;444(7122):1088-1091. doi: 10.1038/nature05475
66. Gu J, Gong E, Zhang B et al. Multiple organ infection and

the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;202(3):415-424. doi: 10.1084/jem.20050828

67. Ding Y, He L, Zhang Q et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004;203:622-630. doi: 10.1002/path.1560

68. Hamming I, Timens W, Bultuis MLC et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-663. doi: 10.1002/path.1570

69. Ren X. Analysis of ACE2 in polarized epithelial cells: surface expression and function as receptor for severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J Gen Virol* 2006;87:1691-1695. doi: 10.1099/vir.0.81749-0

70. Xu H, Zhong L, Deng J et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8

71. Al-Tawfiq JA, Zumla, Memish ZA. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel Med Infect Dis* 2014;12:422-428. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.06.007

72. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;12:23-28. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

73. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

74. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;46:35-36. doi: 10.1128/JVI.00127-20

75. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Ann Rev Virol* 2016;3:237-261

76. Simmons G, Zmora P, Gierer S et al. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res* 2013;100:605-614

77. Matsuyama S. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010;84:12658-12664

78. Bertram S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J Virol* 2011;85:13363-13372

79. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:5871-5876

80. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005;309:1864-1868

81. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015;202:120-134

82. Woodward Davis AS, Roozen HN, Dufort MJ et al. The human tissue-resident CCR5(+) T cell compartment maintains protective and functional properties during inflammation. *Sci Transl Med* 2019;11(521):871-878. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw8718

83. Yao XH, Li TY, He ZC. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Nature* 2020;24:132-133. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. 32172546

84. Diao B, Feng Z, Wang C et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv* 2020;200: 31-36

85. Xu D, Zhang H, Gong H et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. Preprints 2020. Available at: www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1

86. Haddadi S, Vaseghi-Shanjani M, Yao Y et al. Mucosal-Pull Induction of Lung-Resident Memory CD8 T Cells in Parenteral TB Vaccine-Primed Hosts Requires Cognate Antigens and CD4 T Cells. *Front Immunol* 2019;10:2075. doi: 10.3389/fimmu.2019.02075

Сведения об авторах:

Литвинов Александр Сергеевич, канд. мед. наук 450000, Россия, г. Уфа, ул. Карла Маркса, д. 48/2. Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Агидель»», ведущий научный специалист; заместитель генерального директора по медицинской части. Партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», Лондон, Великобритания. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Савин Альберт Владимирович

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Красноармейская, д. 170. Общество с ограниченной ответственностью «ЮгЭкоСервис», врач-нефролог. Ограниченное партнерство «Медицинская клиника «Гармония»», ведущий специалист. ORCID: 0000-0003-2705-1038

Кухтина Алина Алексеевна

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра поликлинической терапии, врач-ординатор. Тел.: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5963-6634

Ситовская Дарья Александровна

191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова), научно-исследовательская лаборатория патоморфологии нервной системы, научн. сотр. ORCID: 0000-0001-9721-3821

About the authors:

Alexander S. Litvinov, MD, PhD

Affiliations: 450000, Russia, Ufa, st. Karl Marx, 48/2. Limited liability Company "Agidel Medical center". Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom. Leading Scientific Specialist, researcher; Deputy Medical Director. Phone: (812)346-39-26; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Albert V. Savin, nephrologist

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, 170 Krasnoarmey-skaya st., YugEkoService Limited liability Company, Limited Partnership "Harmony Medical Clinic". Leading Scientific Specialist, researcher. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Alina A. Kukhtina, resident

Affiliations: 127473, Russia, Moscow, 20/1 Delegatskaya st. Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov, Department of polyclinic therapy. Phone: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5963-6634

Daria A. Sitovskaya, researcher

Affiliations: 191014, Russia, St. Petersburg, 12 Mayakovskogo st. Russian Research Neurosurgical Institute professor A.L. Polenov (a branch of the National Medical Research Center named V.A. Almazov), Leading Scientific Specialist.. ORCID: 0000-0001-9721-3821

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

Поступила в редакцию: 14.06.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 14.06.2020

Accepted for publication: 25.01.2021

© О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, 2021
УДК 616.61-036.12 : 616.12-008.331.1]-08 : 546.41-015.23

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-27-34

О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин*

ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ДЛЯ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

Амлодипин и селективные дигидропиридиновые блокаторы L-Ca²⁺-каналов второго поколения при добавлении к ингибиторам АПФ или заменяющим их антагонистам AT₁-ангиотензиновых рецепторов не улучшают клинические почечные исходы у гипертензивных больных с хронической болезнью почек. Эти препараты не устраняют внутрисосудовую гипертензию, лежащую в основе гипертонической нефропатии, и могут оказывать неблагоприятное влияние на нейрогормональный статус организма, вызывая активацию симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности применения в этой популяции пациентов нового дигидропиридинового блокатора L-Ca²⁺-каналов третьего поколения лерканидипина, двойного блокатора T/L-Ca²⁺-каналов бенедипина и двойного блокатора N/L-Ca²⁺-каналов цилнидипина, отличающихся от своих предшественников выраженными нефропротективными свойствами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, дигидропиридиновые блокаторы L-, T/L-, N/L-Ca²⁺-каналов

O.B. Kuzmin, V.V. Zhezha, V.V. Belyanin*

DIHYDROPYRIDINE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS FOR THE RENOPROTECTIVE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Russia

ABSTRACT

Amlodipine and selective dihydropyridine Ca²⁺ channels blockers of the second generation in addition to ACE inhibitors or replacing them antagonists of AT₁-angiotensin receptors don't improve clinical renal outcomes in hypertensive patients with chronic kidney disease. These drugs don't eliminate intraglomerular hypertension that underlies hypertensive nephropathy and can have an adverse effect on the neurohormonal status of the organism, triggering the activation of the sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone systems. The review presents the results of clinical studies evaluating the effectiveness of the use in this patients population of a new dihydropyridine blocker L-Ca²⁺ channels third-generation lercanidipine, dual blocker T/L-Ca²⁺ channels benedipine and dual blocker N/L-Ca²⁺ channels cilnidipine, that differ from their predecessors expressed renoprotective properties.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, dihydropyridine blockers of L-, T/L-, N/L-Ca²⁺ channels

Для цитирования: Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов для нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2021;25(2):27-34. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-27-34

For citation: Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Belyanin V.V. Dihydropyridine calcium channel blockers for the renoprotective therapy of hypertensive patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25 (1):27-34. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-27-34

У большинства больных с хронической болезнью почек (ХБП) с артериальной гипертензией (АГ) для эффективного контроля целевых значений АД и уровня потери альбуминов с мочой не-

обходимы, по крайней мере, два антигипертензивных лекарственных препарата [1–3]. С этой целью в качестве препаратов первой линии используются ингибиторы ангиотензин I-превращающего фер-

Контактная информация:

*Кузьмин О. Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, Тел.: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

Corresponding author:

*Oleg B. Kuzmin. 460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

мента (иАПФ) или заменяющие их блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов (БРА), которые, помимо антигипертензивного эффекта, обладают выраженным нефропротективным свойством, замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатий и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Для достижения целевого АД и улучшения клинических исходов к иАПФ/БРА обычно добавляют дигидропиридиновые блокаторы потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов (БКК) L-типа (чаще всего амлодипин), комбинация которых оказывает более благоприятное влияние на функцию почек, чем сочетание ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с тиазидными или петлевыми диуретиками [3, 5].

Включение классических БКК L-типа в комбинацию к иАПФ/БРА для антигипертензивной терапии у больных с АГ вполне обоснованно, поскольку препараты этого ряда не только потенцируют антигипертензивный эффект ингибиторов РАС, препятствуют ишемическому и атеросклеротическому повреждению сердца и сосудистой системы, но и оказывают благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и липидов [6–8]. Однако в последнее время становится все более очевидным, что амлодипин и дигидропиридиновые блокаторы L- Ca^{2+} -каналов 2-го поколения, добавляемые «сверху» к иАПФ/БРА, не оказывают у гипертензивных больных с нарушенной функцией почек достаточно выраженного нефропротективного действия. По данным недавнего мета-анализа результатов 7 клинических исследований, включение в антигипертензивную терапию у больных с АГ с С2–С4 стадиями ХБП амлодипина или других дигидропиридиновых БКК 2-го поколения не вызывает по сравнению с монотерапией иАПФ/БРА достоверного уменьшения альбуминурии, замедления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или перехода ХБП в конечную стадию заболевания [9].

В обзоре представлены сведения о фармакодинамике и клинической эффективности у больных с АГ с нарушенной функцией почек новых двойных дигидропиридиновых блокаторов T/L- и N/L-типов Ca^{2+} -каналов, которые отличаются от амлодипина и других БКК L-типа выраженными нефропротективными свойствами.

Особенности нефропротективного действия блокатора L- Ca^{2+} -каналов амлодипина у больных с артериальной гипертензией с нарушенной функцией почек

Сравнительная оценка клинической эффективности амлодипина, иАПФ лизиноприла и тиази-

доподобного диуретика хлорталидона у больных с АГ с ХБП в исследовании ALLHAT показывает, что их нефропротективное действие связано, прежде всего, с выраженным антигипертензивным эффектом, который ведет к снижению повышенного гломерулярного давления и замедлению потери почечной функции [10, 11]. Вместе с тем, амлодипин при одинаковом снижении АД у таких пациентов существенно уступает иАПФ/БРА по нефропротективной активности, особенно по способности снижать при длительном применении выделение с мочой альбуминов [12, 13]. По данным исследования ACCOMPLISH и других клинических наблюдений, амлодипин при совместном применении с ингибиторами РАС у больных с АГ с нарушенной функцией почек превосходит комбинацию этих препаратов с гидрохлортиазидом или петлевыми диуретиками по способности замедлять прогрессирование ХБП, хотя также оказывает у таких лиц слабое влияние на потерю альбуминов с мочой [14, 15].

Ограниченная нефропротективная активность амлодипина и других классических дигидропиридиновых антагонистов L- Ca^{2+} каналов у гипертензивных больных с нарушенной функцией почек связана с их неблагоприятным влиянием на гломерулярную гемодинамику и нейрогормональный статус организма.

Препараты этого ряда, избирательно блокируя L- Ca^{2+} -каналы мембран гладкомышечных клеток, вызывают преимущественную дилатацию афферентных артериол клубочков, способствуя нарушению ауторегуляции СКФ, повышению внутриклубочкового давления и ускорению прогрессирования гипертонической нефропатии (таблица) [16–18]. Благодаря этому монотерапия амлодипином пациентов с АГ, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, не позволяет достаточно эффективно устранять внутриклубочковую гипертензию, так как даже в условиях нормализации повышенного АД сохраняется возможность его передачи непосредственно в гломерулярное капиллярное русло. О недостаточной клинической эффективности амлодипина, связанной, прежде всего, с его неспособностью эффективно устранять альбуминурию, говорят результаты многих клинических исследований, посвященных оценке его нефропротективных свойств у гипертензивных больных с диабетической и недиабетической нефропатией [13, 19, 20].

Одновременно амлодипин и другие селективные антагонисты L- Ca^{2+} -каналов могут оказывать неблагоприятное влияние на нейрогормональный

Таблица / Table

**Локализация и эффекты, возникающие в почке и надпочечниках
при активации различных подтипов Ca^{2+} -каналов**
**Localization and effects in the kidney and adrenal glands upon activation
of various subtypes of Ca^{2+} channels**

Структура	Подтипы Ca^{2+} -каналов			Эффекты
	L-	T-	N-	
Симпатические нервные окончания	*		*	Увеличение выделения норадреналина [50]
Клубочковые артериолы: афферентные	*	*	*	Вазоконстрикция [16–18]
эфферентные		*	*	Вазоконстрикция [16–18]
Гломерулярные подоциты	*		*	Включаются в фибротическое повреждение подоцитов [47]
Мезангиальные клетки	*	*	*	Включаются в воспаление мезангия [16, 46]
Клетки дистальных канальцев	*	*		Увеличение реабсорбции натрия [58, 59]
Клетки собирательных трубок коркового вещества	*	*		Увеличение реабсорбции натрия [58, 59]
Гранулярные клетки ЮГА	*	*	*	Угнетение секреции ренина [21] Стимуляция секреции ренина [16, 18, 51]
Клетки клубочковой зоны коры надпочечников	*	*	*	Стимуляция выделения альдостерона [38, 51, 52]

Примечание. ЮГА – юкстагломерулярный аппарат почки.

Note. UGA – juxtaglomerular apparatus of the kidney.

статус больных с АГ с нарушенной функцией почек, способствуя повышению активности симпатической нервной системы (СНС) и особенно РААС, которая непосредственно участвует в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Предполагается, что активация РААС связана с избирательной блокадой L- Ca^{2+} -каналов гранулярных клеток ЮГА, возбуждение которых является одним из звеньев Ca^{2+} -механизма, угнетающего секрецию почками ренина [19, 21]. Дигидропиридиновые антагонисты L- Ca^{2+} -каналов в отличие от двойных блокаторов N/L- Ca^{2+} -каналов не препятствуют также рефлекторной симпатической стимуляции секреции ренина ЮГА и увеличению продукции альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников, возникающей в ответ на снижение АД [22]. В связи с этим амлодипин и другие дигидропиридиновые БКК L-типа рекомендуется назначать гипертензивным больным с нарушенной функцией почек для достижения целевых значений АД только на фоне лекарственной терапии иАПФ/БРА [23].

Дигидропиридиновые блокаторы L- Ca^{2+} -каналов 3-го поколения с нефропротективными свойствами

Наиболее известным препаратом этой группы является блокатор L- Ca^{2+} -каналов лерканидипин, который существенно отличается от амлодипина по своим нефропротективным свойствам благодаря способности дополнительно блокировать T- Ca^{2+} -каналы [24]. По данным доклинических исследований, лерканидипин в отличие от амло-

дипина и других классических дигидропиридиновых БКК расширяет не только афферентные, но и эфферентные гломерулярные артериолы, ослабляя повреждение клубочков, связанное с избыточным повышением гломерулярного давления [25]. Этот препарат в отличие от амлодипина оказывает более выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие, которое не уступает по силе диклофенаку натрия [26, 27]. Лерканидипин оказывает также более благоприятное влияние на нейрогормональный статус больных с первичной АГ и гипертензивных пациентов с метаболическим синдромом, препятствуя рефлекторному повышению активности СНС и увеличению содержания норадреналина в крови [28–30].

Первоначальные сведения о нефропротективной активности лерканидипина у диабетических и недиабетических больных с нарушенной функцией почек, сравнимой с иАПФ эналаприлом [31, 32], получили подтверждение в исследованиях, показавших более высокую, чем у амлодипина, клиническую эффективность комбинации этого препарата с ингибиторами РАС у больных с ХБП, не достигших целевых значений АД при монотерапии иАПФ/БРА. Особенно это касается пациентов с АГ, имеющих высокий уровень потери альбуминов с мочой. Благоприятное действие лерканидипина на альбуминурию выявлено в группе из 68 больных с АГ с выраженной протеинурической ХБП, получавших ранее ингибиторы РАС, но не достигших целевого значения АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Добавление этого препарата к

иАПФ/БРА сопровождалось спустя 6 мес лечения не только дополнительным антигипертензивным эффектом, но и снижением потери альбуминов с мочой с исходных 1,63 г/24 ч до 1,09 г/24 ч ($p < 0,001$) [33]. Высокая нефропротективная активность лерканидипина подтверждена и в исследовании RED LEVEL, посвященном сравнительной оценке влияния комбинаций лерканидипина и амлодипина с иАПФ эналаприлом на динамику альбуминурии АЗ у гипертензивных лиц с ХБП. К концу наблюдения было установлено, что добавление лерканидипина к эналаприлу в отличие от амлодипина тормозит потерю альбуминов с мочой через 3 мес на 162,5 мг/24 ч ($p = 0,0439$) и спустя 12 мес лечения – на 329,0 мг/24 ч ($p = 0,0011$), несмотря на одинаковое снижение АД [34].

Нефропротективные дигидропиридиновые блокаторы T/L- Ca^{2+} -каналов

Потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, обеспечивающие поступление ионов кальция в клетки мишени, существенно различаются по своим электрофизиологическим и функциональным характеристикам. В связи с этим, помимо хорошо известных Ca^{2+} -каналов L-типа, выделяют еще несколько их разновидностей, включая Ca^{2+} -каналы T-, N- и P/Q-типов [16]. В почках T- и N- Ca^{2+} -каналы обнаружены в гладкой мускулатуре клубочковых артериол, гранулярных клетках ЮГА, продуцирующих ренин, и других структурах почечной ткани (см. таблицу) [35].

В последнее время в клиническую практику внедрены дигидропиридиновые БКК, которые отличаются от своих предшественников способностью взаимодействовать не только с Ca^{2+} -каналами L-типа, но и с другими их разновидностями, играющими важную роль в регуляции работы сердца, гладкой мускулатуры сосудов, почек и других органов. В эту группу препаратов входят двойные антагонисты T/L- Ca^{2+} -каналов бенедипин и менее изученный эфонидипин, обладающие выраженными нефропротективными свойствами.

Блокаторы T/L- Ca^{2+} -каналов в отличие от амлодипина расширяют, преимущественно, эфферентные артериолы клубочков и оказывают поэтому благоприятное влияние на гломерулярную гемодинамику, способствуя существенному снижению давления в гломерулярных капиллярах [16–18]. Препараты этого ряда не только более эффективно, чем обычные БКК L-типа, подавляют воспалительные и фибротические процессы, возникающие в клубочках и околоканальцевом интерстиции у животных с моделями тяжелой диабетической и недиабетической нефропатии [36, 37], но

и оказывает выраженное антиальдостероновое действие, значительно превосходя нифедипин по способности тормозить продукцию и выделение альдостерона клетками клубочковой зоны коры надпочечников [38]. Способность блокаторов T/L- Ca^{2+} -каналов снижать повышенное содержание альдостерона в плазме крови подтверждена и в клинических условиях при сравнении влияния этих БКК и амлодипина на нейрогормональный статус больных с АГ с ХБП [39, 40].

Оценка нефропротективной активности бенедипина у гипертензивных лиц с ХБП разной степени тяжести ограничена пока изучением его влияния на альбуминурию и концентрацию альдостерона в крови, повышенные значения которых являются факторами риска неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями.

Одной из таких работ стало исследование ABC, включавшее 45 гипертензивных пациентов с умеренной диабетической или недиабетической нефропатией, длительная терапия которых амлодипином или его комбинацией с иАПФ/БРА оказалась недостаточно эффективной. Замена амлодипина на бенедипин не только способствовала нормализации АД, но спустя 4 мес лечения вызвала в группе бенедипина снижение альбуминурии в среднем с 0,35 до 0,22 г/г креатинина мочи ($p = 0,0119$), а в группе лиц, получавших сочетание бенедипина с ингибиторами РАС, с 0,46 до 0,27 г/г креатинина мочи ($p = 0,0216$) [41]. Похожие результаты были получены и в работе, включавшей 104 больных с С2–С3 стадией ХБП и исходной альбуминурией 174 мг/г креатинина мочи, у которых, несмотря на назначение максимальных доз БРА, не был достигнут целевой уровень АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Сравнение нефропротективного действия амлодипина и бенедипина спустя 6 мес после добавления к БРА показало, что оба препарата оказывают одинаковое антигипертензивное действие, в то время как уровень снижения альбуминурии при назначении бенедипина составляет 24,8 %, а амлодипина – всего 0,5 % ($p < 0,0001$) [40]. Бенедипин оказался более эффективным препаратом, чем амлодипин, по влиянию на потерю белка с мочой и у более тяжелых гипертензивных больных с С3–С5 стадиями ХБП, получавших ранее лечение БРА в максимально рекомендуемых дозах. По данным, полученным в небольших группах таких пациентов, включение бенедипина в лекарственную терапию уменьшает уровень протеинурии спустя 6 мес наблюдения с исходных 3,2 г/г креатинина мочи на 29,4 % ($p < 0,05$), в то

время как амлодипин на фоне аналогичного снижения АД вызывает уменьшение этого показателя на 7,8 % ($p < 0,05$) [42].

Клинические исследования последнего времени подтвердили, что бенедипин существенно превосходит амлодипин и другие БКК L-типа по способности снижать повышенное содержание альдостерона в крови и нормализовать избыточную потерю с мочой альбуминов. По данным, полученным в небольшой группе больных с первичной АГ с С2 стадией ХБП, достигших целевого АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., замена обычных БКК на бенедипин в эквивалентной дозе обеспечивает не только поддержание адекватного уровня АД, но и сопровождается к концу 6-месячного периода наблюдения снижением концентрации альдостерона в крови на 11,8 % ($p = 0,002$) и уменьшением альбуминурии с 33,5 до 19,6 мг/г креатинина мочи ($p = 0,001$) [43]. Более благоприятное по сравнению с амлодипином влияние бенедипина на альбуминурию выявлено и у 108 гипертензивных больных с С2–С3 стадиями ХБП, имевших исходную потерю альбуминов с мочой ≥ 300 мг/г креатинина. Спустя 12 мес лечения выяснилось, что добавление к иАПФ/БРА амлодипина вызывает снижение альбуминурии на 25 %, в то время как включение в терапию бенедипина, несмотря на одинаковую антигипертензивную реакцию, ведет к снижению этого показателя на 51 % ($p = 0,031$) [44].

Нефропротективные дигидропиридиновые блокаторы N/L-Ca²⁺-каналов

Типичный представитель двойных блокаторов N/L-Ca²⁺-каналов – цилнидипин, так же как и бенедипин вызывает преимущественную дилатацию эфферентных артериол клубочков и оказывает благоприятное влияние на гломерулярную гемодинамику, препятствуя формированию внутриклубочковой гипертензии [15]. Цилнидипин превосходит амлодипин по антиоксидантной и противовоспалительной активности в мезангиальных клетках клубочков [45, 46], защищает подоциты от механического повреждения при гломерулярной гипертензии [47] и эффективно тормозит процессы фибротического повреждения почечной ткани у животных с моделями гипертонической и диабетической нефропатии [48, 49]. Этот препарат препятствует также выделению медиатора норадреналина симпатическими нервными окончаниями [50, 51] и в отличие от других дигидропиридиновых БКК обладает уникальной особенностью оказывать благоприятное влияние на нейрогуморальный статус больных с АГ, одновременно подавляя активность СНС, циркулиру-

ющей РАС и снижая концентрацию альдостерона в плазме крови [51–53].

Большинство клинических исследований, посвященных оценке нефропротективных свойств цилнидипина, выполнено в небольших группах гипертензивных больных с СД 2-го типа, осложненным ХБП разной степени тяжести.

В одном из них участвовали 35 пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, у которых, несмотря на длительную терапию иАПФ/БРА, не было достигнуто целевое АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Добавление к ингибиторам РАС амлодипина или цилнидипина спустя 6 мес лечения давало одинаковый антигипертензивный эффект, но потеря альбуминов с мочой в группе амлодипина практически не изменилась, в то время как уровень альбуминурии у пациентов, принимавших цилнидипин, упал почти в 2,9 раза ($p < 0,05$). К концу наблюдения в группе цилнидипина отмечено также достоверное снижение концентрации в моче биомаркера L-FABP, отражающего повреждение проксимальных канальцев и тубулоинтерстиция почек [54].

В исследовании J-CIRCLE, включавшем 70 пациентов с гипертензивным нефросклерозом и СД 2-го типа, изучалось влияние замены амлодипина на цилнидипин на динамику альбуминурии, превышавшей исходно 30 мг/г креатинина мочи. К концу наблюдения, продолжительность которого составила 3 мес, в группе лиц, получавших цилнидипин, не было отмечено дополнительных сдвигов в уровне АД или СКФ, однако логарифм отношения альбумин/креатинин мочи, использовавшийся в качестве показателя антиальбуминурического эффекта препарата, снизился с 2,14 до 2,06 ($p = 0,0282$) [55].

В другой работе, включавшей 71 больного с СД 2-го типа с ХБП С2 стадии, сравнивался антиальбуминурический эффект одного иАПФ эналаприла и его комбинации с цилнидипином. К концу 12-месячного периода наблюдения выяснилось, что в группе пациентов, получавших эналаприл, потеря альбуминов с мочой уменьшается в среднем с исходных 204,7 до 153,2 мг/24 ч (–25,7 %), а в группе эналаприла с цилнидипином – с 206,7 до 93,5 мг/24 ч (–54,9 %) ($p < 0,001$) на фоне одинакового снижения АД [56].

Данные, подтверждающие выраженный антиальбуминурический эффект цилнидипина, получены и при оценке влияния комбинации БРА валсартана с амлодипином или цилнидипином на динамику содержания альдостерона в крови 60 гипертензивных больных с СД или метабо-

лическим синдромом с С2–С3 стадиями ХБП. В результате установлено, что добавление обоих БКК к валсартану спустя 12 нед лечения ведет к одинаковому снижению АД до целевого уровня 135/80 мм рт. ст., однако в группе цилнидипина наблюдается значительно меньший прирост концентрации в крови альдостерона, чем в группе амлодипина. Одновременно включение цилнидипина в комбинацию с валсартаном оказывает у гипертензивных больных в отличие от амлодипина более благоприятное влияние на функцию почек, вызывая к концу наблюдения снижение альбуминурии с 114,9 до 73,9 мг/г креатинина мочи ($p < 0,05$) и увеличение натрийуреза на 11,6% ($p < 0,05$) [57].

Заключение

Результаты клинических исследований в небольших группах пациентов подтверждают превосходство дигидропиридинового БКК L-типа 3-го поколения лерканидипина и особенно двойных блокаторов T/L- Ca^{2+} -каналов бенедипина и N/L- Ca^{2+} -каналов цилнидипина над классическим БКК L-типа амлодипином по способности снижать альбуминурию у гипертензивных больных с С2–С3 стадиями ХБП диабетического и недиабетического происхождения. Однако эти данные получены в краткосрочных клинических наблюдениях и требуют подтверждения в более крупных и длительных клинических исследованиях. Остается также неясным, способны ли лерканидипин и другие нефропротективные дигидропиридиновые БКК при добавлении к иАПФ/БРА замедлять у больных с АГ с нарушенной функцией почек прогрессирование ХБП и ее переход в конечную стадию заболевания. В настоящее время в исследовании BEANIT с длительностью наблюдения до 24 мес проводится сравнительный анализ влияния антагониста T/L- Ca^{2+} -каналов бенедипина и диуретика гидрохлортиазида на АД, динамику СКФ, величину протеинурии и отношение альбумин/креатинин мочи у 511 гипертензивных больных с исходной СКФ >30 мл/мин/1,73 м² и уровнем альбуминурии $<3,5$ г/24 ч, получавших ранее длительное время иАПФ фозиноприл [60].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов ВА и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23 (3): 4-27
2. Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014; 23 (3): 4-27. (In Russ.)
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7):1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
4. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Drugs* 2019; 79 (4): 365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1
5. Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67 (5): 728-741. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011
6. Cheng Y, Huang R, Kim S et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in hypertensive patients: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (28): e4167. doi: 10.1097/MD.00000000000004167
7. Lu Z, Chen Y, Li L et al. Combination therapy of renin-angiotensin system inhibitors plus calcium channel blockers versus other two-drug combinations for hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017; 31 (1): 1-13. doi: 10.1038/jhh.2015.125
8. Riso CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 2014; 6 (7):517-530. doi: 10.4330/wic.v.6i.7.517
9. Grosskopf I, Shaish A, Charach J et al. Nifedipine treatment of hypertension is associated with accelerated clearance of postprandial lipemia. *Horm Metab Res* 2016; 48 (4): 257-262. doi: 10.1055/s-0035-1565180
10. Huang RS, Cheng YM, Zeng XX et al. Renoprotective effect of the combination of renin-angiotensin system inhibitor and calcium channel blocker in patients with hypertension and chronic kidney disease. *Clin Med J (Engl.)* 2016; 129 (5): 562-569. doi: 10.4103/0366-6999.176987
11. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 936-946. doi: 10.1001/archinte.165.8.936
12. Rahman M, Ford CE, Cutler JA et al. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (6): 989-1002. doi: 10.2215/CJN.07800811
13. Esnault VL, Brown EA, Apetrei E et al. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3 year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2008; 30 (3): 482-489. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.006
14. Narumi H, Takano H, Shindo S et al. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 62-69. doi: 10.1038/hr.2010.186
15. Backris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375 (9721): 1173-1181. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0
16. Takenaka T, Uchida K, Kojima E et al. Amlodipine and loop diuretics as a second anti-hypertensive medication for the treatment of hypertension with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33 (4): 210-215. doi: 10.3109/10641963.2011.583965
17. Hayashi K, Wakino S, Sugano N et al. Ca^{2+} channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res* 2007; 100 (3): 342-353. doi: 10.1161/01.RES.0000256155.31133.49
18. Ott C, Schneider MP, Ralf U et al. Effects of manidipine vs amlodipine on intrarenal haemodynamics in patients with arte-

- rial hypertension. *J Clin Pharmacol* 2013; 75 (1): 129-135. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04336.x
18. Homma K, Hayashi K, Yamaguchi S et al.. Renal microcirculation and calcium channel subtypes. *Curr Hypertens Rev* 2013; 9 (3): 182-186. doi: 10.2174/1573402110666140131100617
19. Konoshita T, Makino Y, Kimura T et al. A new generation N/L-type calcium channel blocker leads to less activation of the renin-angiotensin system compared with conventional L-type calcium channel blocker. *J Hypertens* 2010; 28 (10): 2156-2160. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833d01dd
20. Tawaramoto K, Kaneto H, Hashiramoto M et al. Azelnidipine, but not amlodipine, reduces urinary albumin excretion and carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: blood pressure control with olmesartan and azelnidipine in Type 2 diabetes (BOAT2 study). *Diabetol Metab Syndr* 2015; 17 (7) 80. doi: 10.1186/s13098-015-0073-9
21. Friis UG, Jorgensen F, Adreasen D et al. Membrane potential and cation channels in rat juxtaglomerular cells. *Acta Physiol Scand* 2004; 181 (4): 391-396. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01310.x
22. Aritomi S, Konda T, Yoshimura M. L/N-type calcium channel blocker suppresses reflex aldosterone production induced by antihypertensive action. *Heart Vessels* 2012; 27 (4): 419-423. doi: 10.1007/s00380-011-0191-8
23. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L et al. European Renal Best Practice (EBP) position statement on the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in nondialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplan* 2014; 29 (3): 490-496. doi: 10.1093/ndt/gft321
24. Cerbai E, Mugelli A. Lercanidipine and T-type calcium current. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22 (12): 4025-4031. doi: 10.26355/eurrev_201806_15289
25. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35 (3): 775-779. doi: 10.1161/01.HYP.35.3.775
26. Cominacini L, Fratta-Pasini A, Garbin U et al. Anti-oxidant activity of different dihydropyridines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 302 (4): 679-684. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00158-X
27. Vasigar P, Batmanabane M. Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; 4 (4): 238-242. doi: 10.4103/0976-500X.119707
28. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Differential effect of lercanidipine and nifedipine GTTS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (7): 596-599. doi: 10.1016/S0895-7061(03)00901-4
29. Seravalle J, Brambilla J, Pizzalla DP et al. Differential effects of enalapril-felodipine versus enalapril-lercanidipine combination drug treatment on sympathetic nerve traffic and metabolic profile in obesity-related hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10 (3): 244-251. doi: 10.1016/j.jash.2016.01.006
30. Tsiofis K, Tsiofis C, Dimitradis K et al. Differential effects of lercanidipine/enalapril versus amlodipine/enalapril and hydrochlorothiazide/enalapril on target organ damage and sympathetic activation in non-obese essential hypertensive subjects. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (supl 2): 35-41. doi: 10.1080/03007995.2016.1218839
31. Dalla-Vestra M, Pozza J, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabetes, ipertensione, albuminuria, lercanidipine). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259-266
32. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure. The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73-80. doi: 10.1081/JDI-42801
33. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG et al.. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010; 32 (2): 192-197. doi: 10.3109/08860220903541135
34. Robles NR, Calvo C, Sobrino J et al. Lercanidipine valuable effect on urine protein losses: the RED LEVEL study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (supl 2): 29-34. doi: 10.1080/03007995.2016.1218838
35. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Ландарь ЛН. Непропротективные свойства дигидропиридиновых блокаторов Ca²⁺ каналов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2010; 8 (1): 6-12
- Kuz'min OB, Zhezha VV, Landar' LN. Nephroprotective properties of dihydropyridine Ca²⁺ channels blockers. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2010; 8 (1): 6-12. (In Russ.)
36. Wu G, Xu M, Xu K, Hu Y. Benedipine protects kidney through inhibiting ROCK1 activity and reducing the epithelial-mesenchymal transdifferentiation in type 1 diabetic rats. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 174526. doi: 10.1155/2013/174526
37. Kazama I, Baba A, Matsubara M et al. Benedipine suppresses in situ proliferation of leukocytes and slows the progression of renal fibrosis in rat kidneys with advanced chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol* 2014; 128 (1-2): 67-79. doi: 10.1159/000368080
38. Akizuki O, Inayoshi A, Kitayama T et al. Blockade of T-type voltage-dependent Ca²⁺ channels by benedipine, a dihydropyridine channel blocker, inhibits aldosterone production in human adrenocortical cell line NCI-H295R. *Eur J Pharmacol* 2008; 584 (1-3): 424-434. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.001
39. Tsutamoto T, Tanaka T, Yamaji M et al. Long-term effect of efonidipine therapy on plasma aldosterone and left ventricular mass index in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2009; 32 (8): 670-674. doi: 10.1038/hr.2009.78
40. Abe M, Okada K, Maruyama N et al. Benedipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild-to-moderate stage chronic kidney disease with albuminuria. *Hypertens Res* 2011; 34 (2): 268-273. doi: 10.1038/hr.2010.221
41. Ohishi M, Takagi T, Ito N et al. Renal-protective effect of T- and L-type channel blockers in hypertensive patients: an amlodipine-to-benedipine changeover (ABC) study. *Hypertens Res* 2007; 30 (9): 797-806. doi: 10.1291/hyres.30.797
42. Abe M, Okada K, Maruyama T et al. Comparison of the antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benedipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2009; 32 (4): 270-275. doi: 10.1038/hr.2009.11
43. Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A. Effect of T/L-type calcium channel blocker benedipine on albuminuria and plasma aldosterone concentration. A pilot study involving switching from L-type calcium channel blockers to benedipine. *Int Heart J* 2014; 55 (6): 519-525. doi: 10.1536/ihj.14-034
44. Takayama T, Yoda S, Yjima Y et al. Improvement of augmentation index and urinary albumin excretion with benedipine in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int Heart J* 2016; 57 (1): 53-60. doi: 10.1536/ihj.15-208
45. Hishikawa K, Takase O, Idei M, Fujito T. Comparison of antioxidant activity of cilnidipine and amlodipine. *Kidney Int* 2009; 76 (2): 230-231. doi: 10.1038/ki.2009.146
46. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y, Saruta T. The effect of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangial cells. *Hypertens Res* 2000; 23 (5): 521-525
47. Lei B, Nakano D, Fujisawa T et al. N-type calcium channel inhibition with cilnidipine elicits glomerular podocyte protection independent of sympathetic nerve inhibition. *J Pharmacol Sci* 2012; 119 (4): 359-367. doi: 10.1254/jphs.12075FP
48. Mishima K, Maeshima A, Miya M et al. Involvement of N-type Ca (2+) channels in the fibrotic process of the kidney in the rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304 (6): F665-673. doi: 10.1152/ajprenal.00561.2012
49. Mori Y, Aritomi S, Niinuma K et al. Additive effects of cilnidipine, an L/N-type calcium channel blocker, and an angiotensin II receptor blocker on reducing cardiorenal damage in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats with type 2 diabetes mellitus. *Drug*

Des Devel Ther 2014; 8: 799-810. doi: 10.2147/DDDT.S47441

50. Uhrenholt TR, Nederquard O. Calcium channels involved in noradrenaline release from sympathetic neurons in rabbit carotid artery. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92 (5): 226-233. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920505

51. Toba H, Yoshida M, Tojo C et al. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine ameliorates proteinuria and inhibits the renal renin-angiotensin-aldosterone system in desoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertens Res* 2011; 34 (4): 521-529. doi: 10.1038/hr.2010.279

52. Aritomi S, Wagatsuma H, Humata T et al. Expression of N-type calcium channels human adrenocortical cells and their contribution to corticosteroid synthesis. *Hypertens Res* 2011; 34 (2): 193-201. doi: 10.1038/hr.2010.191

53. Takahara A. Cilnidipine: a new generation Ca channel blocker with inhibitory action on sympathetic neurotransmitter release. *Cardiovasc Ther* 2009; 27 (2): 124-139. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00079.x

54. Soeki T, Kitani M, Kusunose K et al. Renoprotective and antioxidant effects of cilnidipine in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2012; 35 (11): 1058-1062. doi: 10.1038/hr.2012.96

55. Uchida S, Takahashi M, Sugawara M et al. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (10): 746-753. doi: 10.1111/jch.12412

56. Singh VK, Mishra A, Gupta KK et al. Reduction of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and with cilnidipine. *Indian J Nephrol* 2015; 25 (6): 334-339. doi: 10.4103/0971-4065.151764

57. Konoshita T, Kaeriyama S, Urabe M et al. On the top of ARB N/L-type calcium channel blocker leads to less elevation of aldosterone. *Biosci Rep* 2016; 36 (5): e00381. doi: 10.1042/BSR20160129

58. Zhao PL, Wang XT, Zhang XM et al. Tubular and cellular localization of the cardiac L-type calcium channel in the rat kidney. *Kidney Int* 2002; 61 (4): 1398-1406. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00267.x

59. Andreasen D, Jensen BL, Hansen PB et al. The alpha (1G)-subunits of voltage-dependent Ca (2+) channel is localized in rat distal nephron and collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279 (6): F997-F1005

60. Xue C, Zhou C, Yang B et al. Comparison of efficacy and safety between benidipine and hydrochlorothiazide in fosinopril-treated hypertensive patients with chronic kidney disease: protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7 (2): e013672. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013672

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

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

Жежа Владислав Викторович, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9510385128; E-mail: zhezha56@mail.ru ORCID: 0000-0003-1321-2101

Белянин Виталий Васильевич канд мед наук
460000, Россия, Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9878703415; E-mail: Vitbelya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1981-179X

About the authors:

Prof. Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru ORCID: 0000-0003-3730-3665

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD,
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9510385128; E-mail: zhezha56@mail.ru ORCID: 0000-0003-1321-2101

Vitaliy V. Belyanin, MD, PhD,
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9128442604; E-mail: Vitbelya@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1981-179X

Поступила в редакцию: 21.10.2019

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 21.10.2019

Accepted for publication: 25.01.2021

© К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, 2021
УДК 616.61 : 616.379-008.64]-092 : 575.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-35-42

*К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов², В.В. Фомин³, Ж.А. Муркамилова⁴,
Ф.А. Юсупов⁵*

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

¹НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызстан; ²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан; ³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; ⁴Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан; ⁵Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

РЕФЕРАТ

Диабетическая нефропатия (ДН) является хроническим осложнением диабета и наиболее распространенной причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). Были предложены многочисленные факторы, как способствующие развитию ДН, так и участвующие в её патогенезе. Однако молекулярные механизмы, которые приводят к развитию ДН, остаются на сегодняшний день не вполне понятными. В последнее время с развитием высокопроизводительных технологий появляются доказательства, свидетельствующие об эпигенетических механизмах регуляции экспрессии генов, включая метилирование ДНК, некодирующие РНК и гистоновые модификации, которые играют ключевую роль в патогенезе ДН посредством вторичной регуляции генов. Все эти данные могут способствовать созданию новых, более эффективных диагностических и терапевтических технологий для ДН.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, эпигенетика, метилирование ДНК, некодирующие РНК, гистоновые модификации

*К.А. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov², V.V. Fomin³, Zh.A. Murkamilova⁴,
F.A. Yusupov⁵*

THE ROLE OF EPIGENETIC MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

¹Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Kyrgyzstan; ²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁴Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan; ⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is a chronic complication of diabetes and the most common cause of the end-stage renal disease (ESRD). Numerous factors have been considered, both contributing to the development of DN, and participating in its pathogenesis. However, to date, the molecular mechanisms, that lead to the development of DN, remain not fully understood. Recently, with the development of high-performance technologies, evidence demonstrating epigenetic mechanisms of regulation of gene expression, including DNA methylation, non-coding RNAs, and histone modifications that play a key role in the pathogenesis of DN through the secondary regulation of genes are starting to appear. All these data can contribute to the creation of new, more effective diagnostic and therapeutic technologies for DN.

Keywords: diabetic nephropathy, epigenetics, DNA methylation, non-coding RNA, histone modification

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии. *Нефрология* 2021;25(2):35-42. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-35-42

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):35-42. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-35-42

Контактная информация:

Муркамилов И. Т. 720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92. Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, кафедра факультетской терапии. Тел.: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Corresponding author:

Ilkhom T. Murkamilov, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan, Akhunbaev Street, 92, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Department of faculty therapy. Phone: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является основным осложнением сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов, характеризуется гломерулярной гипертрофией, протеинурией, снижением клубочковой фильтрации и ренальным фиброзом, что приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН), высокому сердечно-сосудистому риску, инвалидизации и смертности больных [1]. В этой связи раннее выявление больных с СД, предрасположенных к развитию ДН, может служить важным шагом к более эффективным профилактическим и лечебным мероприятиям с целью предотвращения наступления неблагоприятных исходов [2].

ДН классифицируется как осложнение диабета, обусловленное поражением мелких кровеносных сосудов почки. Многочисленные факторы, в том числе этническая принадлежность и наследственные генетические особенности, были предложены для объяснения причины развития ДН [3, 4]. Внутр клубочковая гипертензия и гиперфильтрация возникают из-за гипергликемии, резистентности к инсулину и нарушенной гемодинамики. Однако молекулярные механизмы, ведущие к развитию ДН, остаются до сих пор не вполне понятными.

В последнее время появляются данные, свидетельствующие о важной роли эпигенетических механизмов в патогенезе ДН. В этой связи весьма интересным представляется тот факт, что у людей, подверженных гипергликемии, с большей долей вероятности могут развиваться диабетические осложнения. В основе этого феномена лежит так называемая «метаболическая память», которая имеет эпигенетическое происхождение [5]. Эпигенетика – сравнительно недавнее направление биологической науки, изучающее наследуемые свойства организма, которые не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК [3]. Эпигенетические модификации включают метилирование ДНК, гистоновые посттрансляционные модификации (ПТМ) и некодирующие РНК [6]. Наиболее известным и хорошо изученным к настоящему времени эпигенетическим механизмом является метилирование цитозиновых оснований ДНК, в результате которого нуклеотид ДНК, цитозин, превращается в 5-метилцитозин. Другим значимым эпигенетическим знаком является модификация гистоновых белков, вокруг которых наматывается нить ДНК для образования нуклеосомы. Кроме того, в качестве важной части эпигенетики рассматриваются некодирующие РНК, которые могут регулировать экс-

прессию генов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции [7].

Многочисленные исследования показывают, что эпигенетические процессы участвуют и в патогенезе ДН. В этом обзоре мы обсудим последние достижения в изучении эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов при ДН с фокусированием внимания на роли трёх типов эпигенетической модификации – метилирования ДНК, некодирующих РНК и гистоновых модификаций.

Метилирование ДНК при диабетической нефропатии

Наиболее изученным эпигенетическим механизмом является метилирование ДНК – ковалентная модификация, которой подвергаются преимущественно остатки цитозина, находящиеся перед остатками гуанина (СрG-динуклеотиды, СрG-сайты) в полинуклеотидной цепи. При этом метильная группа переносится с молекулы S-аденозинметионина (SAM) на углерод в пятом положении пиримидинового кольца с образованием 5-метилцитозина. Метилирование ДНК, часто описываемое как «замалчивающая» эпигенетическая метка, катализируется специфическими ДНК-метилтрансферазами [8]. Как правило, если метилирование ДНК происходит в области промотора гена, то это приводит к ингибированию (репрессии) данного гена. В то же время, если метилирование ДНК происходит в кодируемых областях гена, оно может модулировать элонгацию транскрипции и альтернативный сплайсинг. Метилирование ДНК широко представлено в геномах различных организмов и имеет большое значение для их развития [9].

Предполагается наличие двух основных механизмов транскрипционного блока. Первый состоит в том, что 5-метилцитозин ингибирует связывание с ДНК некоторых факторов транскрипции, мишенями, для которых являются последовательности, содержащие СрG-нуклеотиды. В реализацию второго механизма вовлечены белки и белковые комплексы, которые специфично связываются с метилированными СрG-динуклеотидами и ингибируют присоединение к ДНК факторов транскрипции [7].

Сообщается, что гипергликемия может модулировать ДНК-метилирование. В частности, в проксимальных канальцах почек при диабете наблюдалось индуцирование аномального метилирования ДНК [9, 10]. Однако не только повышенный уровень глюкозы является причиной развития недостаточно адаптивных эпигенетических изменений

при диабете. На эпигенетический профиль могут влиять и многие другие факторы, такие как гипоксия, воспаление и цитокины [11, 12]. Роль метилирования ДНК в ДН привлекает большое внимание, отчасти и в связи с применением высокопроизводительных технологий секвенирования.

При сравнении пациентов с СД 2-го типа «с» или «без» ДН несколько генов имели чётко различающийся характер метилирования. Одним из них был ген UNC13B, который по оценкам опосредует апоптоз гломерулярных клеток, вызванный гипергликемией, и может иметь отношение к инициации и патогенезу ДН [13]. Другая группа исследователей идентифицировали 187 генных мишеней, которые демонстрировали различия в метилировании ДНК, выделенных из слюны пациентов с диабетом 2-го типа и ТСПН по сравнению с пациентами с диабетом без ТСПН [14]. В микропрепарированных канальцах пациентов с ДН профили ДНК-метилирования демонстрировали различия в метилированных генах, участвующих в фиброгенезе [15]. В другом исследовании анализ метилирования ДНК в эпителиальных клетках канальцев почек показал значительные различия в метилировании 1061 гена у пациентов с ДН по сравнению с контролем [16].

Участие метилирования ДНК в патогенезе ДН также подтверждается экспериментальными исследованиями. Сообщается, что гиперметилирование RASAL1 (активаторы RAS-подобных белков) повышало активацию Ras (белки, регулирующие размножение клеток) в фибробластах, что способствовало их пролиферации и развитию фиброза [17]. Воздействие гипергликемии на эндотелиальные клетки сосудов изменяло характер метилирования ДНК в нескольких генах, участвующих в дисфункции эндотелиальных клеток [18].

В совокупности этими исследованиями были идентифицированы гены, специфичные для ДН, а также доказана важность ДНК-метилирования в регуляции фибротических и других генов, связанных с развитием ДН.

Некодирующие РНК при диабетической нефропатии

РНК ранее рассматривалась в качестве не более чем промежуточной молекулы, которая служит матрицей для синтеза белка. Однако с развитием высокопроизводительных технологий классический взгляд на молекулярную биологию в корне изменился [19, 20]. По оценкам менее чем 2 % человеческого генома транскрибируется в РНК, которые могут кодировать белок [21–23]. Это означает, что большинство РНК являются некодирую-

щими белок РНК (нкРНК), которые можно разделить на длинные нкРНК (более 200 нуклеотидов в длину) и малые нкРНК (менее 200 нуклеотидов), называемые микроРНК.

МикроРНК (microRNA, abbreviated miRNA) представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, способные подавлять мишени мРНК. МикроРНК содержат 20 ~ 22 нуклеотидов и обычно связываются с 3'-транслированными областями таргетной мРНК, чтобы способствовать трансляционной репрессии и /или деградации мРНК [24]. Сообщается, что более чем 250 зрелых микроРНК идентифицированы у человека, которые регулируют, по крайней мере, 60 % белок-кодирующих генов [25]. Следовательно, микроРНК могут модифицировать экспрессию многочисленных генов, чтобы модулировать ключевые клеточные функции и влиять на течение различных заболеваний, в том числе и ДН.

Помимо того, получены данные, свидетельствующие об органной и тканевой специфичности микроРНК. Например, некоторые микроРНК (miR-192, miR-194, miR-204, miR-215 и miR-216a) экспрессируются, преимущественно, в почках и, соответственно, рассматриваются как имеющие отношение к регуляции почечных функций [26]. С другой стороны – имеются различия и в экспрессии микроРНК в корковом и мозговом веществе почки. Так, экспрессия микроРНК-192 в корковом веществе была в 20 раз выше, чем в мозговом [19]. Были идентифицированы и многие другие микроРНК, участвующие в патогенезе ДН [28]. Так, в мезангиальных клетках и почечных клубочках диабетических мышей в ответ на введение TGF- β 1 отмечалась стимуляция нескольких микроРНК (miR-192, miR-200b/c, miR-21 и miR-1207-5p) по сравнению с недиабетическими контрольными мышцами (как известно, TGF- β 1 сигнальный путь является основным регулятором почечного фиброза, который играет важную роль в развитии ДН). Среди этих микроРНК наиболее изученной является miR-192.

Сообщалось, что экспрессия miR-192 была повышена в клубочках мышей со стрептозотацин (STZ)-индуцированным СД и у мышей с генотипом db/db (линия мышей с «нуль» мутацией по рецептору лептина – LEPR) [29]. Экспрессия miR-192 увеличивалась также в клетках канальцев, обработанных TGF- β 1 [30]. В этой связи весьма интересные данные получены Putta et al. [36, 37], которые ингибировали экспрессию miR-192 на мышинной модели ДН. В почках диабетических мышей ингибирование miR-192 существен-

но снижало экспрессию генов коллагена, TGF- β 1 и фибронектина, а также ослабляло протеинурию у этих диабетических мышей. Авторы исследования считают, что полученные ими результаты свидетельствуют о возможности использования новых подходов к терапии ДН, основанных на модулировании экспрессии микроРНК [36, 37].

В многочисленных исследованиях изучались и другие функции miR-192 при ДН. По результатам этих исследований функции miR-192 при ДН можно суммировать следующим образом: 1) miR-192 могут стимулировать экспрессию в мезангиальных клетках почки ключевых коллагеновых генов Col1a2 и Col4a1, которые связаны с патогенезом ДН [29]; 2) miR-192 способны влиять на экспрессию других микроРНК, таких как miR-216a / miR-217 и miR-200b/c, которые, в свою очередь, участвуют в регулировании уровней Zeb1 и Zeb2 (репрессоры E-box, сайта связывания белка на промоторе ДНК) и экспрессии коллагена, способствуя авторегуляции TGF- β 1 в мышечных мезангиальных клетках путем ингибирования Zeb1. Кроме того, miR-216 / miR-217 также были связаны с TGF- β 1-индуцированной активацией Akt (семейство внутриклеточных белков, регулирующих активность цитозольных протеинов) и клеточной гипертрофией, которые являются ключевыми характеристиками ДН [38]; 3) miR-192 участвуют в формировании петли амплификации с p53 (фактор транскрипции) в ответ на введение TGF- β 1. В этом исследовании уровни TGF- β 1, p53 и miR-192 были повышены в корковом веществе почки диабетических мышей по сравнению с контрольными мышами [34]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что miR-192 является одним из ключевых регуляторов патогенетических механизмов при ДН.

Сходным образом miR-21 модулировал экспрессию и активность важных факторов, связанных с диабетической почечной болезнью. Механизм регулирования miR-21 почечного повреждения заключается в воздействии на Smad7 (белок, являющийся антагонистом рецептора TGF- β 1), потому что снижение активности miR-21 может восстановить уровни Smad7 и подавить активацию сигнальных путей TGF- β и NF- κ B [39]. В корковом веществе почки eNOS-дефицитных мышей (OVE26) с СД 1-го типа активность miR-21 была повышена, что могло оказать воздействие на Pten (гомолог фосфатазы и тензина) и способствовать активации mTOR (внутриклеточный протеин, регулирующий развитие и гипертрофию мышечных волокон), которая связана с ДН.

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs, long non-coding RNAs). Длинные некодирующие РНК определяются как большая и разнообразная группа некодирующих белок транскриптов длиной более 200 нуклеотидов [40]. Накопленные данные свидетельствуют, что длинные некодирующие РНК влияют на транскрипцию, процессинг пре-мРНК и трансляцию [43, 44]. Однако в отличие от микроРНК имеются только несколько исследований, в которых обнаружена связь lncRNAs с ДН. Например, в исследовании Kato et al. [45] экспрессия lncRNA RP23, как гена-хозяина, и ассоциированных с ней miR-216 и miR-217 индуцировалась введением TGF- β 1. Другой ген-хозяин lncRNA CJ241444 участвовал в корегуляции совместно с miR-192 и также индуцировался введением TGF- β 1. Этот механизм регуляции включал факторы транскрипции Smad, белок C-ets-1 и ацетилирование гистонов [46]. Генетический анализ, проведенный на основе метода беспорогового анализа представленности генов (GSEA, gene set enrichment analyses), показал, что экспрессия мегакластера в составе почти 40 микроРНК и их хозяина, длинного некодирующего транскрипта РНК (lnc-MGC), координированно повышалась в клубочках на мышечной модели ДН. При этом ингибирование lncRNA MGC снижало экспрессию кластера miRNAs и уменьшало ранние признаки ДН в мезангиальных клетках *in vitro* и у мышей *in vivo* [47].

В другом исследовании [48] сообщалось о том, что экспрессия 21 наиболее изученных lncRNAs была стимулирована в почках у мышей дикого типа, но подавлена у Smad3-нокаутных мышей. Беспристрастный анализ РНК-секвенирования почечных клубочков выявил дифференциальное экспрессирование lncRNA Tug1 в диабетической среде. Как было установлено, ген Tug1 регулирует митохондриальную биоэнергетику при диабетической нефропатии [49].

Ещё одна lncRNA, названная Malat1, может иметь отношение к ДН. Экспрессия данной lncRNA повышалась в эндотелиальных клетках пупочной вены человека, инкубированной в среде с высоким содержанием глюкозы [52]. Это было связано с параллельным увеличением сывороточного амилоидного антигена 3 (SAA3), а также воспалительных цитокинов – TNF- α и интерлейкина-6. Уровень MALAT1 был значительно повышен также в почках диабетических мышей, которые показывали сходные изменения. Такие клеточные изменения были предотвращены после трансфекции специфической siRNA (small interfering RNA)

MALAT1 [52]. Результаты этого исследования показывают, что lncRNA MALAT1 регулирует индуцированную глюкозой стимуляцию воспалительных медиаторов посредством активации SAA3. Идентификация этого механизма открывает большие возможности для развития новых терапевтических технологий, нацеленных на специфические молекулы РНК.

Модификации гистонов при диабетической нефропатии

Как известно, нить ДНК накручена на белковый комплекс, называемый нуклеосомой. В свою очередь, нуклеосома состоит из 4 типов ядерных белков – гистонов H2A, H2B, H3, H4. В состав гистонов входят положительно заряженные аминокислоты (лизин и аргинин), которые сосредоточены в их концевых участках. Эти гистоновые концевые фрагменты (главным образом, N-терминальные участки или N-концевые «хвосты») могут претерпевать многочисленные посттрансляционные модификации (ПТМ), такие как ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и т.д. [53]. К наиболее важным ПТМ гистонов относятся ацетилирование лизина, метилирование лизина и фосфорилирование лизина. Ацетилирование лизина катализируется гистоновыми ацетилтрансферазами, например p300 и CBP (CREB-binding protein), которые также действуют как транскрипционные коактиваторы, а деацетилирование – посредством HDAC (histone deacetylase). В то же время, метилирование лизина катализируется лизин-метилтрансферазами, а деметилирование – лизин-деметилазами [54].

Гистоновые ПТМ являются одними из наиболее охарактеризованных эпигенетических изменений при диабете, их роль при ДН изучалась в *in vitro* и *in vivo* исследованиях [55]. Так, функциональная роль метилирования лизина гистона H3 при TGF- β 1-опосредованной экспрессии гена экстрацеллюлярного матрикса в мезангиальных клетках была продемонстрирована у крыс с нормальным и высоким уровнями глюкозы в крови [56]. В другом исследовании сообщалось, что высокий уровень глюкозы ингибирует метилирование ДНК и повышает содержание ацетилированной формы гистона H3K9 (H3K9ac) на промоторе редокс-регулирующего белка p66 и стимулирует экспрессию адапторного белка p66shc в диабетической мышинной почке [57]. Гистоновые модификации показали связь и с микроРНК. Так, ацетилирование гистона посредством p300, активируемое Akt, участвует в индукции miR-192 при диабетической нефропатии. В совокупности эти данные

позволяют глубже понять механизм регуляции микроРНК через сигнал-опосредованные изменения в эпигенетическом ацетилировании гистона в норме и при болезненных состояниях [46].

Перспективы использования эпигенетических механизмов в диагностике и терапии диабетической нефропатии

Как основная причина почечной недостаточности, ДН во всём мире требует заместительной почечной терапии. Вместе с тем, эффективные методы раннего выявления и механизмы противодействия прогрессированию патофизиологических изменений при ДН остаются до сих пор не вполне ясными [58, 59]. Микроальбуминурия до настоящего времени представляет собой «золотой стандарт» диагностики ДН в рутинной практике, хотя прогностическая значимость и специфичность этого метода в выявлении диабетического поражения почек ограничены [2]. Однако с развитием новых технологий, таких как количественная ПЦР в реальном времени, ДНК-микрочипы и высокопроизводительное секвенирование, стало возможным использовать нкРНК в качестве более чувствительных биомаркеров ДН. Для этого у некодирующих белок РНК имеются все необходимые характеристики. Во-первых, микроРНК имеют определенную стабильность и обладают тканевой специфичностью. Во-вторых, микроРНК обильно экспрессируются в моче и сохраняют устойчивость в тканях [60, 61]. В-третьих, в некоторых случаях уровень экспрессии микроРНК изменяется уже на ранней стадии развития ДН, что связано с фиброзом [62]. Например, Mohan et al. [63] сообщают, что miR-451-5p и miR-16 выполняют защитную функцию при диабете (низкие уровни в почках этих микроРНК были ассоциированы с более высокими индексами ренальной патологии), воздействуя на гены воспаления и фиброза в почечной ткани, в то время как повышение содержания miR-451-5p в экзосомах мочи может иметь прогностическую ценность в качестве раннего и чувствительного неинвазивного биомаркера ренальной дисфункции. Это может потенциально помочь в выявлении лиц с диабетом, у которых в последующем могут развиваться сосудистые осложнения в почках. Подобно микроРНК, lncRNAs также могут оказаться весьма полезными в серийном мониторинге пациентов с диабетом.

Современная стандартная терапия диабетической нефропатии включает интенсивное лечение гипергликемии и жёсткий контроль кровяного давления, главным образом, через блокаду системы ренин-ангиотензин (RAS) [64]. В то же время,

как уже упоминалось, при ДН наблюдается аномальная экспрессия микроРНК. В этой связи направленная регуляция экспрессии микроРНК может быть рассмотрена в качестве нового подхода к терапии ДН.

Как обсуждалось выше, метилирование гистонов имеет связь с феноменом «метаболической памяти». Предварительные исследования с эндотелиальными клетками показали, что преходящие эпизоды гипергликемии могут стимулировать изменения в экспрессии генов, которые зависят от модификаций гистонов. Примечательно, что эти изменения в экспрессии генов сохранялись и после возвращения организма к состоянию нормогликемии [65]. Однако молекулярные механизмы «метаболической памяти» пока ещё полностью не раскрыты, и в этой связи продолжение исследований в данном направлении могут оказаться полезными и привести к разработке высокоэффективных терапевтических технологий и снизить в мире бремя диабетической нефропатии.

ВЫВОДЫ

Патогенез ДН включает сложные взаимодействия между метаболическими и гемодинамическими факторами и, в то же время, растущее с каждым годом число исследований свидетельствует о важной роли эпигенетических модификаций при ДН. В этом обзоре мы осветили некоторые новые механизмы патогенеза ДН, включая метилирование ДНК, некодируемые РНК и гистоновую модификацию. Быстрое развитие высокопроизводительных методов скрининга генома значительно расширило понимание генетических и эпигенетических изменений при ДН. В отличие от генетических изменений эпигенетические изменения обратимы, что дает возможность разработки на их основе новых терапевтических технологий. Однако механизм действия этих ингибиторов в настоящее время не совсем ясен, и для его полного понимания требуется проведение дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; 14 (1): 81-88
2. Kamysheva ES, Bobkova IN, Kutyryna IM. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной

- терапии. *Сахарный диабет* 2017; 20 (1):42-50. <https://doi.org/10.14341/DM8237>
3. Kamysheva ES, Bobkova IN, Kutyryna IM. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Diabetes mellitus* 2017;20:1:42-50. <https://doi.org/10.14341/DM8237>
4. Regele F, Jelencsics K, Shiffman D et al. Genome-wide studies to identify risk factors for kidney disease with a focus on patients with diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30 (4): iv26-iv34. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv087>
5. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA et al. Disparities in incidence of diabetic endstage renal disease according to race and type of diabetes. *New England Journal of Medicine* 1989; 321(16):1074-1079. <https://doi.org/10.1056/NEJM198910193211603>
6. Pirola L, Balcerczyk A, Okabe J, El-Osta A. Epigenetic phenomena linked to diabetic complications. *Nature Reviews Endocrinology* 2010; 6(12):665-675. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.188>
7. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology* 2010; 28 (10):1057-1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.1685>
8. Thomas MC. Epigenetic mechanisms in diabetic kidney disease. *Current Diabetes Reports* 2016;16:3:31. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0723-9>
9. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, startsites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics* 2012; 13 (7):484-492. <https://doi.org/10.1038/nrg3230>
10. Barres R, Osler ME, Yan J et al. Non-CpG methylation of the PGC-1 α promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell Metabolism* 2009; 10(3):189-198. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.07.011>
11. Marumo T, Yagi S, Kawarazaki W et al. Diabetes induces aberrant DNA methylation in the proximal tubules of the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26 (10):2388-2397. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070665>
12. Wu R, Wang L, Yin R, et al. Epigenetics/epigenomics and prevention by curcumin of early stages of inflammatory-driven colon cancer. *Molecular Carcinogenesis* 2020. <https://doi.org/10.1002/mc.23146>
13. Gu HF. Genetic and epigenetic studies in diabetic kidney disease. *Frontiers in genetics* 2019;10:507. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00507>
14. Bell CG, Teschendorff AE, Rakyan VK et al. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Medical Genomics* 2010;3:33. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-33>
15. Sapientia C, Lee J, Powell J et al. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. *Epigenetics* 2011; 6(1):20-28. <https://doi.org/10.4161/epi.6.1.13362>
16. Hasegawa K, Wakino S, Simic P et al. Renal tubular sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing claudin-1 overexpression in podocytes. *Nature Medicine* 2013; 19(11):1496-1504. <https://doi.org/10.1038/nm.3363>
17. Ko Y-A, Mohtat D, Suzuki M et al. Cytosine methylation changes in enhancer regions of core pro-fibrotic genes characterize kidney fibrosis development. *Genome Biology* 2013;14(10): article R108. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r108>
18. Bechtel W, McGoohan S, Zeisberger EM. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nature Medicine* 2010;5:16:544-550. <https://doi.org/10.1038/nm.2135>
19. Pirola L, Balcerczyk A, Tothill RW et al. Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells. *Genome Research* 2011; 21(10):1601-1615. <https://doi.org/10.1101/gr.116095.110>
20. Liang F, Holt I, Perteu G et al. Gene index analysis of the human genome estimates approximately 120,000 genes. *Nature Genetics* 2000; 25(2): 239-240. <https://doi.org/10.1038/76126>
21. Kapranov P, Cawley SE, Drenkow J et al. Large-scale transcriptional activity in chromosomes 21 and 22. *Science* 2002; 296 (5569):916-919. Doi: 10.1126/science.1068597
22. Djebali S, Davis CA, Merkel A et al. Landscape of tran-

- scription in human cells. *Nature* 2012;489:101–108. <https://doi.org/10.1038/nature11233>
22. Consortium Encode Project. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489: 57–74. <https://doi.org/10.1038/nature11247>
23. Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature* 2002; 420: 563–573. <https://doi.org/10.1038/nature01266>
24. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136 (2):215–233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
25. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Research* 2014;1:42:D68–D73. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1181>
26. Sun Y, Koo S, White N et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic acids research* 2004; 32(22): article e188. <https://doi.org/10.1093/nar/gnh186>
27. Tian Z, Greene AS, Pietrusz JL et al. MicroRNA-target pairs in the rat kidney identified by microRNA microarray, proteomic, and bioinformatic analysis. *Genome Research* 2008; 18(3):404–411. <https://doi.org/10.1101/gr.6587008>
28. Wu H, Kong L, Zhou S et al. The role of microRNAs in diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Research* 2014; 2014: article ID 920134, 12 pages. <https://doi.org/10.1155/2014/920134>
29. Kato M, Zhang J, Wang M et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF- β -induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(9):3432–3437. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611192104>
30. Chung ACK, Huang XR, Meng X, Lan XY. miR-192 mediates TGF- β /Smad3-driven renal fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21(8):1317–1325. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010020134>
31. Krupa A, Jenkins R, DongLuo D et al. Loss of microRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21(3):438–447. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009050530>
32. Wang B, Herman-Edelstein M, Koh P et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor- β . *Diabetes* 2010;59(7):1794–1802. <https://doi.org/10.2337/db09-1736>
33. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy-emerging epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology* 2014;10 (9):517–530. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.116>
34. Deshpande SD, Putta S, Wang M et al. Transforming growth factor- β -induced cross talk between p53 and a MicroRNA in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2013; 62(9):3151–3162. <https://doi.org/10.2337/db13-0305>
35. Kato M, Natarajan R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: Functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015; 1353:72–88. <https://doi.org/10.1111/nyas.12758>
36. Putta S, Lanting L, Sun G, Lawson G, Kato M, Natarajan R. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 23(3):458–469. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011050485>
37. Jia Y, Guan M, Zheng Z et al. MiRNAs in urine extracellular vesicles as predictors of early-stage diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Research* 2016; 2016: Article ID 7932765, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2016/7932765>
38. Kato M, Arce L, Wang M et al. A microRNA circuit mediates transforming growth factor- β 1 autoregulation in renal glomerular mesangial cells. *Kidney International* 2011; 80(4): 358–368. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.43>
39. Zhong X, Chung ACK, Chen HY et al. MiR-21 is a key therapeutic target for renal injury in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56(3):663–674. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2804-x>
40. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annual Review of Biochemistry* 2012; 81: 145–166. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051410-092902>
41. Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136 (4):629–641. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.006>
42. Ebert MS, Sharp PA. Emerging roles for natural microRNA sponges. *Current Biology* 2010; 20 (19):R858–R861. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.08.052>
43. Yang X, Tao L, Zhu J, Zhang S. Long Noncoding RNA FTX Reduces Hypertrophy of Neonatal Mouse Cardiac Myocytes and Regulates the PTEN/PI3K/Akt Signaling Pathway by Sponging MicroRNA-22. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2019;25:9609–9617. <https://doi.org/10.12659/MSM.919654>
44. Reichelt-Wurm S, Wirtz T, Chittka D, et al. Glomerular expression pattern of long non-coding RNAs in the type 2 diabetes mellitus BTBR mouse model. *Scientific reports* 2019;9:1:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46180-1>
45. Kato M, Putta S, Wang M et al. TGF- β activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nature Cell Biology* 2009;11(7):881–889. <https://doi.org/10.1038/ncb1897>
46. Kato M, Dang V, Wang M et al. TGF- β induces acetylation of chromatin and of Ets-1 to alleviate repression of miR-192 in diabetic nephropathy. *Science Signaling* 2013;6 (278): article no. ra43. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2003389>
47. Kato M, Wang M, Chen Z et al. An endoplasmic reticulum stress-regulated lncRNA hosting a microRNA megacluster induces early features of diabetic nephropathy. *Nature Communications* 2016;7: article 12864. <https://doi.org/10.1038/ncomms12864>
48. Zhou Q, Chung ACK, Huang XR, Dong Y, Yu X, Lan HY. Identification of novel long noncoding rnas associated with TGF- β /Smad3-mediated renal inflammation and fibrosis by RNA sequencing. *American Journal of Pathology* 2014; 184(2):409–417. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.10.007>
49. Long J, Badal SS, Ye Z et al. Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Investigation* 2016;126(11):4205–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI87927>
50. Ji P, Diederichs S, Wang W et al. MALAT-1, a novel non-coding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003;22 (39):8031–8041. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206928>
51. Liu J.-Y, Yao J, Li X.-M et al. Pathogenic role of lncRNA MALAT1 in endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Cell Death and Disease* 2014; 5: article ID e1506. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.466>
52. Puthanveetil P, Chen S, Feng B, Gautam A, Chakrabarti S. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2015; 19 (6):1418–1425. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12576>
53. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128(4):693–705. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.005>
54. Liu R, Lee K, He JC. Genetics and epigenetics of diabetic nephropathy. *Kidney Diseases* 2015; 1(1):42–51. <https://doi.org/10.1159/000381796>
55. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *The Journal of Experimental Medicine* 2008; 205:2409–2417. <https://doi.org/10.1084/jem.20081188>
56. Sun G, Reddy MA, Yuan H, Lanting L, Kato M, Natarajan R. Epigenetic histone methylation modulates fibrotic gene expression. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21 (12):2069–2080. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060633>
57. Bock F, Shahzad K, Wang H et al. Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the

redox enzyme p66Shc. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110 (2): 648–653. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218667110>

58. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetology & metabolic syndrome* 2019; 11:1:7. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0403-4>

59. Raval N, Kumawat A, Kalyane D, Kalia K, Tekade RK. Understanding molecular upsets in diabetic nephropathy to identify novel targets and treatment opportunities. *Drug Discovery Today* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.008>

60. Li M, Guo Q, Cai H et al. miR-218 regulates diabetic nephropathy via targeting IKK- β and modulating NK- κ B-mediated inflammation. *Journal of cellular physiology* 2020; 235:4:3362–3371. <https://doi.org/10.1002/jcp.29224>

61. Nascimento LR, Domingueti CP. MicroRNAs: new biomarkers and promising therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology* 2019. AHEAD. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0165>

62. Lai JY, Luo J, O'Connor C et al. MicroRNA-21 in glomerular injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26 (4):805–816. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013121274>

63. Mohan A, Singh RS, Kumari M et al. Urinary exosomal microRNA-451-5p is a potential early biomarker of diabetic nephropathy in rats. *PLoS ONE* 2016; 11(4):article ID e0154055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154055>

64. Dounousi E, Duni A, Leivaditis K et al. Improvements in the management of diabetic nephropathy. *Review of Diabetic Studies* 2015; 12(1-2):119–133. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.119>

65. Tonna S, El-Osta A, Cooper ME, Tikellis C. Metabolic memory and diabetic nephropathy: potential role for epigenetic mechanisms. *Nature Reviews Nephrology* 2010; 6(6):332–341. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.55>

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

Сведения об авторах:

Айтбаев Кубаныч Авенрович, д-р мед. наук
720040, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3. Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, руководитель отдела патологической физиологии. Тел.: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

Муркамилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук
Кыргызстан, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92, исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева; старший преподаватель кафедры терапии №2 медицинского факультета Кыргызско-Российского славянского университета. Тел.: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Чл.-кор. РАН Виктор Викторович Фомин, д-р мед. наук
119146, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: 8 (499) 248-62-22. E-mail: fomin@mma.ru. ORCID:0000-0002-2682-4417

Муркамилова Жамила Абдилалимовна,
Кыргызстан, 720000, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Кафедра терапии №2 медицинского факультета ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», заочный аспирант. Тел.: (+996) 552435009. murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID:0000-0002-7653-0433

Фуркат Абдулахатович Юсупов, д-р мед. наук
Кыргызстан, 714000, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Зав. каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета Ошского государственного университета. Главный невролог Южного региона Кыргызстана. Тел.: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

About the authors:

Kubanych A. Aitbaev, MD, PhD, DMedSci
720040, Kyrgyzstan, Bishkek, T. Moldo, Street, 3. Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Head of the Department of Pathological Physiology. Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, Phone: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

Ilkhom T. Murkamilov, MD, PhD,
720020, Kyrgyzstan, Bishkek, Akhunbaev Street, 92, acting associate professor of the Department of faculty therapy of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Senior lecturer of Kyrgyz-Russian Slavic University. Chairman of the board of Chronic Kidney Disease specialists Society of Kyrgyzstan. Phone: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Corresponding member of RAS Viktor V. Fomin, MD, PhD, DMedSci
119146, Russia, Moscow, 6 Bolshaya Pirogovskaya, Street 6. Head of the Department of Faculty Therapy No.1 of the Sklifosovsky Institute, Vice-rector in clinical work and continuous professional education, I.M. Sechenov First Moscow State medical University (Sechenov University). Phone: +7 (499) 248-62-22. E-mail: fomin@mma.ru. ORCID:0000-0002-2682-4417

Correspondence graduate student Zhamila A. Murkamilova, MD
720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kiev, Street, 44. Department of Therapy No. 2 of the Medical Faculty, SEI HPE Kyrgyz-Russian Slavic University. Phone: (+996) 552435009. murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID:0000-0002-7653-0433

Furkat A. Yusupov, MD, PhD.
714000, Kyrgyzstan, Osh, Lenin Street, 331. Head of the Department of neurology, psychiatry and medicinal genetics of medicinal faculty of Osh State University. Board member of Chronic Kidney Disease specialists Society of Kyrgyzstan, Chief neurologist of Southern region of Kyrgyzstan. Phone: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Поступила в редакцию: 01.02.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 01.02.2020

Accepted for publication: 25.01.2021

© К.В. Скобелева, Л.В. Тыртова, 2021

УДК 616.379-008.64 : 616.61]-02 : 577.175.532.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-43-51

К.В. Скобелева, Л.В. Тыртова*

УЧАСТИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Одна из ключевых ролей в развитии диабетической нефропатии (ДН) принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), которая участвует в регуляции гемодинамики, системного и внутрисосудового давления, продукции профиброгенных и ростовых факторов, ремоделировании сосудов. В конце XX века были обнаружены локальные (тканевые) элементы РААС от ренина до альдостерона непосредственно в тканях и органах-мишенях (в том числе в почках). Тканевым РААС отводят ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета (СД): сердечно-сосудистой патологии, диабетической нефропатии и ретинопатии. Именно это обстоятельство объясняет во многом патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальной или низкой активности ренина плазмы (АРП) [1]. Установлено, что активация РААС происходит задолго до появления клинических признаков ДН, что дает возможность для более ранней профилактики и коррекции начальных изменений при исследовании ее компонентов, а также снижения инвалидизации и выхода пациентов в хроническую болезнь почек. Учитывая тенденцию к «омоложению» сахарного диабета, лабильность течения заболевания в детском возрасте, высокую гормональную активность у данной группы пациентов и, следовательно, больший риск развития осложнений, своевременная диагностика начальных проявлений ДН имеет высокую актуальность и востребованность.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сахарный диабет 1-го типа, гипергликемия

К.В. Скобелева, Л.В. Тыртова*

THE EFFECT OF THE COMPONENTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN- ALDOSTERONE SYSTEM ON THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 1 DIABETES (REVIEW)

St.-Petersburg State Pediatric Medical University, St-Petersburg, Russia

ABSTRACT

One of the key roles in the development of diabetic nephropathy belongs to the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is involved in the regulation of hemodynamics, systemic and intrarenal pressure, production of profibrogenic and growth factors, vascular remodeling. At the end of the twentieth century, local (tissue) RAAS elements from renin to aldosterone were found in tissues and target organs (including kidneys). Tissue RAAS plays a leading role in the development of vascular complications of diabetes mellitus (DM): cardiovascular disease, diabetic nephropathy, and retinopathy. It is this fact that explains in many ways the pathogenetic role of RAAS in the defeat of target organs even with normal or low plasma renin activity (ARP). RAAS activation occurs long before the clinical signs of diabetic nephropathy, which makes it possible for earlier prevention and correction of initial changes in the study of its components, as well as reducing disability and the output of patients in chronic kidney disease. Given the tendency to "rejuvenate" diabetes mellitus, the lability of the course of the disease in childhood, the high hormonal activity in this group of patients, and, therefore, the greater the risk of complications, the timely diagnosis of the initial manifestations of DN is of high relevance and relevance.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system, type 1 diabetes, hyperglycemia

Для цитирования: Скобелева К.В., Тыртова Л.В. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(2):43-51. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-43-51

For citation: Skobeleva K.V., Tyrtova L.V. The effect of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system on the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes (Review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):43-51. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-43-51

Контактная информация:

Скобелева К.В. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2.
Тел.: 8-812-542-93-09. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

Corresponding author:

K.V. Skobeleva. 194100, Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2. 8-812-542-93-09. E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

ВВЕДЕНИЕ

Целью обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений об изменениях в РААС при сахарном диабете 1-го типа и их влиянии на формирование диабетической нефропатии.

Актуальность. Сахарный диабет является глобальной мировой проблемой. Около 10% всех людей с диабетом имеют аутоиммунную природу заболевания. Статистика по сахарному диабету 1-го типа почти полностью представлена детьми и подростками, их насчитывается более 1,1 млн по всему миру на 2019 год. Несмотря на снижение скорости прироста заболевания в некоторых европейских странах, ежегодный прирост остается на уровне 3,4% [2]. По данным Федерального регистра РФ, общая численность пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на сегодняшний день составляет более 263 тыс человек, что составляет 174,4 на 100 тыс населения [3]. Ранее сообщалось, что количество заболевших СД среди детей до 18 лет в РФ на 31.12.2016 г. составило 33 081 человек, из них с СД 1 типа (СД1) – 95,9% (31 727 человек). Заболеваемость СД1 у детей в 2016 г. составила 14,2/100 тысяч детского населения, у подростков – 10,0/100 тысяч подросткового населения [4]. Несмотря на достижения в области контроля гликемии и артериального давления, ребенок с диагнозом СД1, как ожидается, будет жить на 17 лет меньше, чем сверстники без диабета [5–7]. СД ассоциируется с сокращением продолжительности жизни, значительными показателями болезненности, связанными со специфическими для диабета микроваскулярными и макроваскулярными осложнениями, снижением качества жизни [8]. Диабетическая болезнь почек – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация) [9]. Она является основной причиной неблагоприятного прогноза для жизни больных с СД. Одним из ведущих факторов развития хронической болезни почек (ХБП) остается длительность СД: при длительности СД1 <5 лет ХБП развивается у 5,1% пациентов, при СД1 >30 лет – у 48,0% [3].

Хроническое низкодифференцированное воспаление (ХНВ) и активация врожденного иммунитета являются ключевыми факторами в патогенезе сахарного диабета [10]. В развитии ХНВ, а в дальнейшем и ДБП одна из главных ролей принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой

системе (РААС). На сегодняшний день известно о наличии локальных (тканевых) ее компонентов. Именно их активация играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. Кроме того, активация РААС происходит задолго до появления клинических признаков диабетической нефропатии. Таким образом, исследование патофизиологических механизмов активации РААС дает возможность проведения более ранней профилактики и коррекции начальных изменений при исследовании ее компонентов, а также снижения инвалидизации и выхода пациентов в хроническую болезнь почек.

Особенности РААС при СД

Все компоненты РААС играют важную роль в развитии диабетической нефропатии. В последние несколько десятилетий появилась информация о роли РААС в регуляции роста и дифференцировки клеток, метаболизма внеклеточного матрикса (ВКМ) и хронического низкодифференцированного воспаления [11]. Например, в формировании стадии почечного папиллярного некроза играют роль повышенные уровни ренина и ангиотензин II в почке, что подтверждено в экспериментальных исследованиях на трансгенных крысах, а стадия почечного тубулярного ацидоза, характеризующаяся гиперкалиемией, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, ассоциирована с диабетическим гипоальдостеронизмом [12].

По современным представлениям пусковую роль в формировании диабетической нефропатии и активации РААС играет гипергликемия и связанные с ней нарушения метаболизма (исследования DCCT, UKPDS, ADVANCE). Гипергликемия изменяет гомеостаз, сосудистую проницаемость в клубочках, увеличивая поток крови и внутрикапиллярное давление, индуцирует снижение продукции NO на эфферентной стороне ренальных капилляров, тем самым повышая чувствительность к ангиотензину II с профибротическими эффектами [12–17]. Кроме того, при гипергликемии активизируется выработка АТII мезангиальными клетками с увеличением конверсии АТI в АТII, независимыми от ACE механизмами, к которым относятся такие энзимы, как тонин, трипсин, калликреин, катепсин G, химазы [18, 19]. В экспериментах со стрептозотоцин-индуцированным диабетом у мышей было показано снижение уровня ACE II, способного деградировать АТII в АТ (1-7) [20].

Формирующаяся гиперфльтрация является причиной афферентной артериоларной вазодилатации и эфферентной артериоларной вазоконстрикции, которые, в свою очередь, приводят к

активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с последующей клубочковой гипертензией. Это обычно ассоциируется с гломерулярной гипертрофией, увеличением объема почки, повышением продукции эндотелина-1, который усиливает вазоконстрикцию, протеинурию, воспаление, клеточное повреждение и фиброз [21, 22]. Гипергликемия индуцирует активацию протеинкиназы C, увеличивает производство передовых конечных продуктов гликозилирования, стимулирует собственные клубочковые клетки к продуцированию TGF- β 1. В диабетических почках тубулярная гипертрофия наблюдается только через несколько дней гипергликемии. Параллельно с диабетическими гломерулярными изменениями увеличение ширины трубчатой базальной мембраны (ТБМ) является одним из самых ранних структурных изменений, которые могут быть легко количественно оценены в диабетической почке даже среди пациентов с нормоальбуминурией. Помимо клубочковых и канальцевых повреждений, сосудистые изменения и воспалительная клеточная инфильтрация также являются незаменимыми компонентами в формировании «сложного» микроокружения в диабетических почках. Гипергликемия вызывает перитубулярную миграцию перицита из капилляра в интерстициальное пространство. Капилляр становится дестабилизированным, что приводит к повреждению почек [17].

Устойчивая гипергликемия сама по себе увеличивает экспрессию ренина и ангиотензина, что приводит к увеличению ангиотензина II, который стимулирует ростовые факторы TGF- β и VEGF- α . Эти факторы участвуют в утолщении гломерулярной базальной мембраны, расширении мезангия, внеклеточном отложении белка и росту протеинурии [23, 24].

Также острая гипергликемия может индуцировать осмотический диурез, приводя к истощению объема и дегидратации и еще более увеличивая риск ОПП и его тяжесть [15].

Ангиотензин II оказывает свое физиологическое действие через рецепторы ангиотензина I и II (AT1R и AT2R). Через AT1R-эффекты включают: вазоконстрикцию, удержание натрия в проксимальных почечных канальцах, высвобождение альдостерона в надпочечниках; через AT2R-эффекты включают: вазодилатацию артериол, противовоспалительное действие на гладкомышечные клетки сосудов, антипролиферативные эффекты [25]. AT1R взаимодействуют с множеством протеинов G (Gq/11, G12, G13, Gi),

которые участвуют в продукции сигнальных молекул – фосфолипаза C/инозитолтрифосфат/диацилглицерол/ Ca^{2+} путь, MAPK, тирозин киназы и фосфатазы, НАДФ оксидазы, JAK-STAT путь, RhoA/Rho-киназы, усиливающих оксидативный стресс. Многие из этих сигнальных молекул, воздействуя на AT1R, потенцируют сосудосуживающий эффект [26, 27]. AT1R предварительно образует гетеромерный комплекс с рецептором для конечных продуктов позднего гликирования (RAGE). Активация AT1R ангиотензином II запускает трансактивацию цитозольного хвоста RAGE и экспрессию провоспалительного гена независимо от высвобождения лигандов RAGE или лиганд-связывающего эктодомена RAGE [28]. Ингибирование рецептора AT1 снижает продукцию фибротических цитокинов и накопление внеклеточного матрикса, снижает проницаемость почечного альбумина через регулирующие цитокины, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста [11]. Активация AT2R в эндотелии увеличивает внутриклеточный ацидоз и уровень плазменного калликреина, который вызывает выделение брадикинина и связывание с рецептором брадикинина (B2R). Брадикинин активирует эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), которая участвует в продукции оксида азота. AT1R активирует НАДФН-оксидазу, основной источник продукции активных форм кислорода (АФК), благодаря которым происходит активация eNOS. Хроническая активация AT1R ведет к экспрессии АФК, которая активирует Рук2-киназы и, тем самым, увеличивает экспрессию эндотелина-1 [29]. Избыточное образование АПВ, вызванное гипергликемией, также способствует экспрессии GFAT (фруктоза-6-фосфатамифрансфераза) в гломерулярных мезангиальных клетках, которая запускает повышенную экспрессию генов TGF- β , ингибитора плазминогена-1, фибронектина, что является причиной утолщения базальной мембраны, мезангиального расширения и сосудистых повреждений.

Альдостерон является фактором риска развития воспаления и фиброза, вызывающих сердечно-почечное повреждение. Помимо влияния на минералокортикоидные рецепторы в классическом расположении дистального нефрона, эти эффекты опосредованы через минералокортикоидные рецепторы на гладкомышечные клетки, эндотелий, фибробласты, подоциты [30, 31]. Повышенное потребление соли в пищу (по некоторым данным) ухудшает воспаление и ренальный фиброз при уже имеющейся ДН [32].

Установлено, что при СД1 характерен гипоренинемический гипоальдостеронизм [33, 34]. Данный парадокс рассматривался еще Deborah A. Price в 1999 году и далее другими исследователями. Причем чем хуже гликемический контроль диабета и выше HbA1c, тем ниже АРП. В то же время, уровень циркулирующего АПГ не коррелирует с HbA1c и остается стабильно высоким [35]. Низкий уровень ренина в некоторых исследованиях (Correa-Rotter) объясняется также сниженной продукцией ангиотензиногена, пострадавшей от СД печени. Также при высоких концентрациях глюкозы крови происходит гликирование ангиотензиногена, вследствие чего он становится менее эффективным субстратом для ренина [34]. Также ангиотензиноген может деградироваться катепсинами, включая катепсин L [36]. Однако некоторые исследователи утверждают, что при гипергликемии стимулируется экспрессия генов ангиотензиногена в проксимальных канальцевых клетках человека [37]. Таким образом, можно предположить, что при развитии СД гипергликемия изначально повышает внутрипочечный уровень ангиотензиногена, приводя к образованию АПГ в почке. Затем неадекватная продукция АПГ может дополнительно стимулировать местную экспрессию ангиотензиногена и ассоциированного с ним поколения АПГ в почке. Предполагается, что такой порочный круг внутрипочечной активации РААС является критическим фактором для прогрессирования диабетической нефропатии [38, 39]. Помимо АПГ и высокой глюкозы, другие факторы, такие как митоген-активированные протеинкиназы (МАРК), активные формы кислорода (АФК) и ядерный фактор kappa-Light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB), также, как сообщается, активируют экспрессию ангиотензиногена. Местом синтеза локально-почечного АПГ являются собирательные трубки нефрона. Высокие концентрации циркулирующего АПГ стимулируют синтез проренина в собирательных трубках почек, который, в свою очередь, способствует высвобождению локального АПГ в интерстициальную ткань почек и перитубулярные капилляры. При СД активность локально-почечного проренина и АПГ в собирательных трубках повышена в 3,5 раза при низкой АРП. Поскольку АПГ по механизму обратной связи служит ингибитором синтеза почечного ренина, то гипоренинемическое состояние при СД можно объяснить высокой активностью АПГ. В физиологических условиях активность локально-почечного АПГ определяет состояние внутриклубочковой гемодинамики, процессы фильтрации,

работу почечных канальцев. В патофизиологических условиях активация почечного АПГ и его соединение с АГ1-рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, развитию внутриклубочковой гипертензии, которая при длительном воздействии на ткань клубочков приводит к их склерозированию. Соединение АПГ с АГ1-рецепторами в канальцах и интерстиции почек активирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 40]. Кроме того, локальная секреция АПГ происходит и в сосудистой стенке (не только в почках) с помощью классического АПФ1, а также альтернативным путем, например, с вовлечением катепсина D и G и тканевого калликреина (который может обойти рениновый этап) из ангиотензиногена. Некоторое сродство к рецепторам MR (минералокортикоидов) имеет и кортизол, поэтому он также может стимулировать АПГ [41].

В условиях гипергликемии происходит активация всех локальных компонентов РААС, тем самым снижая ее системную активность [42, 43]. Однако некоторые исследователи утверждают, что уровень альдостерона, наоборот, может расти, так как регулятором его высвобождения является ангиотензин II, уровень которого возрастает [44]. Еще в 90-х годах прошлого столетия в исследованиях Вильсона было показано снижение уровня и проренина до формирования альбуминурии.

Ренин также непосредственно участвует в развитии почечного фиброза через связывание с его мембранным рецептором PRR [45], тем самым иницируя внутриклеточную трансдукцию сигнала и индуцируя трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и экспрессию матриксных генов. Ренин может самостоятельно индуцировать мезангиальную гипертрофию, гломерулосклероз и почечный фиброз, поскольку его рецептор, PRR, преимущественно локализуется в мезангии клубочков и собирательном канальце. Он также может активировать множественные внутриклеточные сигнальные пути и способствует экспрессии матриксных генов через АПГ-независимый механизм. В мезангиальных клетках ренин увеличивает продукцию матриксных белков путем повышения регуляции TGF- $\beta 1$, которая не зависит от его ферментативного действия для усиления генерации АПГ. В подоцитах АПГ индуцирует апоптоз клеток по механизму, включающему TGF- $\beta 1$. Ин-

тересно, что недавние исследования показывают, что TGF- β 1 также индуцируют экспрессию генов РААС [46].

Ангиотензиноген также усугубляет диабетическую нефропатию. Он, действуя на почку, повышает внутривенное давление, усиливает гиперфильтрацию. Учитывая отсутствие повышения сывороточного ангиотензиногена у больных с СД, уровень мочевого ангиотензиногена отражает внутривенную его секрецию (не печеночную), тем самым характеризуя работу РААС. Данная внутривенная активация происходит за счет воздействия гипергликемии на P38 MAPK [18]. В исследованиях доказана положительная корреляция ангиотензиногена с микроальбуминемией [47]. Неоднократно отмечено, что его экскреция прогрессивно увеличивается по мере нарастания протеинурии [40].

По некоторым данным возможно перераспределение компонентов РААС внутри диабетической почки. Например, ангиотензин-превращающий фермент (АСЕ) может переходить в клубочки, тогда как ренин и ангиотензин II могут экспрессироваться (*de novo*) в проксимальных канальцах, активируя факторы (TGF- β 1), способствующие тубулоинтерстициальному фиброзу [48].

Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АСЕ2), ангиотензин (1-7), (1-9) являются ключевыми компонентами неканонического РААС-пути. Как и АСЕ, АСЕ2 принадлежит к семейству металлопротеаз. АСЕ2 – это мембранно-связанный фермент, который также находится в растворимой форме в плазме, а также в тканях, таких как сердце, печень, почки, головной мозг и кровеносные сосуды. Экспрессия гена АСЕ2 высока в почках и низка в сердце, аорте, легких и сетчатке. АСЕ и АСЕ2 имеют 40% гомологичных аминокислотных последовательностей, но имеют различные субстратные особенности. АСЕ2 имеет большее сродство к АТII, чем к АТИ. Поскольку АСЕ2 трансформирует АТII до АТ (1-7), было высказано, что АСЕ2 противопоставлен АСЕ для регулирования баланса между АТII и АТ (1-7). Экспериментальные исследования показывают, что уровень экспрессии АСЕ2 в диабетической почке изменяется в зависимости от стадии заболевания. У индуцированной стрептозотоцином диабетической крысы экспрессия АСЕ2 была снижена в проксимальных канальцах, в то время как гломерулярная экспрессия была увеличена. Была выдвинута гипотеза, что на ранних стадиях ДН АСЕ-2 работает как защитный механизм против АСЕ-зависимого нарастания АТII и последующе-

го развития ДН. В результате длительной гипергликемии и последующей активации провоспалительных и профибротических путей экспрессия АСЕ-2 становится нисходяще регулируемой, и заболевание прогрессирует. Эта гипотеза была подтверждена исследованием Ye и его коллег, которое показало, что у мышей с введенным антагонистом АСЕ2 развивается альбуминурия и гломерулосклероз [11, 49]. Новый пептид из неканонического пути аламандин был недавно идентифицирован у крыс, мышей и людей. Этот гептапептид генерируется каталитическим действием АСЕ2 на АТII или реакцией декарбоксилирования на АТ (1-7). Аламандин производит те же эффекты, что и АТ (1-7), такие как вазодилатация [50, 51].

Также все больше данных свидетельствует о том, что активация Toll-Like Receptor 4 тесно связана с воспалительным процессом и почечным фиброзом при ДН, включая прогрессивное накопление конечного продукта гликирования, активацию путей РААС [52].

Генетические аспекты

Генетическая предрасположенность к ДН тоже играет роль в ее развитии. В некоторых семьях, в которых диабетом страдают несколько человек, диабетическая нефропатия отмечается у 80% sibсов. На сегодняшний день большое значение в патогенезе хронической болезни почек отводится генам РААС: ген фермента, превращающего ангиотензин I (АСЕ), ген ангиотензиногена (AGT), ген рецептора ангиотензина 2-го типа 1 (AGTR1), ген рецептора ангиотензина 2-го типа 2 (AGTR2).

Ген АСЕ, кодирующий фермент, превращающий ангиотензин I, расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q21). К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации *I/D* полиморфизма гена АСЕ с различной патологией почек, в том числе ДН.

Ген AGT – находится на 1-й хромосоме (1q42.2). Его полиморфный маркер *T704C* (*rs699*) связывают с АГ, ХПН. У людей с генотипом *CC* в плазме увеличивается концентрация ангиотензиногена на 10–20% по сравнению с генотипом *TT*. Однако последний метаанализ его участия в ДН не подтвердил.

Ген AGTR1 – локализован на 3-й хромосоме, 3q24. Установлено, что его маркер *A1166C* (*rs5186*) ассоциирует с АГ. Данный полиморфизм является причиной усиления экспрессии рецептора АТ1 вследствие изменения трансляции гена при замене основания А на С в позиции 1166 в регуляторной области, что способствует повышению АД. Однако последний метаанализ его участия в ДН не подтвердил.

Ген *AGTR2* расположен на X-хромосоме (Xq23). Пациенты мужского пола с СД1 и генотипом *AA* гена *AGTR2* имеют более низкий уровень СКФ, чего не наблюдается у женщин.

Кроме того, научно-практический интерес представляет С677Т полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), ассоциированный с повышением в плазме эндотелиотоксического вещества гомоцистеина. Гомозиготное носительство данного полиморфизма гена (ТТ генотип) участвует в формировании предрасположенности к ДН при СД1 [54].

Гены РААС регулируются несколькими факторами, в том числе гипергликемией, высоким содержанием соли, перегрузкой альбумином, сниженной доступностью оксида азота и повышенным уремическим токсином [46].

Диагностика

На сегодняшний день в диагностике диабетической нефропатии крайне редко прибегают к исследованию компонентов РААС. Это связано с множеством факторов, во-первых, сложность в проведении забора и быстрой транспортировки материала; во-вторых, множество внешних факторов, влияющих на результат; в третьих, отсутствие единого мнения об интерпретации полученных результатов.

Определение активности ренина плазмы – иммунологический анализ, определяющий уровень ангиотензина I в 1 мл сыворотки при температуре 37 °С. Его уровень зависит от содержания соли в пище, положения тела, приема диуретиков, физической активности и уровня половых гормонов. Для большей достоверности его уровень рекомендуется измерять сразу после подъема с постели и через 4 ч после этого. Для интерпретации результатов необходимо параллельное исследование общей экскреции натрия в суточной моче.

Альдостерон вырабатывается в течение суток неравномерно. На его уровень в крови влияют множество показателей, таких как злоупотребление поваренной солью, прием мочегонных, НПВС, слабительных препаратов, β-блокаторов, гормональных контрацептивов, повышенные двигательные нагрузки, курение, диета.

Для более точной интерпретации результатов уровней альдостерона и активного ренина плазмы необходима оценка экскреции электролитов. Их определение происходит непрямым методом – ионоселективными электродами. Калий является преобладающим внутриклеточным катионом, в основном он выводится из организма почками, его содержание в моче напрямую зависит от со-

держания в плазме. Натрий же – основной катион внеклеточной среды. Оценка экскреции этих электролитов крайне важна для анализа степени внутривисцерального поражения при сахарном диабете.

Лечение

На основании данных DCCT / EDIC, было показано, что оптимальный гликемический контроль препятствует возникновению сосудистых осложнений. Что касается ДБП, в исследовании DCCT / EDIC развитие макроальбуминурии было снижено на 54 % (диапазон 19–74) благодаря строгому гликемическому контролю, что указывает на его важность для почек [5].

Также были разработаны стратегии дополнительной (пероральной) фармакотерапии в дополнение к терапии инсулином. Исследования с метформином, агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибитором дипептидилпептидазы-4 показали общие скромные преимущества у взрослых с СД1 при добавлении к терапии инсулином и даже возможность усиления неблагоприятных эффектов, таких как гипогликемия [55]. С другой стороны – было обнаружено, что терапия метформином по сравнению с плацебо у подростков с СД1 улучшает маркеры ССЗ [62, 63].

Кроме того, в настоящее время для подавления эффектов ангиотензина II используются три класса лекарств, которые взаимодействуют с РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и прямые ингибиторы ренина. Ингибиторы АПФ блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, БРА селективно ингибируют ангиотензин II от активации ангиотензин-специфического рецептора AT1, а ингибиторы ренина блокируют превращение ангиотензиногена в ангиотензин. Используя данные рандомизированных исследований, некоторые анализы показывают, что сравнения различных блокаторов РАС показали сходное влияние ингибиторов АПФ и БРА на основные сердечно-сосудистые и почечные исходы у взрослых с сахарным диабетом. По сравнению с монотерапией комбинация ингибитора АПФ и БРА не дала существенных преимуществ с точки зрения основных результатов [64]. Также недавно опубликованные результаты исследования кардиоренального вмешательства у подростков с СД1 продемонстрировали, что использование ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и статина не приводило к изменению экскреции альбумина с мочой с течением времени [65].

Американская диабетологическая ассоциация предлагает рассмотреть лечение ингибитором

АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина, когда имеется постоянно повышенное отношение альбумина к креатинину в моче (> 30 мг/г), задокументированное, как минимум, с двумя из трех образцов мочи. Титровать дозу необходимо для поддержания артериального давления в пределах, соответствующих возрасту. Образцы мочи должны быть получены через 6-месячный интервал после усилий по улучшению гликемического контроля и нормализации артериального давления [66].

Учитывая роль альдостерона в развитии воспаления и фиброза, для снижения его патологического воздействия при развитии ДБП предложено использование блокаторов минералокортикоидных рецепторов (МР). В экспериментальных моделях они уменьшают альбуминурию, гломерулосклероз, почечную макрофагальную инфильтрацию, синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и экспрессию транскрипционного фактора NF- κ B MCP-1. Хотя блокада альдостерона может быть потенциальной терапевтической целью, необходимо соблюдать осторожность, поскольку МР-блокаторы ассоциированы с гиперкалиемией [11, 67].

Ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) продемонстрировали ренопротекцию [68]. Однако они вызывают глюкозурию, что делает мочу привлекательной культуральной средой для бактерий, и приводит к небольшому увеличению инфекций мочеполовой системы. Наиболее часто наблюдаемыми инфекциями являются грибковые поражения кожи половых органов (5–10% женщин). Тем не менее, для людей с СД1 наиболее критическим потенциальным побочным эффектом является диабетический кетоацидоз. Ингибиторы SGLT2 улучшают СКФ; используются у пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и особенно у пациентов с альбуминурией > 300 мг/г [69].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 снижают прогрессирование макроальбуминурии и рекомендованы, преимущественно, на ранней стадии ДН.

Таким образом, основной терапией ДН на ранних стадиях является хороший гликемический контроль. Использование медикаментозной коррекции показано при выраженной протеинурии и снижении СКФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активация ренин-ангиотензиновой системы при сахарном диабете 1-го типа наступает задолго до появления первых клинических проявлений

диабетической нефропатии. Доклинические стадии поражения почек обратимы и легче поддаются коррекции, что трактуется необходимостью развития методов ранней диагностики почечных изменений, связанных с действием гипергликемии. Исследование компонентов РААС как локальных, так и системных может помочь разработке более эффективных и своевременных методов диагностики и профилактики хронической болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шестакова МВ. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (планарная лекция). *Сахарный диабет* 3/2010; 14-19
2. Shestakova MV. The Role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications (plenary lecture). *Diabetes Mellitus* 3/2010; 14-19
3. International Diabetes Federation. *Диабетический атлас* 9-е издание, 2019
4. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив* 2019; 91(10): 4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
5. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV and others. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Therapeutic archive* 2019; 91(10): 4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
6. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. *Сахарный диабет* 2017; 20(6): 392–402
7. Dedov I and others. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal register of the Russian Federation: dynamics of the main epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes Mellitus* 2017; 20(6): 392–402
8. Van Raalte DH, Bjornstad P. Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Jan 1; 35(Suppl 1): i24–i32. doi: 10.1093/ndt/gfz228. PMID: 32003832; PMCID: PMC6993198
9. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T et al. A contemporary estimate of total mortality and cardiovascular disease risk in young adults with type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 2296–2303
10. Harding JL, Shaw JE, Peeters A et al. Age-specific trends from 2000–2011 in all-cause and cause-specific mortality in type 1 and type 2 diabetes: a cohort study of more than one million people. *Diabetes Care* 2016; 39: 1018–1026
11. WHO/IDF, Report: "Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia", 2007;
12. Дедов ИИ. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, 8-й выпуск, М., 2017; 39–44
13. Dedov I. *Algorithms of specialized medical care for diabetic patients*, issue 8, Moscow, 2017; 39–44. doi: 10.14341/DM20171S8
14. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C, Rodríguez-Rodríguez AE, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med* 2020 Feb 7; 9(2): 458. doi: 10.3390/jcm9020458. PMID: 32046074; PMCID: PMC7074396
15. Patel DM, Bose M, Cooper ME. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2020 Mar 23; 21(6): 2218. doi: 10.3390/ijms21062218. PMID: 32210089; PMCID: PMC7139394

12. Nektaria Papadopoulou Marketou, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017 Feb;33(2). doi: 10.1002/dmrr.2841. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27457509
13. Aasem Saif, Neveen Soliman. Urinary α 1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes* 2017; 9: 61-64
14. Dugbartey GJ. Diabetic nephropathy: A potential savior with 'rotten-egg' smell. *Pharmacol Rep* 2017 Apr;69(2):331-339. doi: 10.1016/j.pharep.2016.11.004. Epub 2016 Nov 11. PMID: 28183033
15. Ma M, Wan X, Gao M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is associated with higher risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 2;12(7):5858-5877. doi: 10.18632/aging.102982. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32241961; PMCID: PMC7185147
16. Daniels M, DuBose SN, Maahs DM et al. T1D Exchange Clinic Network. Factors associated with microalbuminuria in 7,549 children and adolescents with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2013 Sep;36(9):2639-2645. doi: 10.2337/dc12-2192. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23610082; PMCID: PMC3747908
17. Fu H, Liu S, Bastacky SI et al. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Mol Metab* 2019 Dec;30:250-263. doi: 10.1016/j.molmet.2019.10.005. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31767176; PMCID: PMC6838932
18. Leehey David J, Singh Ashok K, Singh Rekha. Angiotensin II and Its Receptors in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy, From: *Contemporary Diabetes: The Diabetic Kidney*. doi: org/10.1007/978-1-59745-153-6-1
19. Zhang H, Zuo JJ, Dong SS et al. Identification of Potential Serum Metabolic Biomarkers of Diabetic Kidney Disease: A Widely Targeted Metabolomics Study. *J Diabetes Res* 2020 Mar 2;2020:3049098. doi: 10.1155/2020/3049098. PMID: 32190695; PMCID: PMC7072115
20. Antônio Ribeiro-Oliveira Jr, Anelise Impelizeri Nogueira, Regina Maria Pereira et al. The renin-angiotensin system and diabetes: An update, *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(4) 787-803
21. Zubair Ilyas, Chaiban JT, Krikorian A. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2017 Mar;18(1):21-28. doi: 10.1007/s11154-017-9422-3. PMID: 28289965.
22. Куценко ЛВ, Зорин ИВ, Вялкова АА. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа: обзор литературы. *Лечащий врач* 2018;6:58-61
- Kutsenko LV, Zorin IV, Vyalkova AA. Pathogenetic mechanisms of the formation of nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a literature review. *Lechaschi Vrach Journal* 2018; 6:58-61
23. Campbell KN, Raij L, Mundel P. Role of angiotensin II in the development of nephropathy and podocytopathy of diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2011 Jan;7(1):3-7. doi: 10.2174/157339911794273973. PMID: 21067505; PMCID: PMC3690294
24. Fouad M, Salem I, Elhefnawy K, Raafat N, Faisal A. MicroRNA-21 as an Early Marker of Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes. *Indian J Nephrol* 2020 Jan-Feb; 30(1):21-25. doi: 10.4103/ijn.IJN_80_19. Epub 2019 Dec 27. PMID: 32015595; PMCID: PMC6977383
25. Patricia C Underwood, Gail K. Adler. The Renin Angiotensin Aldosterone System and Insulin Resistance in Humans. *Curr Hypertens Rep* 2013 February; 15(1): 59-70. doi:10.1007/s11906-012-0323-2
26. Guillaume A. Favre, Vincent L. M. Esnault, Emmanuel Van Obberghen. Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308: E435-E449, doi:10.1152/ajpendo.00391.2014
27. Jha JC, Banal C, Chow BS et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 2016 Oct 20;25(12):657-684. doi: 10.1089/ars.2016.6664. Epub 2016 Apr 1. PMID: 26906673; PMCID: PMC5069735
28. Pickering RJ, Tikellis C, Rosado CJ et al. Transactivation of RAGE mediates angiotensin-induced inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2019 Jan 2;129(1):406-421. doi: 10.1172/JCI99987. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30530993; PMCID: PMC6307942
29. Ranganath Muniyappa, Shazene Yavuz. Metabolic Actions of Angiotensin II and Insulin: A Microvascular Endothelial Balancing Act. *Mol Cell Endocrinol* 2013, September 25; 378(0): 59-69. doi:10.1016/j.mce.2012.05.017
30. Frimodt-Møller M, Persson F, Rossing P. Mitigating risk of aldosterone in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 Jan;29(1):145-151. doi: 10.1097/MNH.0000000000000557. PMID: 31599747; PMCID: PMC6903382
31. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 2018 Dec;22(6):1231-1239. doi: 10.1007/s10157-018-1567-1. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29600408; PMCID: PMC6163102
32. Oppelaar JJ, Vogt L. Body Fluid-Independent Effects of Dietary Salt Consumption in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2019 Nov 15;11(11):2779. doi: 10.3390/nu11112779. PMID: 31731658; PMCID: PMC6893804
33. Sousa AG, Cabral JV, El-Feghaly WB, de Sousa LS, Nunes AB. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. *World J Diabetes* 2016;7(5):101-111. doi:10.4239/wjd.v7.i5.101
34. Valabhji J, Donovan J, Kyd P A et al. The relationship between active renin concentration and plasma renin activity in Type 1 diabetes, Diabetes UK. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 451-458
35. Bojestig M, Nystrom FH, Arnqvist HJ et al. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with Type 1 diabetes, *JRAAS* 2000;1:353-356
36. Garsen M, Rops AL, Dijkman H et al. Cathepsin L is crucial for the development of early experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2016;90(5):1012-1022. doi:10.1016/j.kint.2016.06.035
37. Wang J, Shibayama Y, Kobori H et al. High glucose augments angiotensinogen in human renal proximal tubular cells through hepatocyte nuclear factor-5. *PLoS One* 2017; 12(10):e0185600. Published 2017 Oct 20. doi:10.1371/journal.pone.0185600
38. Sato E, Mori T, Satoh M et al. Urinary angiotensinogen excretion is associated with blood pressure in obese young adults. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(2):203-208. doi:10.3109/10641963.2015.1081219
39. Eriguchi M, Yotsueda R, Torisu K et al. Assessment of urinary angiotensinogen as a marker of podocyte injury in proteinuric nephropathies. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310(4):F322-F333. doi: 10.1152/ajprenal.00260.2015
40. Burns Kevin D, Lytvyn Yuliya, Mahmud Farid H, Daneman Denis. The relationship between urinary renin-angiotensin system markers, renal function, and blood pressure in adolescents with type 1 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312: F335-F342, doi:10.1152/ajprenal.00438.2016
41. Hanène Ayari, Liliana Legedz, Catherine Cerutti et al. Mutual amplification of corticosteroids and angiotensin systems in human vascular smooth muscle cells and carotid atheroma. *J Mol Med* 2014; 92: 1201-1208
42. Luik PT, Kerstens MN, Hoogenberg K et al. Low plasma aldosterone despite normal plasma renin activity in uncomplicated type 1 diabetes mellitus: effects of RAAS stimulation. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33: 787-793
43. Massolini BD, Contieri SSG, Lazarini GS et al. Therapeutic Renin Inhibition in Diabetic Nephropathy-A Review of the Physiological Evidence. *Front Physiol* 2020 Mar 12;11:190. doi: 10.3389/fphys.2020.00190. PMID: 32231590; PMCID: PMC7082742
44. Schjoedt KJ, Jacobsen P, Rossing K et al. Dual Blockade of the Renin-angiotensin-aldosterone System in Diabetic Nephropathy: The Role of Aldosterone. *Horm Metab Res* 2005; 37, Supplement 1: 4-8. doi:10.1055/s-2005-861359 ' ISSN 0018-5043
45. Fang H, Deng M, Zhang L, Lu A, Su J, Xu C, Zhou L, Wang L, Ou JS, Wang W, Yang T. Role of (pro)renin receptor in albumin overload-induced nephropathy in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018

- Dec 1;315(6):F1759-F1768. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2018. Epub 2018 May 30. PMID: 29846109; PMCID: PMC6336996;
46. Zhou L, Liu Y. Wnt/ β -catenin signaling and renin-angiotensin system in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016 Mar;25(2):100-106. doi: 10.1097/MNH.0000000000000205. PMID: 26808707; PMCID: PMC4770891
47. Toshie Saito, Maki Urushihara, Yumiko Kotani et al. Increased Urinary Angiotensinogen Is Precedent to Increased Urinary Albumin in Patients With Type 1 Diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009; 338(6):478-480
48. Jandeleit-Dahm Karin, Cooper Mark E. Hypertension and Diabetes: Role of the Renin-Angiotensin System. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35:469-490
49. Ye M, Wysocki J, William J et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3067-3075
50. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015;9(4):217-237. doi: 10.1177/1753944715597623
51. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018 Jan 1;98(1):505-553. doi: 10.1152/physrev.00023.2016. PMID: 29351514; PMCID: PMC7203574
52. Feng Q, Liu D, Lu Y, Liu Z. The Interplay of Renin-Angiotensin System and Toll-Like Receptor 4 in the Inflammation of Diabetic Nephropathy. *J Immunol Res* 2020 Apr 30;2020:6193407. doi: 10.1155/2020/6193407. PMID: 32411800; PMCID: PMC7210546
53. Garcia-Fernandez N, Jacobs-Cachá C, Mora-Gutiérrez JM et al. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med* 2020 Feb 8;9(2):472. doi: 10.3390/jcm9020472. PMID: 32046355; PMCID: PMC7073625
54. Шуцкая ЖВ, Башнина ЕБ, Савенкова НД. Распространенность диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами C677T полиморфизма гена MTGFR по результатам 7-летнего катамнеза. *Нефрология* 2008; 12(1):36-39
- Shutskaia ZhV, Bashnina EB, Savenkova ND. Prevalence of diabetic nephropathy in patients with allelic variants OF the C677T gene polymorphism according to the results of 7-year catamnesis. *Nephrology* 2008; 12(1):36-39
55. McCrimmon RJ, Henry RR. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61: 2126-2133
56. Bjornstad P, Maahs DM, Jensen T et al. Elevated copeptin is associated with atherosclerosis and diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat* 2016; 30: 1093-1096
57. Bjornstad P, Schafer M, Truong U et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138: 2895-2907
58. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med* 2020 Mar 30;9(4):947. doi: 10.3390/jcm9040947. PMID: 32235471; PMCID: PMC7231090
59. Libianto R, Jerums G, Lam Q et al. Relationship between urinary sodium excretion and serum aldosterone in patients with diabetes in the presence and absence of modifiers of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clinical Science*. 2014; 126: 147-154 (Printed in Great Britain) doi: 10.1042/CS20130128
60. Scherthaner Guntram. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:396-399. doi: 10.1093/ndt/gfn694
61. Wysocki Jan, Goodling Anne, Burgaya Mar et al. Urine RAS components in mice and people with type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: F487-F494
62. Bjornstad P, Johnson RJ, Snell-Bergeon JK et al. Albuminuria is associated with greater copeptin concentrations in men with type 1 diabetes: a brief report from the T1D exchange Biobank. *J Diabetes Complicat* 2017; 31:387-389
63. Anderson JJA, Couper JJ, Giles LC et al. Effect of metformin on vascular function in children with type 1 diabetes: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 4448-4456
64. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *PLoS Med* 2016 Mar 8;13(3):e1001971. doi: 10.1371/journal.pmed.1001971. Erratum in: *PLoS Med*. 2016 Jun; 13(6):e1002064. PMID: 26954482; PMCID: PMC4783064
65. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S et al. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *NEngl J Med* 2017; 377:1733-1745
66. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2018 Jan;36(1):14-37. doi: 10.2337/cd17-0119. PMID: 29382975; PMCID: PMC5775000
67. Goenka L, Padmanaban R, George M. The Ascent of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Nephropathy. *Curr Clin Pharmacol* 2019; 14(2):78-83. doi: 10.2174/1574884713666181116100946. PMID: 30444201; PMCID: PMC7011680;
68. Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: An insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23:579-591
69. Hanai K, Babazono T. CREDENCE: A silver lining in the dark cloud of diabetic nephropathy. 2020 May; 11 (3):527-529. doi: 10.1111/jdi.13175. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31705732; PMCID: PMC7232279

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

Сведения об авторах:

Аспирант Скобелева Кристина Владимировна
 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, эндокринологическое отделение. Тел.: (812) 542-93-09, E-mail: skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

Проф. Тыртова Людмила Викторовна
 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, эндокринологическое отделение. Тел.: (812) 542-93-09, E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru ORCID iD: 0000-0003-4417-1373

About the authors:

Postgraduate student Kristina V. Skobeleva, MD
 Affiliations: 194100 Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2, St.-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatrics and endocrinology Department of the Clinic. Phone: (812) 542-93-09, E-mail skobeleva_kv@mail.ru ORCID: 0000-0001-9790-3633

Prof. Ljudmila V. Tyrtova MD, PhD, DMedSci
 Affiliations: 194100 Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2, St.-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatrics and endocrinology Department of the Clinic. Phone: (812) 542-93-09, E-mail dr-tyrtova@yandex.ru ORCID iD: 0000-0003-4417-1373

Поступила в редакцию: 14.07.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 14.07.2020

Accepted for publication: 25.01.2021

© А.А. Чурко, М.С. Храброва, А.В. Смирнов, 2021
УДК 616.61-02 : 612.017] : 577.112-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59

А.А. Чурко^{*1}, М.С. Храброва¹, А.В. Смирнов^{1,2}

ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЕ СВОБОДНЫЕ ЛЕГКИЕ ЦЕПИ ПРИ ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИИ: СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ПРОГНОЗОМ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Механизмы воздействия свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов на клетки канальцевого эпителия с последующим развитием фиброза тубулоинтерстиция и формированием хронической болезни почек (ХБП) достаточно полно описаны для моноклональных СЛЦ при моноклональных гаммапатиях. Учитывая универсальность механизмов повреждения, поликлональные СЛЦ (пСЛЦ) также могут являться фактором прогрессирования ХБП при первичных гломерулопатиях, что остается малоизученным. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** анализ связи уровня пСЛЦ в сыворотке крови, определенных методом Freelite®, с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом у пациентов с IgA-нефропатией (IgAN). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 24 пациента с гистологически доказанным диагнозом IgAN. На момент нефробиопсии всем пациентам определяли креатинин сыворотки, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФСКD-EPI), суточную протеинурию, а также уровень пСЛЦ в сыворотке крови методом Freelite (N пСЛЦ-κ=3,3–19,4 мг/л, N пСЛЦ-λ=5,7–26,3 мг/л). Критерием включения было нормальное соотношение пСЛЦ-κ/λ (0,26–1,65). Данные светооптического и иммуноморфологического исследований нефробиоптата оценивали полуколичественно, рассчитывали выраженность повреждения по шкале Oxford MEST-C. Достижением почечного исхода считали повышение креатинина на ≥25 % от исходного уровня к концу периода наблюдения или начало заместительной почечной терапии. Для выявления связи между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Для оценки связи изучаемых показателей с прогнозом использовали одновариантный регрессионный анализ Кокса. Для всех методов полученные данные считали достоверными при $p < 0,05$. Медиана периода наблюдения составила 27 (8; 37) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Медиана уровня пСЛЦ-κ составила 30,2 (6,1; 67,5) мг/л, пСЛЦ-λ – 27,6 (11,1; 92,1) мг/л, уровень пСЛЦ-κ был повышен в 66,7 % наблюдений, пСЛЦ-λ – в 50 %. Медиана pСКФ СКD-EPI составила 41 (26; 65) мл/мин/1,73 м². Креатинин сыворотки коррелировал с пСЛЦ-κ ($R=0,62$; $p<0,01$) и пСЛЦ-λ ($R=0,45$; $p=0,03$). Была выявлена связь между уровнем пСЛЦ-κ с клеточной инфильтрацией интерстиция ($R=0,47$; $p=0,02$), атрофией канальцев ($R=0,54$; $p<0,01$), интерстициальным фиброзом ($R=0,44$; $p=0,03$), перитубулярным капилляритом ($R=0,42$; $p=0,04$), T-score ($R=0,66$; $p<0,01$) и суммарным значением MEST-C ($R=0,45$; $p=0,03$). Уровень пСЛЦ-λ коррелировал с атрофией канальцев ($R=0,45$; $p=0,03$) и T-score ($R=0,56$; $p<0,01$). В одновариантном регрессионном анализе с прогрессией ХБП были ассоциированы как пСЛЦ-κ ($\text{Exp}(\beta)=1,053$; 95,0 %CI 1,003–1,105; $p=0,038$), так и пСЛЦ-λ ($\text{Exp}(\beta)=1,041$; 95,0 %CI 1,002–1,082; $p=0,038$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При IgAN уровень пСЛЦ, преимущественно пСЛЦ-κ, ассоциирован с тубулоинтерстициальным фиброзом и воспалением. Повышенный уровень как пСЛЦ-κ, так и пСЛЦ-λ является фактором риска прогрессирования дисфункции почек и может быть предложен в качестве предиктора прогрессирования ХБП у пациентов с IgAN.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, свободные легкие цепи, тубулоинтерстициальный фиброз, хроническая болезнь почек

А.А. Чурко^{*1}, М.С. Храброва¹, А.В. Смирнов^{1,2}

POLYCLONAL FREE LIGHT CHAINS IN IGA-NEPHROPATHY: CORRELATION WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

¹ Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ² Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

Контактная информация:

*Чурко А.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, корпус 54. E-mail: churko.anna@gmail.com, тел./факс: +7(812)338-69-01, ORCID: 0000-0003-0917-0375

Corresponding author:

* Churko A.A. 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 17. Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic of the First Saint Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova, building 54. E-mail: churko.anna@gmail.com, tel. / fax: +7 (812) 338-69-01, ORCID: 0000-0003-0917-0375

ABSTRACT

BACKGROUND. Mechanisms of the initiation of renal interstitial inflammation and fibrosis caused by immunoglobulin monoclonal free light chains (mFLC) in monoclonal gammopathy are well established. As far as these damage pathways are considered to be universal we hypothesize that polyclonal free light chains (pFLC) could have a similar effect on tubular and interstitial tissue and lead to chronic kidney disease (CKD) progression in primary glomerulopathies. **THE AIM** of this retrospective study was to analyze the association of pFLC kappa (pFLC- κ) and lambda (pFLC- λ) assessed in serum by Freelite® with clinical and morphological parameters and CKD progression in IgA-nephropathy (IgAN) cohort. **PATIENTS AND METHODS.** In this retrospective study, we enrolled 24 patients with IgAN proven by kidney biopsy (KBx). pFLC- κ and pFLC- λ levels were assessed in all cases at the time of KBx by Freelite® method (N pFLC- κ =3.3-19.4 mg/l, N pFLC- λ =5.7-26.3 mg/l). The normal κ/λ ratio was the inclusion criterion. In all cases, we determined serum creatinine, estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI method (eGFRCKD-EPI), and daily proteinuria. Morphological findings were defined semiquantitatively by light and immunofluorescence microscopy. Oxford MEST-C score was evaluated as well as % of glomerulosclerosis. Correlation between parameters was assessed by Spearman's coefficient. Cox proportional hazards regression was used to analyze the association of parameters with the progression of CKD estimated as an elevation of serum creatinine $\geq 25\%$ from the initial level or the initiation of renal replacement therapy at the end of the follow-up period (median was 28 (7; 37) months). **RESULTS.** Median of pFLC- κ 30.2 (6.1; 67.5) mg/l, median of pFLC- λ 27.6 (11.1; 92.1) mg/l. Levels of pFLC- κ and pFLC- λ were increased in 66.7 % and 50 % of patients, respectively. eGFR CKD-EPI median was 41 (26; 65) ml/min/1.73m². Serum creatinine correlates with pFLC- κ ($R=0.62$, $p<0.01$) and pFLC- λ ($R=0.45$, $p=0.03$). Among morphological parameters pFLC- κ correlates with interstitial inflammation ($R=0.47$, $p=0.02$), tubular atrophy ($R=0.54$, $p<0.01$), interstitial fibrosis ($R=0.44$, $p=0.03$), peritubular capillaritis ($R=0.42$, $p=0.04$), T-score ($R=0.66$, $p<0.01$) and combined MEST-C score ($R=0.45$, $p=0.03$). For pFLC- λ the correlations with tubular atrophy ($R=0.45$, $p=0.03$) and T-score ($R=0.56$, $p<0.01$) were shown. In Univariate Cox regression analysis pFLC- κ and pFLC- λ were associated with CKD progression ($\text{Exp}(\beta)=1.053$; 95,0 %CI 1.003-1.105; $p=0.038$ and $\text{Exp}(\beta)=1.041$; 95,0 %CI 1.002-1.082; $p=0.038$, respectively). **CONCLUSION.** Polyclonal FLC, mostly pFLC- κ , were associated with tubulointerstitial inflammation and fibrosis in patients with IgAN. Increased levels of either pFLC- κ or λ could be proposed as a predictor of CKD progression in patients with IgAN.

Keywords: IgA-nephropathy, free light chains, tubulointerstitial fibrosis, chronic kidney disease

Для цитирования: Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В. Поликлональные свободные легкие цепи при иммуноглобулин А-нефропатии: связь с клиническими и морфологическими параметрами и прогнозом. *Нефрология* 2021; 25 (2):52-59. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59
For citation: Churko A.A., Khrabrova M.S., Smirnov A.V. Polyclonal free light chains in IgA-nephropathy: correlation with clinical and morphological parameters and prognostic significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):52-59. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59

ВВЕДЕНИЕ

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) является наиболее часто встречающимся вариантом первичной гломерулопатии как в мире [1, 2], так и в российской популяции [3]. Такие факторы риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) при IgAN, как протеинурия, артериальная гипертензия, гематурия, выраженность морфологических изменений, хорошо известны [4–9]. Предполагается, что одним из основных механизмов реализации патологического действия этих факторов являются индукция эпителиально-мезенхимального перехода и развитие тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) [10–15]. Подобный механизм повреждения почек описан для таких белковых молекул, как моноклональные свободные легкие цепи (мСЛЦ) иммуноглобулинов при моноклональных гаммапатиях [16–21]. Универсальность механизмов взаимодействия СЛЦ с клетками проксимальных канальцев и активации провоспалительных и профибротических реакций в тубулоинтерстиции позволяет предполагать подобный эффект воздействия и для поликлональных СЛЦ (пСЛЦ) при первичных гломерулопатиях, которые, в том числе IgAN, представляют собой иммуноопосредованный патологический

процесс. Учитывая активность В-клеточного иммунного ответа в патогенезе IgAN, можно предположить несколько избыточный синтез пСЛЦ иммуноглобулинов при этой патологии В-лимфоцитами и плазматическими клетками [2, 22–27]. Однако данных об уровне пСЛЦ при IgAN практически нет, а роль пСЛЦ в формировании ТИФ и прогрессирования ХБП при этой первичной гломерулопатии остается изученной крайне скудно. Целью настоящего ретроспективного исследования стал анализ связи уровня пСЛЦ в сыворотке крови, определенной методом Freelite®, с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом у пациентов с IgAN.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 24 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом IgAN. Пациенты с системными проявлениями IgA-васкулита были исключены, как и больные, получавшие заместительную почечную терапию. У всех пациентов на момент нефробиопсии был определен уровень пСЛЦ в крови методом Freelite®. Нормальным уровнем пСЛЦ- κ Freelite® считали 3,3–19,4 мг/л, пСЛЦ- λ – 5,7–26,3 мг/л. Уровень СЛЦ считался

поликлональным, когда значение одной или обеих пСЛЦ попадали в референсный интервал или были повышены, но соотношение СЛЦ-к/λ оставалось нормальным (0,26–1,65 для ХБП 1–4 стадий и 0,34–3,1 для ХБП 5 стадии). Пациенты с соотношением СЛЦ-к/λ, выходящим за пределы референсных значений, не были включены в исследование. На момент выполнения нефробиопсии также определяли следующие клинические показатели: креатинин сыворотки, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) методом CKD-EPI, суточную протеинурию, альбумин сыворотки, эритроцитурию в общем анализе мочи.

Морфологическое исследование почечной ткани включало световую микроскопию и иммунофлюоресценцию нефробиоптатов, для чего использовали стандартные методики подготовки препаратов (гематоксилин-эозин, конго красный, ШИК-реакция, по Массону, серебрение по Джонсу), применяемые в морфологической лаборатории НИИ нефрологии [28]. Иммунофлюоресцентное исследование (прямая флюоресценция) выполняли на криостатных срезах с использованием FITC меченых поликлональных антител, производство DAKO (Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3, C1q, фибриногена, каппа (κ) и лямбда (λ) легких цепей. На основании преобладающей депозиции иммуноглобулина А в структурах клубочка, выставляли морфологический диагноз IgAN.

В морфологическое исследование во всех случаях входил анализ следующих параметров: гломерулосклероз (%), наличие полулуний, мезангиальная пролиферация, эндокапиллярная пролиферация, сегментарное утолщение базальной мембраны, клеточная инфильтрация интерстиция, отек интерстиция, атрофия канальцев, перитубулярный капиллярит, очаговый интерстициальный фиброз. Морфологические изменения классифицировали по обновленной в 2016 году классификации Oxford [29]. Мезангиальная пролиферация оценивалась полуколичественно в баллах (0–3): 0 – отсутствует, 1 – незначительная (до 4 клеток), 2 – умеренная (4–8 клеток), 3 – выраженная (более 8 клеток) на лобулу. Эндокапиллярную пролиферацию, сегментарное утолщение базальной мембраны, клеточную инфильтрацию, отек интерстиция, атрофию канальцев и интерстициальный фиброз, а также перитубулярный капиллярит оценивали полуколичественно в баллах (0–3): 0 – отсутствует или ≤5%, 1 – незначительное (6–24%), 2 – умеренное (25–49%), 3 – выраженное (≥50%)

повреждение исследуемой ткани. Полулуния на любой стадии развития оценивались суммарно в процентном отношении от общего числа клубочков. При иммуноморфологическом анализе депозиция κ и λ, а также фибриногена в структурах паренхимы оценивались полуколичественно по интенсивности свечения (0 – нет, 1 – незначительное, 2 – умеренное, 3 – выраженное).

Лечение и исходы

Все пациенты получали нефропротективную терапию (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторами рецепторов к ангиотензину). Иммуносупрессивная терапия проводилась у 83 % пациентов и включала в себя глюкокортикостероиды (n=20, 83 %), циклофосфамид (n=2, 8 %), циклоспорин А (n=1, 4 %), микофенолата мофетил (n=3, 13 %).

Достижением почечного исхода считали повышение креатинина на ≥25 % от исходного уровня к концу периода наблюдения или начало заместительной почечной терапии. Медиана периода наблюдения составила 27 (8; 37) мес.

Статистический анализ

Для описания дискретных переменных использовались частоты, выраженные в процентах. Непрерывные переменные представлены медианой с межквартильным размахом Me (25 %; 75 %). Для выявления связи между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Для оценки связи изучаемых показателей с прогнозом использовали одновариантный регрессионный анализ Кокса. Для всех методов полученные данные считали достоверными при $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводили с помощью пакета статистических программ «Statistica» и «SPSS». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения пСЛЦ, как и другие клинические показатели на момент нефробиопсии, а также морфологические параметры у пациентов обследуемой группы представлены в табл. 1.

Результаты корреляционного анализа выявили взаимосвязь уровня пСЛЦ-κ и пСЛЦ-λ с некоторыми клиническими и морфологическими параметрами (табл. 2).

В одновариантном регрессионном анализе Кокса пСЛЦ-κ [Exp(B)=1,053; 95,0 % CI 1,003–1,105, $p=0,038$] и пСЛЦ-λ [Exp(B)=1,041; 95,0 % CI 1,002–1,082, $p=0,038$] были ассоциированы с прогрессированием ХБП. Другими предикторами были: альбумин на момент нефробиопсии

Таблица 1 / Table 1

Клинические и морфологические показатели у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией
Clinical and morphological parameters in patients with IgA-nephropathy

Показатель	Медиана (межквартильный размах), если не указано другое
Возраст, годы, среднее $\pm$ стандартное отклонение	43 $\pm$ 15
Пол (мужской), %	50
Креатинин сыворотки, ммоль/л	0,155 (0,104; 0,198)
рСКФ _{СКД-ЕРП} , мл/мин/1,73 м ²	41 (26; 65)
Суточная протеинурия, г/сут	4,7 (1,7; 9,6)
Альбумин сыворотки, г/л	31,5 (29,5; 36,8)
Стадии ХБП, 1/2/3/4/5, %	17/8/42/25/8
Эритроцитурия, эритроциты в поле зрения	34 (8; 49)
пСЛЦ-к, мг/л	30,2 (6,1; 67,5)
пСЛЦ-λ, мл/л	27,6 (11,1; 92,1)
пСЛЦ-к >N, %	66,7
пСЛЦ-λ >N, %	50
% полностью склерозированных клубочков	26 (9; 48)
Мезангиальная пролиферация, 0/1/2/3, %	4/42/54/0
Эндокапиллярная пролиферация, 0/1/2/3, %	50/50/0/0
Сегментарное утолщение ГБМ, 0/1/2/3, %	8/21/71/0
Клеточная инфильтрация интерстиция, 0/1/2/3, %	17/33/50/0
Отек интерстиция, 0/1/2/3, %	42/58/0/0
Атрофия канальцев, 0/1/2/3, %	17/8/54/21
Перитубулярный капиллярит, 0/1/2/3, %	38/50/12/0
Интерстициальный, 0/1/2/3, %	17/12/54/17
Депозиция κ в мезангии, 0/1/2/3, %	96/4/0/0/0
Депозиция λ в мезангии, 0/1/2/3, %	17/13/57/13
Депозиция фибриногена в капиллярах тубулоинтерстиция, 0/1/2/3, %	88/0/8/4
Классификация MEST-C (Oxford 2016)	
Мезангиальная гиперклеточность (M1), %	96%
Эндокапиллярная гиперклеточность (E1), %	50%
Сегментарный склероз клубочков (S1), %	83%
Атрофия канальцев/фиброз интерстиция, T0/T1/T2, %	17/50/33
Клеточные или фиброзно-клеточные полулуния (C0/C1/C2), %	88/12/0
Суммарная шкала MEST-C, 0/1/2/3/4/5/6/7, %	0/8/17/12/38/21/4/0

Примечание. ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

[Exp(B)=0,712; 95,0% CI 0,536–0,945, p=0,019]; % гломерулосклероза [Exp(B)=1,031; 95,0% CI 1,000–1,063, p=0,049] и T-score [Exp(B)=11,4; 95,0% CI 1,435–90,563, p=0,021].

ОБСУЖДЕНИЕ

В отношении патологического воздействия на почечную паренхиму свободных легких цепей основное внимание традиционно уделяется мСЛЦ, продукция, а значит, и повреждающий эффект которых закономерно увеличены при моноклональных гаммапатиях [17, 21, 30]. При этом описанные механизмы, заключающиеся во взаимодействии СЛЦ с системой рецепторов на поверхности клетки проксимального канальца, эндцитоз СЛЦ внутрь тубулярной клетки и активация внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к индукции эпителиально-мезенхимального перехода, не являются специфичными для мСЛЦ [19, 20]. Универсальность взаимодействия любой белковой молекулы, включая пСЛЦ, с проксимальным канальцевым эпителием и его последствий в отношении развития ТИФ представляется достаточным теоретическим основанием для изучения роли пСЛЦ при различных первичных гломерулопатиях, в том числе IgAN. Другим важным теоретическим обоснованием необходимости изучения пСЛЦ при гломерулярных заболеваниях является тот факт, что подавляющее большинство первичных гломерулопатий представляют собой иммуноопосредованные патологические процессы с вовлечением почек. Не является исключением и IgAN, при которой не вызывает сомнения активация гуморального звена иммунной системы и продукция иммуноглобулинов, а значит, и пСЛЦ [22–27]. Однако, по данным изученной нами литературы, внимание пСЛЦ при первичной гломерулярной патологии уделено крайне мало [31, 32] в отличие, например, от вторичного волчаночного нефрита [33, 34] и ХБП в целом, для которой пСЛЦ являются независимым предиктором как почечного прогноза, так и прогноза жизни [35–38]. В настоящем исследовании нами впервые было изучено значение пСЛЦ при IgAN.

Уровень пСЛЦ-к был выше нормы у большинства пациентов в нашей группе, а пСЛЦ-λ – в половине случаев (см. табл. 1). При этом уровни пСЛЦ достоверно коррелировали с показателями клубочковой фильтрации (см. табл. 2). Традиционно повышение концентрации пСЛЦ в сыворотке крови объясняют снижением темпов фильтрации этих молекул при ХБП, не умаляя при этом возможную самостоятельную патологическую

Таблица 2 / Table 2

Результаты корреляционного уровня пСЛЦ-κ и пСЛЦ-λ с клиническими и морфологическими параметрами

Results of correlation analysis of polyclonal free light chains kappa and lambda with clinical and morphological findings

	Показатель	пСЛЦ-каппа, Spearman (R)	p-value	пСЛЦ-лямбда, Spearman (R)	p-value
Клинические показатели на момент нефро-биопсии	Суточная протеинурия, г/сут	0,004	0,87	0,17	0,44
	Возраст, лет	0,37	0,08	0,37	0,08
	Альбумин сыворотки, г/л	-0,27	0,20	-0,38	0,07
	Креатинин, ммоль/л	0,62	<0,01	0,45	0,03
	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,69	<0,01	-0,61	<0,01
	Эритроцитурия, п в поле зрения	-0,22	0,31	0,07	0,75
Морфологические показатели	Гломерулосклероз, %	0,35	0,09	0,46	0,02
	Мезангиальная пролиферация, 0–3	0,16	0,45	0,03	0,89
	Эндокапиллярная пролиферация, 0–3	0,04	0,89	-0,01	0,98
	Сегментарное утолщение ГБМ, 0–3	0,57	<0,01	0,52	0,01
	Полулуния, %	0,02	0,93	0,12	0,56
	Клеточная инфильтрация интерстиция, 0–3	0,47	0,02	0,29	0,17
	Лимфоцитарная инфильтрация, 0–3	0,47	0,02	0,29	0,17
	Макрофагальная инфильтрация, 0–3	0,51	0,01	0,31	0,14
	Плазмоцитарная инфильтрация, 0–3	0,43	0,03	0,26	0,23
	Отек интерстиция, 0–3	0,50	0,02	0,28	0,18
	Атрофия канальцев, 0–3	0,54	<0,01	0,45	0,03
	Интерстициальный фиброз, 0–3	0,44	0,03	0,38	0,07
	Перитубулярный капиллярит, 0–3	0,42	0,04	0,19	0,38
	M-score, 0–1	0,17	0,44	0,14	0,53
	E-score, 0–1	0,08	0,72	0,02	0,91
	S-score, 0–1	0,24	0,25	0,35	0,10
	T-score, 0–2	0,66	<0,01	0,56	<0,01
	C-score, 0–2	-0,03	0,9	0,08	0,70
	Суммарный MEST-C score, 0–7	0,45	0,03	0,4	0,05
	Отложения фибриногена в капиллярах тубулоинтерстиция, 0–3	0,49	0,02	0,44	0,03

Примечание. ГБМ – гломерулярная базальная мембрана; пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

роль пСЛЦ [39]. В данном случае, с нашей точки зрения, снижение фильтрации пСЛЦ и их соответствующее повышение в циркуляции следует рассматривать как фактор увеличения патологического эффекта пСЛЦ в отдельно взятом нефроне. Некоторые подтверждения этой гипотезы мы нашли в литературе [31, 32, 40, 41].

В представляемом исследовании повышенный уровень пСЛЦ в большей степени коррелировал с морфологическими параметрами, характеризующими острое или хроническое повреждение тубулоинтерстициального компартмента, чем гломерулярного (см. табл. 2). Эти данные подтверждают потенциальную роль пСЛЦ в развитии эпителиально-мезенхимального перехода, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза при IgAN. Для мСЛЦ известны несколько различных механизмов инициации профибротических изменений тубулоинтерстиция: 1) повышение продукции пероксида водорода на стадии эндоцитоза

мСЛЦ с последующей активацией тирозинпротеинкиназы c-Src и транскрипционного фактора NF-κB и синтезом провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8, MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1) [18, 20]; 2) активация сигнального пути митоген-активирующей протеинкиназы, итогом которой является синтез профибротических факторов – трансформирующего фактора роста-β, фибробласт-специфичного протеина 1 и других [42–45]; 3) активация пути STAT1, в результате которой также синтезируются профибротические цитокины – интерлейкин-1b, трансформирующий фактора роста-β [46]. Все эти события, индуцируемые моноклональными легкими цепями, ведут к развитию необратимого повреждения тубулоинтерстициального компартмента почечной паренхимы – основного фактора прогрессирования ХБП. Какой из этих патологических механизмов реализуется при воздействии пСЛЦ при IgAN, требует дальнейшего изучения.

Интересно, что в нашем исследовании выраженность острых и хронических морфологических изменений тубулоинтерстициального компартмента коррелировала с повышенным уровнем пСЛЦ-к, а не пСЛЦ-λ. Это согласуется и с данными другой работы [31], где была показана взаимосвязь низкого уровня пСЛЦ-к в моче с более выраженной клинической и морфологической активностью IgAN. При этом известно, что в молекуле иммуноглобулина A1 при изучаемой патологии преобладают пСЛЦ-λ [47, 48]. Это подтверждается полученными нами результатами иммуноморфологического исследования, где у большинства пациентов имела место депозиция именно пСЛЦ-λ в мезангии (см. табл. 1). Возможно, что при IgAN пСЛЦ-к преобладают в составе антител к недостаточно галактозилированному IgA1 или молекула легкой цепи каппа, будучи в два раза меньшей по размеру (22,5 кДа) по сравнению с легкой цепью лямбда (45 кДа), легче проникает через гломерулярный барьер и достигает поверхности клеток проксимального эпителия, взаимодействует с ними, запуская вышеуказанные молекулярные механизмы и эпителиально-мезенхимальный переход тубулярных клеток и воспаление тубулоинтерстиция. Данный вопрос требует дополнительных исследований в большей когорте больных.

Обращает на себя внимание наличие связи уровня пСЛЦ с депозицией в капиллярах тубулоинтерстиция фибриногена, известного участника воспаления и профибротических процессов при IgAN [49, 50]. Известно, что прогрессирование ТИФ характеризуется структурной и функциональной перестройкой капилляров тубулоинтерстиция с их запустеванием и экстравазацией фибриногена [51]. Полученные нами данные могут быть объяснены участием пСЛЦ-к в развитии фибропластических изменений ренальной паренхимы, иммуноморфологическим маркером которых является фибриноген [51], хотя нельзя исключить и другие механизмы внутрикапиллярного взаимодействия фибриногена и пСЛЦ-к.

По данным одновариантного регрессионного анализа, полученных нами, пСЛЦ-к и пСЛЦ-λ были ассоциированы с прогрессированием ХБП. В целом, наши результаты соответствуют известным данным о том, что повышенный уровень пСЛЦ является фактором риска прогрессирования ХБП [35, 37], однако, в когорте пациентов с IgAN данная ассоциация продемонстрирована впервые. Применение пСЛЦ в качестве предиктора развития терминальной стадии хрониче-

ской почечной недостаточности представляется крайне важным в клинической практике наряду с другими известными биомаркерами при IgAN [52, 53]. Наше исследование, первое в своем роде, безусловно, имеет ряд ограничений, заключающихся в небольшой выборке пациентов, непродолжительном периоде наблюдения, а также отсутствии данных об уровне пСЛЦ в динамике. Однако преимущество исследования заключается в применении метода FreeLite для определения СЛЦ – первого и в настоящее время единственного из валидизированных методов количественного определения СЛЦ при моноклональных гаммапатиях [54–56]. Полученные нами результаты предварительно подтверждают выдвинутую гипотезу о роли пСЛЦ в развитии тубулоинтерстициальных профибропластических процессов и прогрессировании ХБП при IgAN и могут быть валидизированы в дальнейшем в большей когорте пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При IgAN, являющейся иммуноопосредованной первичной гломерулопатией, уровень пСЛЦ, преимущественно пСЛЦ-к, ассоциирован с морфологическими параметрами, характеризующими тубулоинтерстициальный фиброз и воспаление. Повышенный уровень как пСЛЦ-к, так и пСЛЦ-λ является фактором риска прогрессирования дисфункции почек при IgAN и может быть предложен в качестве предиктора ренального прогноза у таких пациентов. Механизмы реализации профибротического действия пСЛЦ требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38(5):435-442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
2. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(4):677-686. doi: 10.2215/CJN.07420716
3. Добронравов ВА, Мужецкая ТО, Лин ДИ, Кочоян ЗШ. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология* 2019;23(6):45-60. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-45-60
4. Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZS. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):45-60. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-45-60
5. Hwang HS, Kim BS, Shin YS et al. Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(2):236-241. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01196.x
6. Lv J, Zhang H, Zhou Y et al. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a

- long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)* 2008;13(3):242-246. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00898.x
6. Coppo R, D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. *J Nephrol* 2005 Sep-Oct;18(5):503-512
7. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric IgA nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012 Feb;27(2):715-722. doi: 10.1093/ndt/gfr339
8. Goto M, Kawamura T, Wakai K et al. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(4):1242-1247. doi: 10.1093/ndt/gfn610
9. Aucella F, Netti GS, Piemontese M et al. Proteinuria in the prognosis of IgA nephropathy. *Minerva Urol Nefrol* 2009;61(3):235-248
10. Yao J, Ke Z, Wang X et al. Epithelial-mesenchymal transition and apoptosis of renal tubular epithelial cells are associated with disease progression in patients with IgA nephropathy. *Mol Med Rep* 2014;10(1):39-44. doi: 10.3892/mmr.2014.2179
11. Du R, Zhao L, Xia L et al. Association of URG11 and Twist with clinical pathological characteristics and prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(9):2268-2276. doi: 10.1093/ndt/gft252
12. Lai KN, Tang SC, Leung JC. Recent advances in IgA nephropathy—the glomerulopodocytic-tubular communication. *Adv Otorhinolaryngol* 2011;72:40-44. doi: 10.1159/000324593
13. Fragiadakis M, Mason RM. Epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis – evidence for and against. *Int J Exp Pathol* 2011;92(3):143-150. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00775.x
14. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008;74(7):867-872. doi: 10.1038/ki.2008.350
15. Seccia TM, Caroccia B, Piazza M, Rossi GP. The Key Role of Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in Hypertensive Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3567. doi: 10.3390/ijms20143567
16. Walk JC, Ayati BP, Holstein SA. Modeling the Effects of Multiple Myeloma on Kidney Function. *Sci Rep* 2019;9(1):1726. doi: 10.1038/s41598-018-38129-7
17. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168
18. Ying WZ, Wang PX, Aaron KJ et al. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor- κ B in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. *Blood* 2011;117(4):1301-1307. doi: 10.1182/blood-2010-08-302505
19. Basnayake K, Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate tubular epithelial cells through redox signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1165-1173. doi: 10.1681/ASN.2009101089
20. Ying WZ, Li X, Rangarajan S, Feng W et al. Immunoglobulin light chains generate proinflammatory and profibrotic kidney injury. *J Clin Invest* 2019;129(7):2792-2806. doi: 10.1172/JCI125517
21. Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol* 2007;153:87-104. doi: 10.1159/000096762
22. Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease. *Am J Med Sci* 2020;S0002-9629(20)30435-3. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003
23. Sallustio F, Curci C, Chaoul N et al. High levels of gut-homing immunoglobulin A-positive B lymphocytes support the pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant* 2020;gfaa264. doi: 10.1093/ndt/gfaa264
24. Aizawa M, Suzuki Y, Suzuki H, et al. Roles of bone marrow, mucosa and lymphoid tissues in pathogenesis of murine IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 2007;157:164-168. doi: 10.1159/000102462
25. Xin G, Shi W, Xu LX et al. Serum BAFF is elevated in patients with IgA nephropathy and associated with clinical and histopathological features. *J Nephrol* 2013;26(4):683-690. doi: 10.5301/jn.5000218
26. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(5):763-777. doi: 10.1007/s00467-017-3699-z
27. Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:92. doi: 10.3389/fmed.2020.00092
28. Сиповский ВГ, Добронравов ВА, Карунная АВ, Смирнов АВ. Клинико-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. *Нефрология* 2013; 17(4): 89-94. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94
29. Sipovskiy VG, Dobronravov VA, Karunnaya AV, Smirnov AV. Clinical and morphological analysis of changes of peritubular microcirculation vessels of kidney interstitial tissue in patients with IgA-nephropathy (IgAN) with estimation of lectin pathway of complement activation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17(4): 89-94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94
30. Trimarchi H, Barratt J, Catran DC et al. IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Conference Participants. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014-1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
31. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1342-1350. doi: 10.2215/CJN.01730506
32. Parasuraman R, Wolforth SC, Wiesend WN et al. Contribution of polyclonal free light chain deposition to tubular injury. *Am J Nephrol* 2013;38(6):465-474. doi: 10.1159/000356557
33. Rocchetti MT, Papale M, d'Apollo AM et al. Association of urinary laminin G-like 3 and free K light chains with disease activity and histological injury in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(7):1115-1125. doi: 10.2215/CJN.05950612
34. Mastrianni-Kirsztajn G, Nishida SK, Pereira AB. Are urinary levels of free light chains of immunoglobulins useful markers for differentiating between systemic lupus erythematosus and infection? *Nephron Clin Pract* 2008;110(4):c258-263. doi: 10.1159/000167874
35. Tsai CY, Wu TH, Sun KH et al. Increased excretion of soluble interleukin 2 receptors and free light chain immunoglobulins in the urine of patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):168-172. doi: 10.1136/ard.51.2.168
36. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A. Association between Free Light Chain levels, and disease progression and Mortality in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2013;5(11):2058-2073. doi: 10.3390/toxins5112058
37. Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2014;89(5):615-622. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.028
38. Fenton A, Jesky MD, Webster R et al. Association between urinary free light chains and progression to end stage renal disease in chronic kidney disease. *PLoS One* 2018;13(5):e0197043. doi: 10.1371/journal.pone.0197043
39. Ritchie J, Assi LK, Burmeister A et al. Association of Serum Ig Free Light Chains with Mortality and ESRD among Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):740-749. doi: 10.2215/CJN.09660914
40. Hutchison CA, Harding S, Hewins P et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1684-1690. doi: 10.2215/CJN.02290508
41. Chan LY, Leung JC, Tsang AW et al. Activation of tubular epithelial cells by mesangial-derived TNF- α : glomerulotubular communication in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67(2):602-612. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67116.x.

41. Bazzi C, Rizza V, Casellato D et al. Validation of some pathophysiological mechanisms of the CKD progression theory and outcome prediction in IgA nephropathy. *J Nephrol* 2012;25(5):810-818. doi: 10.5301/jn.5000069
42. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 Jun;284(6):F1245-1254. doi: 10.1152/ajprenal.00350.2002
43. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE et al. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int* 2002;62(6):1977-1988. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00660.x
44. Taylor EB, Ryan MJ. Freedom isn't always free: immunoglobulin free light chains promote renal fibrosis. *J Clin Invest* 2019;129(7):2660-2662. doi: 10.1172/JCI129704
45. Li M, Hering-Smith KS, Simon EE, Batuman V. Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):860-870. doi: 10.1093/ndt/gfm670
46. Upadhyay R, Ying WZ, Nasrin Z et al. Free light chains injure proximal tubule cells through the STAT1/HMGB1/TLR axis. *JCI Insight* 2020;5(14):e137191. doi: 10.1172/jci.insight.137191
47. Lai KN, Lai FM, Lo ST, Lam CW. Light chain composition of IgA in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988;11(5):425-429. doi: 10.1016/s0272-6386(88)80056-8
48. Lai KN, Chui SH, Lai FM, Lam CW. Predominant synthesis of IgA with lambda light chain in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1988;33(2):584-589. doi: 10.1038/ki.1988.37
49. Sørensen I, Susnik N, Inhester T et al. Fibrinogen, acting as a mitogen for tubulointerstitial fibroblasts, promotes renal fibrosis. *Kidney Int* 2011;80(10):1035-1044. doi: 10.1038/ki.2011.214
50. Wang F, Huang L, Tang H et al. Significance of glomerular fibrinogen deposition in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):97. doi: 10.1186/s13052-018-0538-1
51. Bábičková J, Klinkhammer BM, Buhl EM et al. Regardless of etiology, progressive renal disease causes ultrastructural and functional alterations of peritubular capillaries. *Kidney Int* 2017 Jan;91(1):70-85. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.038
52. Maixnerova D, Reily C, Bian Q et al. Markers for the progression of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2016;29(4):535-541. doi: 10.1007/s40620-016-0299-0
53. Selvaskandan H, Shi S, Twaij S et al. Monitoring Immune Responses in IgA Nephropathy: Biomarkers to Guide Management. *Front Immunol* 2020;11:572754. doi: 10.3389/fimmu.2020.572754
54. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
55. Tate JR. The Paraprotein – an Enduring Biomarker. *Clin Biochem Rev* 2019;40(1):5-22
56. Fleming CKA, Swarttouw T, de Kat Angelino CM et al.

Method comparison of four clinically available assays for serum free light chain analysis. *Clin Chem Lab Med* 2019;58(1):85-94. doi: 10.1515/ccim-2019-0533

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declare no conflicts of interest.**

Сведения об авторах:

Асс. Чурко Анна Аркадьевна
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) 338-69-01

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

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01. E-mail: smirnov@nephrolog.ru ORCID: 0000-0001-7863-9080

About the authors:

Assistant professor Anna A. Churko, MD
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: churko.anna@gmail.com

Associate professor Maria S. Khrabrova, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69- 01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Поступила в редакцию: 30.10.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 30.10.2020

Accepted for publication: 25.01.2021

© А.М. Мамбетова, Д.В. Бижева, М.К. Мокаева, А.Л. Нагацьева, 2021
УДК 616.61-036.12 : 616.6-007]-06 : 616.12-008.46

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-60-65

А.М. Мамбетова^{1}, Д.В. Бижева¹, М.К. Мокаева², А.Л. Нагацьева²*

ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ФОНЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

¹Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия;

²Республиканская детская клиническая больница, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время не вызывает сомнений наличие тесной связи между состоянием почек и сердечно-сосудистой системы. В развитии патологических процессов имеет значение длительная гиперактивация различных звеньев нейрогормональной системы. Натрийуретические пептиды обеспечивают кардио и ренопротективный эффект, подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Установить прогностическую значимость определения концентрации натрийуретических пептидов в сопоставлении с активностью РААС у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы для оценки риска развития кардиоваскулярных осложнений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 76 больных с врожденными пороками ОМС в возрасте от 3 до 18 лет: 40 детей – с врожденным пузырно-мочеточниковым рефлюксом, 18 детей – с врожденным гидронефрозом, 18 детей – с другими формами дизэмбриогенеза ОМС (10 больных – с агенезией почки, 8 – с гипоплазией). Контрольная группа – 10 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Иммуноферментным методом в крови определены: ренин, альдостерон, N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гиперпродукция NT-proBNP отмечена у 61,8%, стимуляция продукции ренина и/или альдостерона – у 39,5% больных. Повышенный уровень натрийуретических пептидов установлен в 32,8% случаев у 25 детей с врожденными пороками ОМС без признаков артериальной гипертензии (АГ) и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). У пациентов с АГ и ГМЛЖ регистрируются достоверно более высокие концентрации NT-proBNP, ренина и альдостерона. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня натрийуретических пептидов отмечается раньше, чем заметны клинико-инструментальные признаки дисфункции сердца, имеет значение в выявлении ранних стадий сердечно-сосудистых осложнений, оценке прогноза, обосновании ренопротективного лечения.

Ключевые слова: врожденные пороки, натрийуретический пептид, ренин, альдостерон

А.М. Mambetova^{1}, D.V. Bizheva¹, M.K. Mokayeva², A.L. Nagatsyeva²*

POSSIBILITIES OF PREDICTING THE RISK OF CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE BACKGROUND OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE URINARY SYSTEM

¹Kabardino-Balkar state University named after Kh.M. berbekov, Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, Russia; ²Republican children's clinical hospital, Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Currently, there is no doubt that there is a close relationship between the condition of the kidneys and the cardiovascular system. Neurohormonal systems various parts long-term hyperactivation is important in the development of pathological processes. Natriuretic peptides provide cardio and renoprotective effects, inhibit the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). **AIM.** To establish the prognostic significance of determining the concentration of natriuretic peptides in comparison with the activity of RAAS in children with congenital malformations of the urinary system to assess the risk of cardiovascular complications. **PATIENTS AND METHODS.** 76 patients with congenital malformations OUS aged 3 to 18 years were examined: – 40 children with congenital vesicoureteral reflux, – 18 children with hydronephrosis, 18 children with

Контактная информация:

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

Corresponding author:

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

other forms of OUS dysembryogenesis (10 patients with renal agenesis, 8-with hypoplasia). The control group consisted of 10 clinically healthy children of the appropriate age. The following parameters were determined in the blood by the enzyme immunoassay: renin, aldosterone, n-terminal propeptide of natriuretic hormone (NT-proBNP). **RESULTS.** Hyperproduction of NT-proBNP was observed in 61.8 % of patients, stimulation of renin and/or aldosterone production in 39.5 % of cases. Elevated levels of natriuretic peptides were found in 32.8 % of cases in 25 children with congenital OUS defects without signs of arterial hypertension (AH) and left ventricular hypertrophy (LVH). Significantly higher concentrations of (NT-proBNP), renin, and aldosterone are recorded in patients with AH and LVH. **CONCLUSION.** The increased level of natriuretic peptides is noted earlier than the clinical and instrumental signs of heart dysfunction are noticeable, it is important in identifying early stages of cardiovascular complications, evaluating the prognosis, and in justifying renoprotective treatment in pediatric Nephrology practice.

Keywords: congenital malformations, natriuretic peptide, renin, aldosterone

Для цитирования: Мамбетова А.М., Бижева Д.В., Мокаева М.К., Нагацьева А.Л. Возможности оценки риска формирования кардиоренального синдрома у больных хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы. *Нефрология* 2021;25(2):60-65. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-60-65

For citation: Mambetova A.M., Bizheva D.V., Mokayeva M.K., Nagatsyeva A.L. Possibilities of predicting the risk of cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease on the background of congenital malformations of the urinary system. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):60-65. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-60-65

ВВЕДЕНИЕ

Врождённые пороки развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) являются в 48 % случаев причиной развития хронической болезни почек (ХБП) в детской популяции [1, 2].

В настоящее время не вызывает сомнений наличие тесной связи между состоянием почек и сердечно-сосудистой системы, а патогенетическая концепция «кардиоренальный континуум» освещает взаимосвязи и взаимовлияния болезней сердца и почек, необходимых для раннего выявления поражения сердца при хронической болезни почек, оценки риска, выработки методов коррекции осложнений, подбора профилактических мер [3–8]. Однако остаются сложности для своевременной диагностики ранних стадий сердечно-сосудистых осложнений, особенно в детском возрасте.

Основными факторами в развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках является длительная гиперактивация различных звеньев нейрогормональной системы, наиболее важными из них являются симпатико-адреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и эндотелиновая системы [9–11]. Натрийуретические пептиды имеют важное значение в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, обеспечивая кардио- и ренопротективный эффект за счет снижения системного давления крови, увеличения скорости клубочковой фильтрации, ингибиции реабсорбции натрия, усиления натрийуреза и диуреза. Они уменьшают влияние симпатической нервной системы на сердце и сосуды, ингибируют воспалительные и пролиферативные процессы в эндотелии сосудов, мио-

карде, подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ [10, 11].

В кардиологической практике натрийуретические пептиды имеют важное значение в диагностике сердечной недостаточности, стратификации риска, а также контроле эффективности терапии хронической сердечной недостаточности, кумулятивный уровень отражает функцию миокарда в целом, концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, позволяет объективно оценить стадию заболевания, прогноз, а также может применяться для длительного мониторингирования заболевания [12, 13].

Повышение уровня натрийуретических пептидов у пациентов старшей возрастной группы с хронической сердечной недостаточностью достоверно увеличивает риск внезапной сердечной смерти и является более чувствительным методом прогноза, чем определение снижения систолической функции левого желудочка по данным эхо- и электрокардиографического исследований [14]. У детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу врожденных пороков сердца, повышение натрийуретических пептидов является предиктором неблагоприятного течения [15].

Прогностическая значимость оценки уровня натрийуретических пептидов у детей с хронической болезнью почек не изучена.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 76 больных с врождёнными пороками развития ОМС в возрасте от 3 до 18 лет: 40 детей – с врождённым пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), 18 детей – с гидронефрозом и уретерогидронефрозом врожденного генеза,

18 детей – с другими формами дизэмбриогенеза ОМС (10 больных – с агенезией почки, 8 – с гипоплазией). Контрольную группу составили 10 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Клиническое обследование проводилось с 2015 по 2019 г. в детском нефрологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Нальчика.

Всем больным проведено полное нефроурологическое обследование с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, эхо-кардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования с DMSA. Всем детям с обструктивными видами порока проведена хирургическая коррекция.

При проведении ЭхоКГ анализировались показатели: масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, индексированный по росту, возведённому в степень 2,7. Вычисление массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в граммах проводилось по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (МЖП + КДР + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6$, где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, см; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): $ИММЛЖ = ММЛЖ/Н$, $ИММЛЖ = ММЛЖ/S$, где Н – рост, м; S – площадь поверхности тела, м².

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) диагностирована при ИММЛЖ, равном или превышающем 95-й перцентиль кривой распределения индекса для соответствующего возраста и пола.

Артериальное давление (АД) измерялось 1 раз в 30 мин в дневное время и 1 раз в 45 мин в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За артериальную гипертензию (АГ) приняты значе-

ния АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка.

Иммуноферментным методом в крови определялись следующие показатели: N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), ренин, альдостерон.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США). Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно нашим данным, среди больных с ПМР и другими формами дизэмбриогенеза преобладают девочки, с гидронефрозом – мальчики. Артериальная гипертензия диагностирована у 46,1 % детей, гипертрофия миокарда левого желудочка – у 27,6%. При других формах дизэмбриогенеза чаще отмечены кардиоваскулярные осложнения (табл. 1).

Повышенная продукция натрийуретического пептида (NT-proBNP) выявлена в 61,8% у 47 больных с ВПР ОМС. При анализе содержания ренина и альдостерона установлены гиперпро-

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика больных с врожденными пороками развития органов мочевой системы

Clinical characteristics of patients with congenital malformations of the urinary system

Больные с ВПР ОМС	Число детей (n)	Пол		С ГМЛЖ		С АГ		СКФ < 90 мл/мин	
		М	Ж						
С ПМР	40	17	23	11	27,5%	18	45,0%	13	32,5%
С гидронефрозом	18	10	8	3	16,7%	6	33,3%	4	22,2%
С другими формами дизэмбриогенеза	18	13	5	8	44,4%	11	61,1%	5	27,8%
Всего	76	40	36	22	27,6 %	35	46,1%	22	28,9%

дукция ренина в 51,3% у 39 больных, гиперпродукция альдостерона – в 35,5% у 27 больных.

Только в 18,4% у 14 детей с врожденными пороками имеется стимуляция продукции одного или обоих гормонов РААС. При наличии артериальной гипертензии и ГМЛЖ активация РААС установлена у 28,6 и 36,4% больных соответственно (рис. 1).

При наличии артериальной гипертензии и ГМЛЖ гиперпродукция NT-proBNP выявлена у значительного большинства больных (71,4 и 86,3% соответственно).

У больных с ВПР ОМС без кардиоваскулярных осложнений гиперпродукция NT-proBNP диагностируется уже в 32,9% случаев у 25 детей (рис. 2).

Результаты оценки продукции NT-proBNP, ренина и альдостерона у детей соответственно наличию АГ и ГМЛЖ представлены в табл. 2.

Максимальные концентрации NT-proBNP, ренина и альдостерона наблюдались у детей с АГ и ГМЛЖ. Между больными с наличием и отсутствием признака выявлены достоверные различия в степени гиперпродукции ($p < 0,05$).

При ГМЛЖ и артериальной гипертензии достоверные отличия по содержанию электролитов отсутствуют, средней силы отрицательная корреляционная связь установлена между уровнями NT-proBNP и натрия ($r = -0,6$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Активация натрийуретических пептидов связана с повышением активности локальных и/или циркулирующих нейрогуморальных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой, вследствие гипоперфузии органа и уменьшения почечного кровотока [10, 11, 16].

Исследование показало гиперпродукцию натрийуретического пептида – NT-proBNP у 61,8% больных, стимуляция продукции ренина и/или альдостерона плазмы установлена в 39,5% случаев.

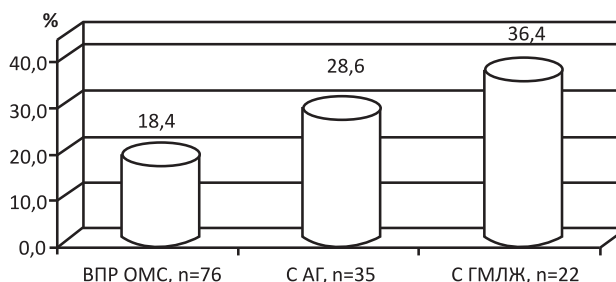


Рисунок 1. Частота гиперпродукции одного или обоих гормонов соответственно наличию АГ и ГМЛЖ.

Figure 1. Frequency of hyperproduction of one or both hormones, respectively, in the presence of AH and LVH.

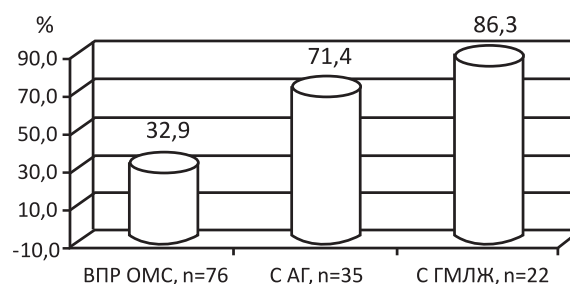


Рисунок 2. Частота гиперпродукции NT-proBNP соответственно наличию АГ и ГМЛЖ.

Figure 2. The frequency of hyperproduction of NT-proBNP accordingly, the presence of hypertension and LVH.

По литературным данным, повышенный уровень натрийуретических пептидов отмечается в плазме крови раньше, чем становятся заметны клинично-инструментальные признаки дисфункции сердца, чувствительнее эхокардиографического исследования и практически незаменимы для диагностики ранних стадий заболеваний сердечно-сосудистой системы [12, 13].

Мы выявили гиперпродукцию натрийуретического пептида (NT-proBNP) в 32,8% случаев у 25 детей с врожденными пороками ОМС без клинично-инструментальных признаков артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка.

На начальных стадиях хронической болезни почек гиперпродукция ренина представляет собой

Таблица 2 / Table 2

Концентрация натрийуретического пептида, ренина и альдостерона у детей с наличием артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка Concentration of natriuretic peptide, renin and aldosterone in children with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy

Показатели	ГМЛЖ		Артериальная гипертензия		Контрольная группа, n=10
	наличие, n=22	отсутствие, n=54	наличие, n=35	отсутствие, n=41	
NTproBNP, пг/мл	117,0±11,8* ²⁾	101,4±10,9 ²⁾	118,1±9,7* ²⁾	106,9±13,7 ²⁾	37,3±9,3
Ренин, мкМЕд/мл	73,5±5,2* ²⁾	61,9±8,0 ¹⁾	62,4±8,0* ²⁾	55,9±8,4 ¹⁾	23,5±3,5
Альдостерон, пг/мл	243,4±29,9* ²⁾	216,6±26,6 ¹⁾	245,6±31,9 ²⁾	196,6±25,8 ²⁾	72,3±4,4

Примечание. Различия достоверны между больными с наличием и отсутствием признака: * $p < 0,05$; с данными контрольной группы: ¹⁾ $p < 0,05$; ²⁾ $p < 0,01$.

часть компенсаторного механизма, сохраняющего высокое гломерулярное давление и обеспечивающего адекватную скорость клубочковой фильтрации, а натрийуретические пептиды имеют важное значение в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, обеспечивая кардио-, васкуло- и ренопротекцию, подавляя активность РААС [10, 11, 16].

Нами установлена высокая отрицательная корреляционная связь натрийуретического пептида (NT-proBNP) с уровнем ренина ($r=-0,9$; $p<0,05$).

При прогрессировании ХБП и манифестации артериальной гипертензии, формировании ГМЛЖ происходит дальнейшее увеличение концентраций натрийуретических пептидов, система натрийуретических факторов является основным противодействием развивающейся при АГ вазоконстрикции и задержки натрия. Натрийуретические пептиды способствуют ингибции реабсорбции натрия и усилению натрийуреза [11, 14].

По нашим данным, у пациентов с АГ и ГМЛЖ натрийуретический пептид (NT-proBNP) выявлен достоверно в более высокой концентрации, установлена отрицательная корреляционная связь между NT-proBNP и натрием ($r=-0,6$; $p<0,05$).

Ренину принадлежит центральная роль в РААС. Он выступает как вазоконстриктор, вызывает задержку натрия и воды. Эти эффекты прямо или косвенно опосредуются через альдостерон [10, 11].

Для выявления связи ренина и альдостерона с развитием артериальной гипертензии и ГМЛЖ у больных с ВПР ОМС изучены их концентрации и установлено, что у пациентов, имеющих эти признаки, регистрируются более высокие их концентрации.

Как показали ряд исследований, профиль нейрогормональной активности при асимптоматической дисфункции левого желудочка характеризуется повышением концентраций натрийуретических пептидов в плазме периферической крови без изменения активности циркулирующего звена РААС [12, 13]. В нашем исследовании у 14 из 65 детей (21,5%), несмотря на гиперпродукцию натрийуретического пептида (NT-proBNP), повышения активности ренина и альдостерона плазмы не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ранней диагностике сердечно-сосудистых осложнений при ХБП у детей особое значение приобретает определение уровня натрийуретических пептидов при отсутствии или малом ко-

личестве симптомов и клинических проявлений заболевания. Уровень натрийуретических пептидов зависит от наличия артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка и, наряду с инструментальными методами исследования, имеет значение в выявлении ранних стадий сердечно-сосудистых осложнений, оценке прогноза, а также в обосновании ренопротективного лечения в детской нефрологической практике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Игнатова МС. *Детская нефрология*. Медицина, М., 2016. 526 с
Ignatova MS. *Children's Nephrology*. Medicine, Moscow, 2016. 526 p. (In Russ.)
2. Пытель АЯ. *Избранные главы нефрологии и урологии*. Часть 2. АЯ Пытель, СД Голигорский. Медицина, М., 2018. 352 с.
Pytel AY. *Selected chapters of Nephrology and urology*. Part 2. Pytel AY, Goligorsky SD. Medicine, Moscow, 2018. 352 p. (In Russ.)
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: Патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. The cardiorenal continuum: Pathogenetic bases of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7-15. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
4. Береснева ОН, Парастаева ММ, Куликов АН и др. Особенности ремоделирования миокарда крыс при сокращении массы действующих нефронов. *Нефрология* 2019; 23(приложение 1):18. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43
Beresneva ON, Parastayeva M, Kulikov AN et al. Features of myocardial remodeling rats while reducing the mass of existing nephrons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(supplement 1):18. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43
5. Иванова ГТ, Лобов ГИ, Береснева ОН, Парастаева ММ. Изменение реактивности крупных сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. *Нефрология* 2019;23(приложение 1): 29. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43
Ivanova GT, Lobov GI, Beresneva ON, Parastayeva MM. Changes in the reactivity of large vessels of rats with functioning nephrons experimental decrease in mass. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(supplement 1): 29. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43
6. Муркамилов ИТ, Саткыналиева ЗТ, Сабилов ИС, Фомин ВВ. Кардиоренальные взаимоотношения при синдроме обструктивного апноэ сна. *Нефрология* 2019;23(приложение 1): 35. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43
Murkamilov IT, Satkynaliyeva ZT, Sabirov IS, Fomin VV. Cardio-renal relations with syndrome of obstructive sleep apnea. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(supplement 1):35. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43
7. Шилов ЕМ. *Нефрология. Клинические рекомендации*. ЕМ Шилов, АВ Смирнов, НЛ Козловская. ГЭОТАР-Медиа, М., 2020; 856 с
Shilov EM. *Nephrology. Clinical recommendations*. EM Shilov, AV Smirnov, NL Kozlovskaya. GEOTAR-Media, 2020. 856 p. (In Russ.)
8. Мухин НА. *Введение в нефрологию*. Аргумент, М., 2016; 279 с
Mukhin NA. *Introduction to Nephrology*. Argument, Moscow, 2016; 279 p. (In Russ.)

9. Соколова ИБ, Иванова ГТ, Лобов ГИ. NO-зависимый механизм регуляции тонуса пиллярных артерий крыс, подвергнутых нефрэктомии. *Нефрология* 2019;23 (приложение 1):39. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43

Sokolova IB, Ivanova GT, Lobov GI. NO-dependent mechanism of pial arteries affected tonus regulation by nephrectomy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23 (supplement 1):39. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43

10. Титов ВН. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма. *Клинико-лабораторная диагностика* 2015;2:4-13

Titov VN. Inversion of ideas about the biological role of the renin-angiotensin-aldosterone system and the function of blood pressure as a regulator of metabolism. *Clinical and laboratory diagnostics* 2015;2:4-13

11. Шейман ДА. *Патофизиология почки*. Бином, М., 2015; 206 с

Sheiman DA. *Pathophysiology of the kidney*. Binom, M., 2015; 206 p. (In Russ.)

12. Федотова ИН, Белополюский АА, Стуров НВ. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. *Трудный пациент* 2013;(7):22-32

Fedotova IN, Belopol'skij AA, Sturov NV. The diagnostic value of NT-proBNP in cardiac patients. *Difficult patient* 2013;(7):22-32 (In Russ.)

13. Нагорная НВ, Пшеничная ЕВ, Бордюгова ЕВ. Клиническое значение натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Здоровье ребенка* 2011;2(29):115-120

Nagornaya NV, Pshenichnaya EV, Bordyugova YeV. Clinical value of natriuretic peptide in patients with chronic heart failure patients. *Child's health* 2011;2(29):115-120 (In Russ.)

14. Маркеры сердечно-сосудистой недостаточности. Режим доступа: <http://www.biochemmack.ru/upload/uf/411/411436f66d7a694a862947cab2868f8b.pdf>

Markers of cardiovascular disease. Available from: <http://www.biochemmack.ru/upload/uf/411/411436f66d7a694a862947cab2868f8b.pdf> (In Russ.)

15. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с хронической сердечной недостаточностью. Режим доступа: http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/_kr_hsn.pdf

Federal guidelines for the provision of medical care for children with chronic heart failure. Available from: http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/_kr_hsn.pdf (In Russ.)

16. Грачева ВВ, Карпова ИВ, Якимовский АФ. Якимовский АФ, ред. *Основы физиологии почки*. СпецЛит, СПб., 2017; 55 с
Gracheva VV, Karpova IV, Yakimovsky AF. (edit. AFYakimovsky). *Basic physiology of the kidney*. Spetslit, Saint Petersburg, 2017; 55 p. (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук 360000, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, профессор кафедры. г. Нальчик, ул. Шогенова, д. 4. Зав. детским нефрологическим отделением РДКБ. Тел.: 8(905) 4361190, +7(866)2930080; e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Бижева Дана Валерьевна

г. Нальчик, ул. Головки, д. 18. Городская детская поликлиника №1. Врач-нефролог. Тел.: +79280787008. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Мокаева Марина Кемаловна

г. Нальчик, ул. Шогенова, д. 4. ГБУЗ «РДКБ». Врач-нефролог. Тел.: 8 (8662) 42-11-86. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Нагацуева Альбина Леонидовна

361330, КБР, г. Нарткала, ул. Кахунская, д. 61. ГБУЗ «ММБ». Врач-нефролог. Тел. 8(8663)570082. ORCID: 0000-0003-0378-0754

About the authors:

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

Bizheva Dana Valerievna, Nephrologist, City Children's Clinic No. 1, Nalchik, st. Golovko, 18. +79280787008. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Mokaeva Marina Kemalovna, doctor – nephrologist of the Russian Children's Clinical Hospital, Nalchik, Shogenova st., 4. tel. 8 (8662) 42-11-86. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Nagatsueva Albina Leonidovna, doctor - nephrologist, GBUZ "MMB" 361330, KBR, Nartkala, st. Kakhunskaya, 61. tel. 8 (8663) 570082. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Поступила в редакцию: 06.06.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 06.06.2020

Accepted for publication: 25.01.2021

© П.Ю. Филинчук, А.Ш. Румянцев, 2021

УДК 616.61-008.64-036.12-073.27 : 616-056.52-07 : 572.511

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-66-72

П.Ю. Филинчук¹, А.Ш. Румянцев^{1,2}*

ДИАГНОСТИКА ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ: БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ И КАЛИПЕРОМЕТРИЯ

¹Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Ожирение считается одним из самых распространенных синдромов в практике врача. За последние 40 лет средний индекс массы тела (ИМТ) увеличился у мужчин на 10,3 %, у женщин – на 9,4 %. Считается, что ожирение, диагностируемое по ИМТ, является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, негативно влияет на продолжительность жизни человека. Среди методик, которые позволяют не просто охарактеризовать соотношение роста и массы тела, но дать представление о количестве жировой массы тела, наиболее популярны в нашей стране калиперометрия и биоимпедансометрия. **ЦЕЛЬ:** оценить возможность взаимозаменяемости калиперометрии и биоимпедансометрии при определении жировой массы тела у диализных пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 140 больных, из них 66 мужчин и 58 женщин, получающих лечение ГД. В целом группу обследуемых можно охарактеризовать как клинически стабильную. Для определения состава тела всем пациентам проводили калиперометрию с использованием электронного калипера «ТВЭС КЕЦ 100». **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Жировая масса, по данным калиперометрии, составила у женщин 40,0 %, у мужчин – 30,0 %, $p=0,0001$. По данным биоимпедансометрии, – 39,9 и 28,3 %, соответственно $p=0,0001$. При проведении ROC-анализа площадь под кривой для калиперометрии составила 0,851 (ДИ 0,729–0,932), для биоимпедансометрии – 0,839 (ДИ 0,715–0,932). Корреляция между двумя методами при определении жировой массы тела (в кг) составила $R_s=0,991$, $p=0,0001$, а в % – $R_s=0,985$, $p=0,0001$. При сравнении результатов определения жировой массы тела по методу Блэнда–Альмана средняя разница между двумя методами составила $0,6 \pm 2,3$ %, степень расхождений от –4 до +5 %. Распространенность ожирения среди диализных пациентов, по ИМТ, составила среди женщин 29,4 %, среди мужчин – 19,4 %. Однако по результатам как калиперометрии, так и биоимпедансометрии реальная распространенность ожирения превысила 90 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Диагностика ожирения, по ИМТ, не дает представления об истинной распространенности ожирения у диализных больных. С этой целью необходимо использовать биоимпедансометрию или калиперометрию. Оба метода дают сопоставимые результаты и могут считаться взаимозаменяемыми.

Ключевые слова: гемодиализ, ожирение, калиперометрия, биоимпедансометрия

P.Yu. Filinyuk¹, A.Sh. Rumyantsev^{1,2}*

OBESITY DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH HEMODIALYSIS: BIOIMPEDANSOMETRY AND CALIPEROMETRY

¹Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; ²Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Obesity is considered one of the most common syndromes in medical practice. Over the past 40 years, the average body mass index (BMI) has increased by 10.3 % in men and by 9.4 % in women. It is believed that obesity, diagnosed by BMI, is a significant risk factor for the development of cardiovascular diseases, and, accordingly, negatively affects a person's life expectancy. Among the methods that make it possible not only to characterize the ratio of height and body weight but to give an idea of the amount of body fat, the most popular in our country are caliperometry and bioimpedance measurement. **THE AIM:** to assess the possibility of interchangeability of caliperometry and bioimpedance measurement in determining body fat mass in dialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 140 patients, including 66 men and 58 women, receiving HD treatment. In general, the surveyed group can be characterized as clinically stable. To determine the body composition, all patients underwent caliperometry using the TVES KETS 100 electronic caliper. **RESULTS.** Fat mass according to caliperometry data was 40.0 % in women, 30.0 % in men, $p = 0.0001$. According to bioimpedance measurements – 39.9 and 28.3 %, respectively, $p = 0.0001$. During the ROC analysis, the area under the curve for caliperometry was 0.851 (CI 0.729-0.932), for bioimpedance measurements 0.839 (CI 0.715-0.932). The correlation between the two methods in determining body fat mass in kg was $R_s = 0.991$ $p = 0.0001$, and in %

Контактная информация:

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

Corresponding author:

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

$R_s = 0.985$ $p = 0.0001$. When comparing the results of determining body fat by the Bland-Altman method, the average difference between the two methods was $0.6 \pm 2.3\%$, the degree of discrepancy was from -4 to $+5\%$. The prevalence of obesity among dialysis patients by BMI was 29.4% among women and 19.4% among men. However, according to the results of both caliperometry and bioimpedance measurements, the real prevalence of obesity exceeded 90% . **CONCLUSION.** Diagnosing obesity by BMI does not provide an indication of the true prevalence of obesity in dialysis patients. For this purpose, it is necessary to use bioimpedance or caliperometry. Both methods give comparable results and can be considered interchangeable.

Keywords: hemodialysis, obesity, caliperometry, bioimpedansometry

Для цитирования: Филинук П.Ю., Румянцев А.Ш. Диагностика ожирения у больных на гемодиализе: биоимпедансометрия и калиперометрия. *Нефрология* 2021;25(2):66-72. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-66-72

For citation: Filinyuk P.Yu., Rumyantsev A.Sh. Obesity diagnostics in patients with hemodialysis: bioimpedansometry and caliperometry. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):66-72. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-66-72

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение считается одним из самых распространенных синдромов в практике врача [1]. В крупном многоцентровом исследовании, проведенном в 200 странах мира среди 19,2 миллионов человек группой экспертов NCD Risk Factor Collaboration, было показано, что за последние 40 лет средний индекс массы тела (ИМТ) увеличился у мужчин на $10,3\%$, у женщин – на $9,4\%$ [2]. И хотя при этом абсолютные средние величины не соответствуют понятию ожирения (у мужчин – $24,2 \text{ кг/м}^2$ ДИ $24,0\text{--}24,4$, у женщин – $24,4 \text{ кг/м}^2$ ДИ $24,2\text{--}24,6 \text{ кг/м}^2$), такие результаты не могут не настораживать. При этом стоит отметить, что и средний рост человека увеличивался за это время примерно на 1 см в год [3].

Учитывая результаты Фремингемского исследования [4], считается, что ожирение, диагностируемое по ИМТ, является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, негативно влияет на продолжительность жизни человека. Вместе с тем, ряд исследований в когорте диализных пациентов не подтвердили это положение, что даже привело к появлению термина «обратная эпидемиология» [5]. Не углубляясь в терминологическую полемику, хочется отметить, что ИМТ – скрининговый показатель, и вряд ли стоит ставить его во главу угла при диагностике ожирения в XXI веке. Среди методик, которые позволяют не просто охарактеризовать соотношение роста и массы тела, но дать представление о количестве жировой массы тела, наиболее популярны в нашей стране калиперометрия и биоимпедансометрия [7–10].

Цель: оценить возможность взаимозаменяемости калиперометрии и биоимпедансометрии при определении жировой массы тела у диализных пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 140 больных, из них 66 мужчин и 58 женщин, получающих лечение ГД.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие ХБП 5-й стадии.
2. Длительность заместительной почечной терапии не менее 1 года.

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет.
2. Трансплантации почки в анамнезе.
3. Паратиреоидэктомия в анамнезе.
4. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ф. кл.
5. Госпитализация по любому поводу в течение последних 3 мес.

6. Признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес.

7. Онкологическое заболевание.

8. Злоупотребление алкоголем.

9. Низкая комплаентность.

Исследование было одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета. Протокол № 80 от 21.02.2018 г. Среди пациентов были 72 мужчины и 68 женщин, средний возраст – $57,6 \pm 13,6$ года. Процедуры ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «BBraun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,7\text{--}2,1 \text{ м}^2$. В табл. 1 представлена клинко-лабораторная характеристика пациентов. Средняя доза диализа соответствовала существующим рекомендациям – $1,38 (1,29\text{--}1,78)$ ед.

В целом, группу обследуемых можно охарактеризовать как клинически стабильную.

Для определения состава тела всем пациентам проводили калиперометрию с использованием электронного калипера «ТВЭС КЕЦ 100» (АО Ту-

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-лабораторная характеристика
пациентов**
Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель	Средняя арифметическая	Минимум	Максимум
Возраст, лет	57,6	24,0	80,0
Длительность гемодиализной терапии, мес	75,0	15,0	369,0
Индекс Чарльсон, баллы	4,7	2,0	11,0
Индекс массы тела, кг/м ²	26,5	20,3	36,5
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	137	79	192
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79	55	109
Гемоглобин, г/л	115	92	136
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,8	2,5	4,4
Креатинин, мкмоль/л	851	408	1558
Калий, ммоль/л	5,2	4,9	5,6
Натрий, ммоль/л	139	129	146
Кальций, ммоль/л	2,32	1,77	2,66
Фосфор, ммоль/л	1,85	1,39	3,30
СРБ, мг/л	9,2	0,3	26,0
Альбумин, г/л	40,5	32,6	48,0
Билирубин, мкмоль/л	8,8	5,0	19,0
АСТ, ЕД/л	18,5	2,0	48,0
АЛТ, ЕД/л	16,9	3,0	44,0

линовский приборостроительный завод «ТВЕС», РФ) при стандартно задаваемом давлении 10 г/мм² с точностью до 0,5 мм в четырех точках с обеих сторон:

- 1) на уровне средней трети плеча над бицепсом;
- 2) на уровне средней трети плеча над трицепсом;
- 3) на уровне нижнего угла правой лопатки;
- 4) на уровне правой паховой области выше середины пупартовой связки.

Измерения осуществляли в 1 см от пальцев, удерживающих складку. В каждой точке выполнялось по 3 измерения, фиксировали среднее значение.

Жировую массу тела определяли по формуле Durnin–Womersley [11].

Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8-точечную тактильную тетраполярную мультиточечную биоимпедансометрию на аппарате «InBody» («InBody», Южная Корея) с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище); фиксировали среднее значение. Ожирением считали наличие жировой массы тела более 25% у мужчин и более 33% у женщин [12].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов.

Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции оценивали по величине средних в сочетании с минимальными и максимальными значениями. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Для сравнения результатов двух диагностических тестов строили характеристические кривые с использованием алгоритмов ROC-анализа, а также использовали метод Блэнда–Альтмана.

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

По величине ИМТ пациенты распределились с учетом пола следующим образом (табл. 2).

Следуя традиции диагностировать ожирение по величине ИМТ более 30 кг/м², его распространенность среди мужчин на 10% ниже, чем у женщин. При этом ожидаемые частоты совпадают с реальными.

Результаты калиперометрии в зависимости от пола приведены в табл. 3.

Толщина жировой складки у женщин была больше над бицепсом на 62%, над трицепсом – на

Таблица 2 / Table 2

**Распределение больных по величине ИМТ
с учетом пола**
**Distribution of patients by BMI value,
taking into account gender**

Показатель	ИМТ, кг/м ²			Всего
	20,0–24,9	25,0–29,9	≥30,0	
Мужчины	42	16	14	72
% по столбцам	60,0	44,4	41,2	
% по строкам	58,3	22,3	19,4***	
Ожидаемая частота, %	36 (50)	18,5 (25,7)	17,5 (24,3)	
Женщины	28	20	20	68
% по столбцам	40,0	55,5	58,8	
% по строкам	41,2	29,4	29,4	
Ожидаемая частота, %	34 (50)	17,5 (25,7)	16,5 (24,3)	
Всего, %	70 (50)	36 (25,7)	34 (24,3)	140

Примечание. *** $p < 0,0001$; $\chi^2 = 4,192$, $p = 0,122$.

Таблица 3 / Table 3

**Результаты калиперометрии в зависимости от пола,
средняя арифметическая (минимум–максимум)
Caliperometry results by gender, arithmetic mean (minimum–maximum)**

Показатель	Мужчины, n=72	Женщины, n=68	p
Толщина жировой складки над бицепсом, мм	13,7 (1,0–30,0)	22,3 (3,0–56,0)	0,0001
Толщина жировой складки над трицепсом, мм	17,4 (4,0–37,0)	25,5 (3,0–55,5)	0,0001
Толщина жировой складки под лопаткой	18,5 (3,0–45,5)	20,7 (6,0–50,5)	0,167
Толщина жировой складки в области паха, мм	25,3 (2,0–64,5)	28,4 (5,5–54,5)	0,159
Жировая масса тела, кг	23,4 (3,2–49,2)	29,1 (13,7–55,0)	0,001
Жировая масса тела, %	30,0 (6,3–44,9)	40,0 (21,4–53,0)	0,0001

Таблица 4 / Table 4

**Распространенность ожирения
в зависимости от пола по данным
калиперометрии
Prevalence of obesity by sex according
to caliperometry**

Показатель	Ожирение		Всего
	нет	есть	
Мужчины	8	64	72
% по столбцам	80,0	49,2	
% по строкам	11,1	88,9	100
Ожидаемая частота, %	5,2 (6,9)	66,8 (93,1)	72 (100)
Женщины	2	66	68
% по столбцам	20,0	50,8	
% по строкам	2,9	97,1	100
Ожидаемая частота, %	4,8 (7,1)	63,2 (92,9)	68 (100)
Всего, %	10 (7,2)	130 (92,8)	140 (100)

$\chi^2=3,519$, $p=0,060$.

47% по сравнению с мужчинами. Однако складка под лопаткой и в области паха статистически не различались. Вместе с тем, жировая масса тела была выше у женщин по сравнению с мужчинами как в абсолютном (на 24%), так и относительном (33%) исчислении.

В табл. 4 представлена распространенность ожирения в зависимости от пола по данным калиперометрии, в табл. 5 – биоимпедансометрии.

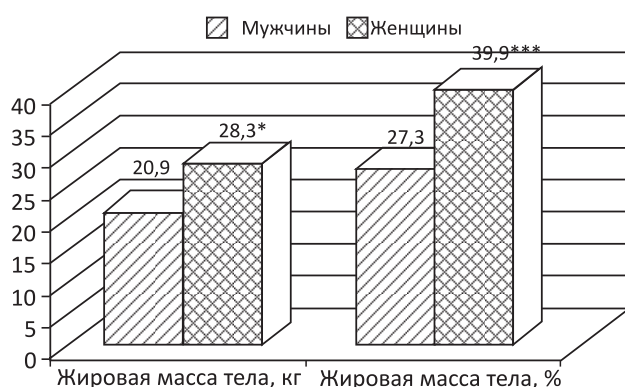


Рисунок 1. Величина жировой массы у мужчин и женщин по данным биоимпедансометрии.
Figure 1. The value of fat mass in men and women according to bioimpedance data.

Таблица 5 / Table 5

**Распространенность ожирения
в зависимости от пола по данным
биоимпедансометрии
Prevalence of obesity by sex according
to bioimpedance**

Показатель	Ожирение		Всего
	нет	есть	
Мужчины	9	63	72
% по столбцам	81,8	48,8	
% по строкам	12,5	87,5	
Ожидаемая частота, %	9 (12,5)	63 (48,8)	
Женщины	2	66	68
% по столбцам	18,2	51,2	
% по строкам	2,9	97,1	
Ожидаемая частота, %	2 (2,9)	66 (97,1)	
Всего	11 (7,9)	129 (92,1)	140

$\chi^2=4,315$, $p=0,037$.

Ожирение несколько чаще встречалось у женщин по сравнению с мужчинами (на 8%), что не было статистически значимо. Интересно, что реальная частота ожирения у женщин оказалась выше, а у мужчин ниже ожидаемой.

При использовании биоимпедансометрии статистически значимо чаще ожирение встречалось у женщин. Ожидаемая частота ожирения совпала с реальной как у женщин, так и у мужчин.

На рис. 1 представлена величина жировой массы у мужчин и женщин по данным биоимпедансометрии. Она у женщин также оказалась выше, чем у мужчин, как в абсолютном (на 35%), так и относительном (46,2%) исчислении.

На рис. 2 показаны результаты ROC-анализа результатов оценки жировой массы тела по данным калиперометрии и биоимпедансометрии.

Площадь под кривой для калиперометрии составила 0,851 (ДИ 0,729–0,932), для биоимпедансометрии – 0,839 (ДИ 0,715–0,932). Соответственно, разница в площади под кривой между обеими методиками составила $0,012 \pm 0,016$, $p=0,449$.

Корреляция между двумя методами при определении жировой массы тела в кг состави-

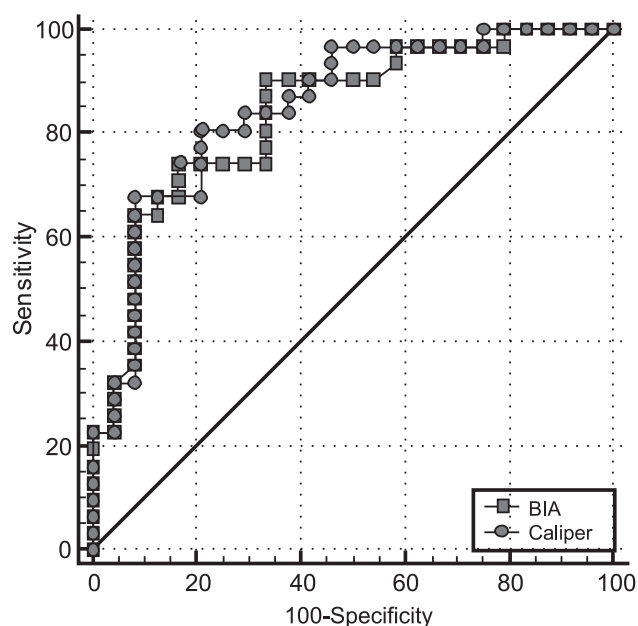


Рисунок 2. ROC-анализ результатов оценки жировой массы тела по данным калиперометрии (Caliper) и биоимпедансометрии (BIA).

Figure 2. ROC-analysis of the results of the assessment of body fat according to the data of caliperometry (Caliper) and bioimpedansometry (BIA).

ла $R_s=0,991$, $p=0,0001$, а в % $R_s=0,985$, $p=0,0001$. Далее мы сравнили результаты обеих методик по методу Блэнда–Альтмана (рис. 3).

Средняя разница между двумя методами составила $0,6 \pm 2,3\%$, степень расхождений – от -4 до $+5\%$. Следовательно, методы сопоставимы по результату.

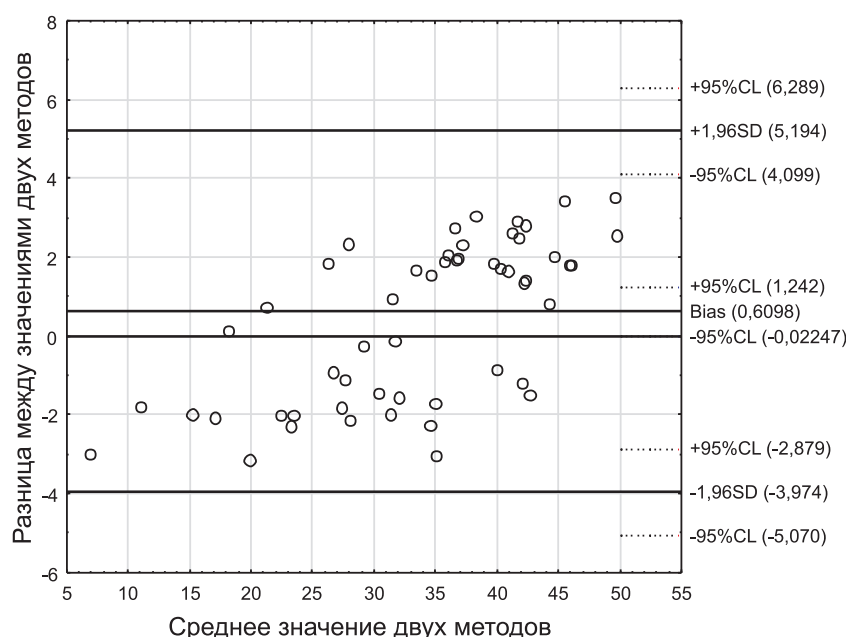


Рисунок 3. Сравнение результатов определения жировой массы тела по методу Блэнда–Альтмана.

Figure 3. Comparison of the results of determining body fat by the Bland–Altman method.

ОБСУЖДЕНИЕ

На наш взгляд, традиционная оценка степени ожирения по ИМТ у диализных пациентов весьма неточна. Данный показатель не отражает распределение мышечной и жировой ткани, что может стать причиной неправильной диагностики как саркопении, так и ожирения, в связи с чем предложен термин «саркопеническое ожирение» [13]. С другой стороны – оказалось, что наличие ожирения (ИМТ более 30 кг/м^2) ограничивает доступ пациента к трансплантации почки, хотя само по себе оно не оказывает неблагоприятного влияния на прогноз [14].

Поэтому мы считаем, что диагностика ожирения должна стать более объективной. С этой целью возможно использовать калиперометрию и биоимпедансометрию. Несомненно, что биоимпедансометрия – более перспективный метод, так как позволяет определять не только жировую, но и мышечную массу тела, а также оценивать водные сектора. Однако в условиях недостаточного финансирования и разной диагностической точности аппаратов для биоимпедансометрии [15] метод калиперометрии продолжает вызывать интерес.

В соответствии с рекомендацией Министерства здравоохранения Российской Федерации [16] мы использовали прибор «КЭЦ-100-1», позволяющий стандартизировать величину давления на кожно-жировую складку.

При использовании ИМТ в качестве критерия диагноз ожирения был установлен у 24,3 % пациентов, что практически совпадает с генеральной популяцией [17]. Данный факт не удивителен, так как критерий используют один и тот же.

Вместе с тем, реальное положение совсем иное. По результатам калиперометрии ожирение имеют 92,8 % пациентов, а по данным биоимпедансометрии – 92,1 %. Следовательно, имеется очень серьезная проблема, которая маскируется использованием скринингового показателя. Серьезность проблемы, в частности, подтверждается данными, свидетельствующими о том, что выгода от трансплантации (по сравнению с лечением диализом) одинакова как для пациентов с ожирением, так и без него [18].

Следовательно, ожирение само по себе не должно быть критерием исключения при трансплантации почки, хотя показано, что величина ИМТ более 35 кг/м² может служить одной из причин невключения пациента в лист ожидания [14], т.е. можно предполагать, что использование калиперометрии или биоимпедансометрии может послужить одной из причин отказа в проведении трансплантации почки.

Оба обсуждаемых в статье метода обладают сходными диагностическими возможностями. В самом деле, по результатам ROC-анализа значимых различий между их результатами выявлено не было. Применение метода Блэнда–Альтмана подтвердило отсутствие значимых различий между величиной жировой массы, определяемой как при проведении калиперометрии, так и биоимпедансометрии. Таким образом, для диагностики ожирения у диализных пациентов можно использовать любую из двух представленных инструментальных возможностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема данной статьи не предполагает обсуждение прогностической значимости ожирения у диализных пациентов. Однако сам факт заслуживает внимания. Ожирение было выявлено в нашем исследовании у подавляющего большинства как мужчин, так и женщин. Данная ситуация требует более масштабных исследований, так как если наши результаты не обусловлены особенностями выборки, то, возможно, станет необходимым более всесторонне обсудить особенности диетотерапии у диализных пациентов.

Применение более точных методик определения жировой массы тела, как, например, двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия, потребуют значительного увеличения финансирования, что маловероятно в настоящее время. Кроме того, как нам кажется, трудоемкость и длительность проведения последней практически исключает возможность широкого ее применения для диагностики ожирения у больных на гемодиализе.

В связи с вышесказанным хочется надеяться, что калиперометрия может стать рутинным методом регулярного обследования диализных пациентов. Мы коснулись только одной ее возможности – диагностики ожирения. Однако она может быть использована и для оценки мышечной массы, что, вероятно, более важно в отношении выживаемости больных с терминальной почечной недостаточностью. Комплименты в адрес данной методики не являются призывом использовать

только то, «что дешево и легко доступно». Тем не менее убеждены, что она, по крайней мере, должна заменить ИМТ при отсутствии морбидного ожирения, когда для врача диагноз очевиден уже при общем осмотре.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм* 2018;15(1):53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70
2. Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism* 2018;15(1):53-70. doi: 10.14341/OMET2018153-70
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387:1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
4. Perkins JM, Subramanian SV, Davey Smith G, Özalpin E. Adult height, nutrition, and population health. *Nutr Rev* 2016;74(3):149-165. doi:10.1093/nutrit/nuv105
5. Vanuzzo D, Giampaoli S. 70 anni dello studio di Framingham. L'epidemiologia cardiovascolare dalle origini al futuro [70th Anniversary of the Framingham Heart Study. Cardiovascular epidemiology from the past to the future]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2018 Nov;19(11):601-605. Italian. doi: 10.1714/3012.30106
6. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep* 2017 Mar;2(2):271-281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28439569; PMCID: PMC5399774
7. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P et al. MONitoring Dialysis Outcomes (MONDO) Consortium. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 Jul 7;10(7):1192-1200. doi: 10.2215/CJN.08550814. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25901091; PMCID: PMC4491292
8. Блинова ЕГ, Демакова ЛВ, Ермак АВ и др. Результаты анализа индексов состава тела и массы тела студентов для определения показателей риска нарушений пищевого статуса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2018; 5-1: 66-71
9. Blinova EG, Demakova LV, Ermak AV et al. The results of the analysis of indices of body composition and body weight of students to determine risk indicators of the disorders of nutritional status. *International journal of applied and fundamental research* 2018; 5-1: 66-71
10. Гайворонский ИВ, Ничипорук ГИ, Гайворонский ИН и др. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2017; 12(4): 365-384. doi: <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.406>
11. Gaivoronsky IV, Nichiporuk GI, Gaivoronsky IN et al. Bioimpedance as a method for assessing the component composition of the human body (literature review). *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine* 2017;12(4): 365-384. doi: <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.406>
12. Корнеев АА, Хорольская ЕН. Исследование физического состояния женщин возраста 18-29 лет методами антропометрии и биоимпедансометрии. Научный результат. *Сер Физиология* 2016;2(4):8-13
13. Korneev AA, Khorolskaya EN. Investigation of the physical condition of women aged 18-29 years using anthropometry and bioimpedance measurements. Scientific result. *Ser Physiology* 2016; 2 (4): 8-13

10. Бобунов ДН, Комиссаров ДА, Щербаков ЛВ и др. Применение метода биоимпедансометрии в реабилитации больных с ожирением. *Sciences of Europe* 2017;11(11-2): 41-50

Bobunov DN, Komissarov DA, Shcherbakov LV and other. Application of the method of bioimpedance measurement in the rehabilitation of patients with obesity. *Sciences of Europe* 2017; 11(11-2): 41-50

11. Durnin JVGA and Womersley J. Body fat assessed from the total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *British Journal of Nutrition* 1974;32, 77-97

12. Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал* 2016;(4):7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>

Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology* 2016;(4):7-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-7-13>

13. Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:332. Published 2020 May 21. doi: 10.3389/fendo.2020.00332

14. Lassalle M, Fezeu LK, Couchoud C et al. Obesity and access to kidney transplantation in patients starting dialysis: A prospective cohort study. *PLoS One* 2017;12(5):e0176616. doi:10.1371/journal.pone.0176616

15. Wang JG, Zhang Y, Chen HE et al. Comparison of two bioelectrical impedance analysis devices with dual energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging in the estimation of body composition. *J Strength Cond Res* 2013 Jan;27(1):236-243. doi: 10.1519/JSC.0b013e31824f2040. PMID: 22344056.

16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 920н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "диетология"»

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 920n "On Approval of the Procedure for the Provision of Medical Aid to the Population in the Profile of "Dietetics"

17. Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД и др. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2018;(6):123-130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>

Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*

2018;(6):123-130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>

18. Gill JS, Lan J, Dong J et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant* 2013 Aug;13(8):2083-2090. doi: 10.1111/ajt.12331. PMID: 23890325

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

Сведения об авторах:

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

Филинчук Павел Юрьевич

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

Author information:

Prof. Rumyantsev Alexander Shalikhovich, MD, PhD, DMedSci 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a. St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26. Russia, 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6-8. First St. Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash. 56 @ mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Filinyuk Pavel Yuryevich, MD

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

Поступила в редакцию: 01.11.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 01.11.2020

Accepted for publication: 25.01.2021

© Э.К. Петросян, В.А. Гаврилова, Б.Л. Кушнир, П.Э. Повилайтите, 2021
УДК 616.16-002.151-097.3 +612.017-092

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-73-78

Э.К. Петросян^{1,2}, В.А. Гаврилова^{1,2}, Б.Л. Кушнир², П.Э. Повилайтите³*

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ И IGG4-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ – ОДНО ИЛИ ДВА ЗАБОЛЕВАНИЯ?

¹Кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ²Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ³Патологоанатомическое бюро Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) представляет собой фибровоспалительное состояние, характеризующееся повышением сывороточного IgG4 и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками ткани пораженных органов. С точки зрения клинико-морфологических особенностей, существует значительный перекрест между IgG4-АБ и антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) – ассоциированными васкулитами (ААВ). Положительный анализ на АНЦА считается весьма специфичным для ААВ и исключает другие формы системных заболеваний. Однако в ряде недавних исследований было продемонстрировано сочетание IgG4-АБ с позитивными АНЦА в сыворотке крови пациентов, что предполагает пересмотр роли АНЦА как диагностического критерия ААВ. В настоящей работе мы описываем клинический случай сочетания клинико-морфологических маркеров IgG4-АБ у пациентки, в сыворотке которой определялись позитивные АНЦА. У 8-летней пациентки отмечалось сочетание поражения легких и почек. Поражение почек проявлялось в виде пиелонефрита и нефротического синдрома. Гистологически в почках было выявлено сочетание тубулоинтерстициального нефрита и мембранозной нефропатии с выраженной инфильтрацией IgG4 в клубочке. Поиск серологических маркеров системных заболеваний выявил положительный тест на наличие АНЦА к миелопероксидазе, что предполагало течение у больной ААВ. Однако наличие мембранозной нефропатии, нехарактерной для морфологических изменений при ААВ, и выраженное отложение IgG4 в ткани почек предполагает другой патогенетический механизм развития заболевания у данной пациентки.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ), IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ)

E.K. Petrosyan^{1,2}, V.A. Gavrilova^{1,2}, B.L. Kushnir², P.E. Povilaitite³

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AND IGG4-ASSOCIATED DISEASE – THE SAME OR DIFFERENT DISEASES?

¹V.A. Tabolin's Department of Hospital Pediatrics of N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Pathological Bureau of Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-AD), is a fibro-inflammatory condition characterized by an increase of serum IgG4 and infiltration of the tissue of affected organs by IgG4-positive plasma cells. There is a significant cross between IgG4-AB and antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) – associated vasculitis (AAV) because of clinical and morphological features of both pathologies. A positive ANCA test is considered highly specific for AAV and excludes other forms of systemic diseases. However, a number of recent publications have demonstrated a combination of IgG4-AD with positive serum ANCA in patients, which suggests a revision of the role of ANCA as a diagnostic criterion for AAV. In this work, we describe a clinical case of a combination of clinical and morphological markers of IgG4-AD and positive serum ANCA in an 8-year-old girl. She had a combination of lung and kidney injury. Kidney disease was manifested as pyelonephritis and incomplete nephrotic syndrome. Histologically, it was identified a combination of tubulointerstitial nephritis and membranous nephropathy, with severe IgG4 infiltration in the glomerulus. The search for serological markers of systemic diseases revealed a positive test for myeloperoxidase ANCA, which suggested the existence of AAV in the patient. However, the presence of membranous nephropathy, which

Контактная информация:

*Петросян Э.К., 119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 6. Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

Corresponding author:

Petrosyan E.K. 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117/6 building. The N.I. Pirogov's, Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Tel : (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

is an uncharacteristic morphological pattern of AAV, and massive deposition of IgG4 in the kidney tissue suggests a different pathogenetic mechanism in this patient.

Keywords: antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA), ANCA-associated vasculitis (AAV), IgG4-associated disease (IgG4-AD)

Для цитирования: Петросян Э.К., Гаврилова В.А., Кушнир Б.Л., Повилайте П.Э. АНЦА-ассоциированный васкулит и IgG4-ассоциированная болезнь – одно или два заболевания? *Нефрология* 2021;25(2):73-78. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-73-78

For citation: Petrosyan E.K., Gavrilova V.A., Kushnir B.L., Povilaitite P.E. ANCA-associated vasculitis and IgG4-associated disease – the same or different diseases? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):73-78. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-73-78

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время состояние, протекающее с наличием высокого уровня сывороточного IgG4 в комбинации с выраженной эозинофилией, высоким сывороточным IgE, отеком слюнных желез, астмой, интерстициальной пневмонией, аутоиммунным панкреатитом и тубулоинтерстициальным нефритом, было выделено как новая системная патология – IgG4-ассоциированное заболевание. Этот клиничко-патологический комплекс был впервые предложен К. Yoshida и др., описавшими аутоиммунный панкреатит (АИП) в 1995 г. [1]. В последующих публикациях постепенно расширялись клинические, рентгенологические, серологические и гистопатологические характеристики данной патологии, указывающие на то, что аутоиммунный панкреатит является только одним из IgG4-ассоциированных расстройств. Это системное заболевание характеризуется высоким уровнем сывороточного IgG4, а также выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками и Т-лимфоцитами различных органов [2–4], клиническими проявлениями которой могут быть панкреатит, холецистит, сиалоаденит, поражение глаз – болезнь Микулича, забрюшинный фиброз, поражение почек, интерстициальная пневмония и т.д. Поражение почек проявляется либо в виде интерстициального нефрита, либо мембранозной нефропатии (МН), а также сочетанием обеих патологий [5, 6].

Гистологические особенности заболевания включают в себя язвенный фиброз, облитерирующий флебит, тканевую эозинофилию и лимфо-плазмоцитарный инфильтрат, в котором соотношение IgG4- и IgG-позитивных плазматических клеток обычно превышает 0,40 [7].

Системность поражения, характерная для IgG4-АБ, во многом перекликается с таковой при АНЦА-ассоциированных васкулитах (ААВ). При различных формах АНЦА-АВ могут поражаться глазные орбиты, пазухи, легкие, почки, мозговые оболочки и даже гипофиз, патология которых, как известно, также наблюдается при IgG4-АБ. Кроме

того, при ААВ может наблюдаться как периферическая, так и тканевая эозинофилия [8]. Таким образом, ААВ конкурирует с IgG4-АБ в способности вызывать IgG4-позитивную инфильтрацию плазматических клеток в пораженных органах [9].

Повышение концентрации IgG4 в сыворотке является диагностическим биомаркером IgG4-АБ, но более длительный опыт ведения этих пациентов выявил недостатки этого маркера в качестве диагностического критерия [10]. При многих не IgG4-АБ состояниях отмечается повышение концентрации IgG4 в сыворотке. И наоборот, значительная часть пациентов с клиническими проявлениями и биопсией органов, соответствующими IgG4-АБ, имеют нормальные сывороточные концентрации IgG4. Напротив, обнаружение положительного анализа АНЦА для антигена протеиназы 3 (PR3) или миелопероксидазы (МРО) обычно рассматривается как высокоспецифичный маркер в пользу диагноза ААВ. Тем не менее, недавние сообщения о клинических случаях продемонстрировали наличие АНЦА при IgG4-АБ, что предполагает пересмотр роли АНЦА в диагностическом исследовании [11–19].

В настоящей работе мы описываем случай пациента с подтвержденной биопсией IgG4-АБ, у которого мы выявили наличие анти-МРО АНЦА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С ноября 2015 г. в отделении нефрологии РДКБ наблюдается девочка 2007 г.р.

Впервые пациентка поступила в отделение в возрасте 8 лет с симптомами нефротического синдрома с гематурией.

Из анамнеза болезни известно, что в возрасте 5–6 лет у девочки отмечался длительный кашель, который купировался приемом тавегила и супрастина. В 7 лет был диагностирован линейный лишай. Тогда же в анализах крови отмечалось повышение уровня СРБ до 20 мг/л, исследование мочи не проводилось.

В сентябре 2015 г. появились жалобы на поллакиурию, болезненные мочеиспускания, был

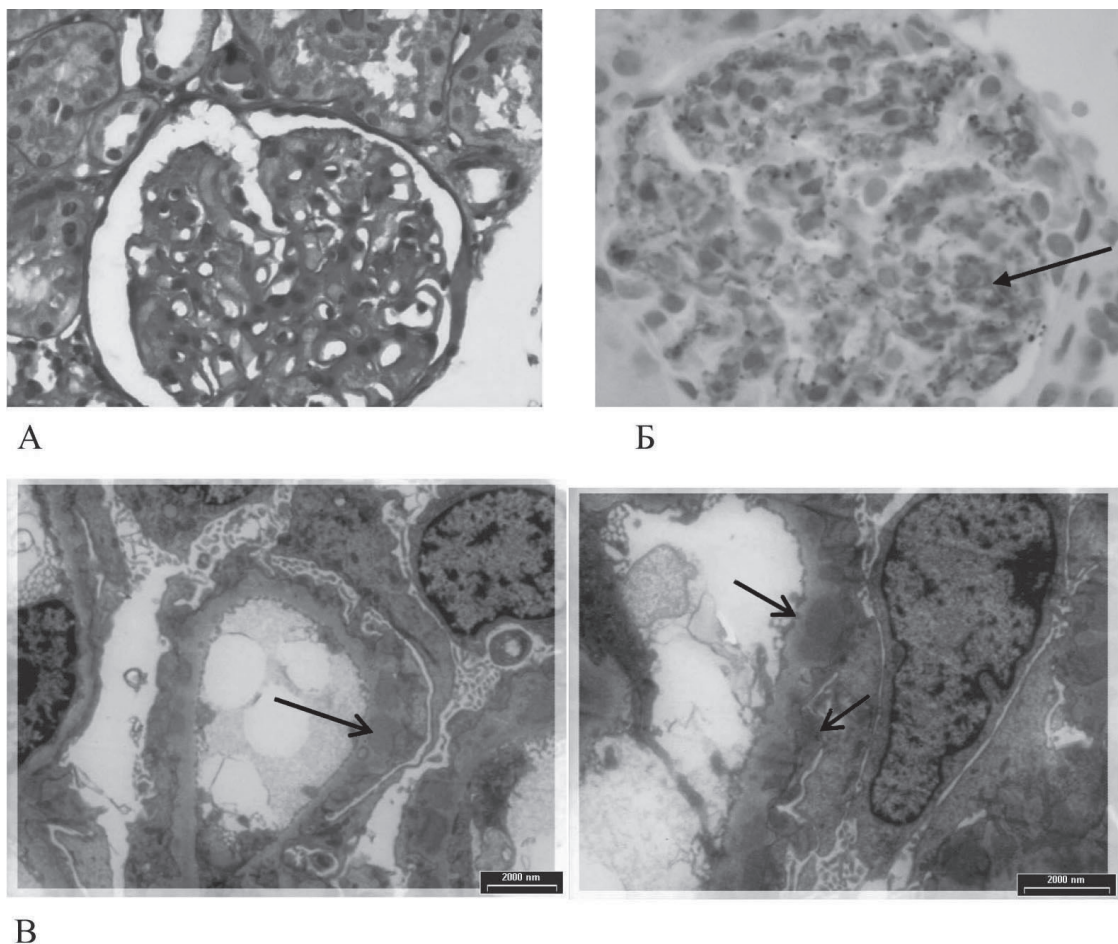


Рисунок. Данные световой, электронной микроскопии и иммуногистохимического исследования.

А – световая микроскопия, окраска гематоксилином. Стенки капиллярных петель выражено утолщены, в толще стенок некоторых капиллярных петель имеются просветления. Отмечается расширение мезангиального матрикса. В двух клубочках определяется мезангиальная пролиферация от 5 до 11 клеток на зону мезангия. В одном из клубочков имеется сегментарная эндокапиллярная пролиферация. Высота нефроцитов в части канальцев снижена, просвет расширен, нефроциты с зернистой цитоплазмой, десквамацией апикальных частей в просвет канальцев. Имеется единственный гипертрофированный каналец. Единичные канальцы содержат в просвете белковые массы. Крупные очаги склероза интерстиция и атрофии канальцев занимают 15–20 % площади. В области склероза отмечается умеренная мононуклеарная инфильтрация без тенденции к инвазии в канальцы. Артериолы и артерия без особенностей; Б – отложение IgG4-позитивных депозитов; В – электронная микроскопия (стрелки указывают на внутримембранные депозиты). Ув.: А – 400; В – 18 000.

Figure 1. Data from light (magnification 1: 400), electron (magnification 18,000) microscopy and immunohistochemical studies.

Notes: А – light microscopy, staining with hematoxylin: The walls of the capillary loops are markedly thickened, in the thickness of the walls of some capillary loops there are enlightenments. Expansion of the mesangial matrix is noted. In two glomeruli, mesangial proliferation is determined from 5 to 11 cells per mesangial zone. In one of the glomeruli there is segmental endocapillary proliferation. The height of nephrocytes in a part of the tubules is reduced, the lumen is enlarged, nephrocytes with granular cytoplasm, with desquamation of the apical parts into the lumen of the tubules. There is a single hypertrophied tubule. Single tubules contain protein masses in the lumen. Large foci of interstitial sclerosis and tubular atrophy occupy 15–20 % of the area. In the area of sclerosis, there is moderate mononuclear infiltration without a tendency to invasion into the tubules. Arterioles and artery were normal. Б – deposition of IgG4-positive deposits. В – electron microscopy (arrows indicate intramembrane deposits).

диагностирован вульвовагинит, в связи с чем проводилась местная противовоспалительная терапия с положительным эффектом. Позже у девочки наблюдался эпизод фебрильной лихорадки с ознобом, боль в горле и поясничной области слева, в связи с чем она была госпитализирована в стационар.

При первичном обследовании в анализах мочи выявили протеинурию до 1 г/л, лейкоцитурию до 35–40 в п/зр., микрогематурию до 12–15 в п/зр.

Для дальнейшего обследования и лечения девочка была направлена в отделение нефрологии, где в результате лабораторных и инструментальных исследований были выявлены: лейкоцитоз до 25,3 тыс/мкл., увеличение СОЭ до 50 мм/ч, гипопроteinемия до 53,9 г/л, гипоальбуминемия до 23 г/л, нарастающая гиперхолестеринемия до 9,01 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 4,07 ммоль/л, повышение СРБ до 236,41 мг/л, повышение АСЛО до 275 МЕ/л. В общем анализе

мочи отмечалась протеинурия до 5,83 г/л, лейкоцитурия до 665 в п/зр., бактериурия, микрогематурия до 43 в п/зр. Суточная потеря белка составляла 2,42 г/сут. Посев мочи выявил бактериурию – *E.coli* 10⁸ КОЕ/мл. При ультразвуковом исследовании почек отмечалось увеличение их размеров: правая почка 100х40 мм, левая почка 104х43 мм, пиелозктазия слева до 8,5 мм.

Клинические проявления и лабораторные изменения соответствовали картине острого пиелонефрита в сочетании с нефротическим синдромом. На фоне проводимой антибактериальной терапии наблюдалась положительная динамика в течении пиелонефрита: симптомы купировались, самочувствие улучшилось. Но в анализах мочи сохранялась протеинурия на уровне 1,2–2,44 г/л в разовых порциях и 1,85–1,87 г/сут, микрогематурия до 75 в п/зр., в биохимическом анализе крови сохранялась гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, что соответствовало течению неполного нефротического синдрома.

Для дальнейшего обследования и верификации диагноза пациентка была направлена в отделение нефрологии РДКБ. При поступлении в отделение состояние оценивалось как среднетяжелое, клинических проявлений нефротического синдрома не отмечалось (отсутствовал отечный синдром). В легких дыхание по всем полям проводилось везикулярное дыхание, хрипов не было. Сердечно-сосудистая деятельность соответствовала возрасту. АД 113/68 мм рт. ст. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до 15,55 тыс., увеличение СОЭ до 133 мм/ч, в биохимическом анализе крови – гипопроотеинемия до 43 г/л, гипоальбуминемия до 20 г/л, гиперхолестеринемия до 10,2 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 3,99 ммоль/л, гиперальфа-2-глобулинемия до 27,1 %, гипогаммаглобулинемия до 8,1 %, уровень сывороточного IgG составлял 692 мг/дл, субклассы IgG не определялись. Антитела к двухцепочечной ДНК в пределах нормы. В общем анализе мочи – протеинурия 0,52–2,1 г/л, микрогематурия до 70 в п/зр., отмечался однократный эпизод макрогематурии. Суточная протеинурия – 0,916–1,4117 г. Транзиторная пиелозктазия на УЗИ почек сохранялась.

Девочке была инициирована стероидная терапия в дозе 2 мг/кг/сут. С диагностической целью была выполнена нефробиопсия с гистологическим исследованием нефробиотата. По данным исследования диагностирована мембранозная нефропатия, стадия III, в сочетании с тубулоинтерстициальным нефритом (рисунок).

В период пребывания в отделении у девочки появился сухой, приступообразный кашель, при физикальном осмотре – жесткое дыхание, единичные сухие хрипы, в связи с чем было проведено исследование ФВД с пробами, при котором выявлено умеренное обструктивное нарушение вентилиционной функции легких периферической локализации, проба с вентолином положительная. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

Дополнительно к рентгенографии грудной клетки нами была проведена компьютерная томография органов грудной клетки и органов средостения, выявившая в базальных отделах правого легкого в плевродиафрагмальном синусе на уровне S₉ нижней доли субплеврально фокус неспецифической интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла». В S₁₀ справа утолщены костальная плевра и субплевральный интерстиций. Участки локального уплотнения отмечены в междолевой плевре на уровне S₂/S₆ слева и S₃/S₆ справа. В S₂ и S₆ справа небольшие участки локального уплотнения интерстиция субплеврально.

Наличие пульморенального синдрома обусловило определение антинейтрофильных антител в крови, выявившее повышение титра антител к миелопероксидазе (МРО), что наиболее часто встречается при микроскопическом полиангиите и эозинофильном гранулематозном полиангиите.

На основании новых полученных данных: бронхообструктивный синдром, легочные инфильтраты, мембранозная нефропатия в сочетании с интерстициальным нефритом (клинически протекавшим, как пиелонефрит) и IgG4-позитивная инфильтрация плазматическими клетками, – нами была заподозрена IgG4-АБ в сочетании с позитивными анти-МПО-антителами.

Дискуссия

Анализ литературы демонстрирует множество клинических случаев, протекающих как IgG4-АБ, с характерной для нее гистологической картиной, и при этом с появлением АНЦА со специфичностью либо к МРО, либо к PR3, с сопутствующим присутствием явного ААВ или без него. Это открытие предполагает осторожность при интерпретации позитивности АНЦА, которые традиционно считаются высокоспецифичными для ААВ, если это подтверждается как иммунофлюоресценцией, так и иммуноферментным анализом [11–15, 20].

Случай, который мы здесь описываем, является символическим, в том смысле, что в диагно-

стике любого системного заболевания мы используем сочетание клинических, инструментальных, иммунологических и гистологических критериев. В нашем случае у пациентки клинически наблюдались бронхообструктивный синдром, пиелонефрит и нефротический синдром. В ходе обследования нами были выявлены инфильтративные изменения в легких, мембранозная нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит и выраженное отложение IgG4-плазматических клеток в ткани почек. Совокупность выявленных изменений позволила нам предположить IgG4-АБ, однако наличие анти-МРО предполагало течение ААВ, предположительно синдрома Чарга–Строса (учитывая бронхообструктивный синдром). АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит и мембранозная нефропатия обычно считаются независимыми патологиями, и сочетание их обеих обусловлено случайностью [21]. Мацумото и соавт. [22] впервые сообщили о гранулированном отложении МРО вдоль стенок клубочковых капилляров у пациента с АНЦА-МРО-ассоциированным гломерулонефритом в сочетании с мембранозной нефропатией. Ханамура и соавт. [23] также сообщили, что МРО была обнаружена в электронно-плотных депозитах у пациентов с МРО-АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом и МН, и предположили, что высококатионная МРО высвобождается из активированных нейтрофилов и может быть захвачена клубочковой базальной мембраной, тем самым образуя иммунные комплексы и МН. Этот же патогенетический механизм может быть наблюдался и у нашей пациентки. Либо положительные АНЦА могут предшествовать явным проявлениям ААВ [24]. Эти предположения основываются на патогенетической значимости антител АНЦА. Действительно, ранее было показано, что у пациентов с ААВ как МРО-, так и PR3-АНЦА вызывают респираторный взрыв, поток кальция и дегрануляцию нейтрофилов, таким образом, внося непосредственный вклад в патофизиологию ААВ [25–27]. Известно, что IgG4-АНЦА вызывают массивное образование активных форм кислорода *in vitro* в сравнении с IgG3-АНЦА и IgG1-АНЦА [28]. АНЦА при ААВ чаще всего представляют собой субкласс IgG1 и IgG4 [24, 29], что мы предполагаем у нашей пациентки на основании иммуногистохимического исследования почек. Поэтому возможно предположить, что гиперпродукция IgG1 и IgG4, характерная для IgG4-АБ, может способствовать развитию ААВ у некоторых пациентов с соответствующим генетическим фоном [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае мы можем наблюдать наличие нескольких диагностических критериев (признаки гиперреактивности легких, легочные инфильтраты), антител к миелопероксидазе, морфологической картины мембранозной нефропатии, инфильтрации ткани почек IgG4.

В связи с тем, что плазмоциты, несущие IgG4, могут быть вовлечены в патогенетический механизм ААВ, нельзя исключить что некоторые формы ААВ могут быть одной из клинических форм IgG4-ассоциированной болезни.

У пациентов с подтвержденной биопсией IgG4-АБ и наличием АНЦА необходимо проводить исключение сопутствующего васкулита. Положительные АНЦА не исключают диагноз IgG4-АБ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-1568. doi: 10.1007
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738. doi: 10.1056
3. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948-3955. doi: 10.3748
4. Masaki Y, Dong L, Kurose N et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1310-1315. doi: 10.1136
5. Rudmik L, Trpkov K, Nash C et al. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumors. *CMAJ* 2006;175:367-369. doi: 10.1503
6. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007;242:791-801. doi: 10.1148
7. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25:1181-1192. doi: 10.1038
8. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39-50. doi: 10.1016
9. Chang SY, Keogh KA, Lewis JE, Ryu JH, Cornell LD, Garrity JA, Yi ES. IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol* 2013; 44:2432-2437. doi: 10.1016
10. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:190-195. doi: 10.1136
11. Alexandraki KI, Kaltsatou M, Chatzellis E, et al. Hypophysitis in IgG4-related disease associated with p-ANCA vasculitis. *Am J Med* 2016; 129:25-27. doi: 10.1016
12. Tosovsky M, Bradna P, Laco J et al. Case 1-2012: ANCA associated glomerulonephritis in combination with IgG4-positive mediastinal mass in a patient with ankylosing spondylitis treated with TNF alpha inhibitors. *Acta Medica* 2012; 55:42-46. doi: 10.14712
13. Ohno K, Matsuda Y, Arai T, Sugihara T, Iga S, Kimura Y. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive otitis media and rhinosinusitis with pathological features of im-

munoglobulin G4-related disease: a case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125:516–521. doi: 10.14712

14. Hanioka Y, Yamagami K, Yoshioka K, et al. Churg-Strauss syndrome concomitant with chronic symmetrical dacryoadenitis suggesting Mikulicz's disease. *Intern Med* 2012; 51:2457–2461. doi: 10.2169

15. Paulus YM, Cockerham KP, Cockerham GC, Gratzinger D. IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20:375–377. doi: 10.3109

16. Aragonès JM, Arias-Rivero M, García-Barrionuevo JM, Lucchetti G. IgG4- and MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis. *Rev Neurol* 2015; 61:454–457

17. Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, Skodda S. Immuno-globulin-G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies effectively treated with rituximab. *J Clin Neurosci* 2015; 22:1038–1040. doi: 10.1016

18. Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, Skodda S. Proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive IgG4-related retroperitoneal fibrosis: utility of PET-CT with 18F-fluorodeoxy glucose (FDG). *Intern Med* 2012; 51:755–758. doi: 10.2169

19. Iguchi A, Wada Y, Kobayashi D et al. A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4. *Mod Rheumatol* 2013; 23:151–155. doi: 10.1007

20. Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity* 2005; 38:93–103. doi: 10.1080

21. Nasr SH, Said SM, Valeri AM et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2):299–308. doi: 10.2215

22. Matsumoto K, Honda H, Shibata T et al. MPO-ANCA crescentic glomerulonephritis complicated by membranous nephropathy: MPO demonstrated in epimembranous deposits. *NDT Plus* 2009; 2(6):461–465. doi: 10.1093

23. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S et al. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol* 2011; 42:649–658. doi: 10.1016

24. Jayne DR¹, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* 1995; 88:127–133

25. Segelmark M, Wieslander J. IgG subclasses of antineutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA). *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:696–702. doi: 10.1093

26. Kallenberg CGM. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:59–63

27. Harper L, Radford D, Plant T, Drayson M, Adu D, Savage CO. IgG from myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive patients stimulates greater activation of primed neutrophils than IgG from proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:921–930. doi: 10.1002

28. Holland M, Hewins P, Goodall M, Adu D, Jefferis R, Savage CO. Anti-neutrophil cytoplasm antibody IgG subclasses in Wegener's granulomatosis: a possible pathogenic role for the IgG4 subclass. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:183–192. doi: 10.1111

29. Brouwer E, Tervaert JW, Horst G et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol* 1991; 83:379–386. doi: 10.1111

30. Brouwer E, Tervaert JW, Horst G et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385:1460–1471. doi: 10.1016

31. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Ann Rev Pathol* 2014; 9:315–347. doi: 10.1146

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

Сведения об авторах:

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук 119571, Россия, Москва, Ленинский пр. д. 117, корпус 6. Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

Гаврилова Валерия Аркадьевна, д-р мед. наук 119571, Россия, Москва, Ленинский пр. д. 117, корпус 6. Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-нефролог. Тел.: 8(916) 826-36-67. ORCID:0000-0002-5160-4512

Кушнир Берта Леонидовна 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект д. 117, корпус 6. Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-патологоанатом. Тел.: 8(910) 401-60-63. ORCID:0000-0002-5160-4512

Повилайтите Патриция Эдмундовна, канд. мед. наук Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, Благодатная, д. 170а. Государственное учреждение здравоохранения, Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», врач-патологоанатом. Тел.:8(918) 554-98-35. ORCID:0000-0002-5160-4512

About the authors:

Prof. Edita K. Petrosyan, MD, PhD, DMedSci 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117/ 6 building. The N.I. Pirogov's, Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Tel : (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru, ORCID:0000-0002-5160-4512

Gavrilova Valeria A., MD, PhD, DMedSci, nephrologist 119571, Russia, Moscow, Leninsky prospect, 117/ 6 building. Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University. Tel.: 8(916) 826-36-67. ORCID:0000-0002-5160-4512

Kushnir Berta L., pathologist 119571, Russia, Moscow, Leninsky prospect, 117/ 6 building. Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov's Russian National Research Medical University. Tel.: 8(910) 401-60-63. ORCID:0000-0002-5160-4512

Povilaitite Patricia E., Ph.D. pathologist Russia, 344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaya, 170a. State institution of health care, Rostov region "Pathological Bureau". Tel.: 8 (918) 554-98-35. ORCID:0000-0002-5160-4512

Поступила в редакцию: 27.09.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 27.09.2020

Accepted for publication: 25.01.2021

© А.И. Неворотин, И.В. Авсиевич, И.М. Суханов, 2021
УДК 61 : 002 : 811.111

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-79-98

А.И. Неворотин¹, И.В. Авсиевич^{1}, И.М. Суханов²*

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ В АНГЛОЯЗЫЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ. ЧАСТЬ 5

¹Лаборатория электронной микроскопии Отдела патологии Научно-исследовательского Центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Данная статья является продолжением анализа и обсуждения книги проф. А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке». Матричный фразеологический сборник – это своеобразный каталог текстовых образцов из статей, отобранных из передовых англоязычных научных журналов и систематизированных таким образом, что при написании статьи на английском языке российские исследователи могут без особых усилий найти примеры, пригодные для трансформации в текст их собственной работы. Кроме того, основой каждого примера из сборника служит матрица, которая может быть преобразована соответствующим образом, сохраняя семантические и синтаксические отношения между элементами и, наконец, вставлена в текст. Пятая часть этой серии статей посвящена сравнительной оценке полученных результатов исследования. Особое внимание уделяется описанию нюансов протекания биологических процессов. Даны предпочтительные обороты и наиболее уместные термины.

Ключевые слова: англоязычный журнал, научная статья, сравнительная оценка

A.I. Nevorotin¹, I.V. Awsiewitsch^{1}, I.M. Sukhanov²*

PUBLICATION OF A SCIENTIFIC ARTICLE IN FOR AN ENGLISH-LANGUAGE JOURNAL. PART 5

¹Pavlov University, Laboratory of Electron Microscopy, Saint Petersburg, Russia; ²Pavlov University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This article is the continuation of analysis and discussion from the book by Professor AI Nevorotin "Matrix phraseological collection: a manual for writing a scientific article in English". The Matrix phraseological collection is a kind of catalog of text samples. The samples were from articles selected from the leading English-language scientific journals and were systematized in such a way that when writing an article in English, Russian researchers are able easy to find examples suitable for his/her own work. Furthermore, the selected samples can be transformed accordingly saving the semantic and syntactic relations between the elements and, finally, be inserted into the text. The next, fifth, article of this series is devoted to the comparative evaluation of experimental findings. Particular attention is drawn to the description nuances of the biological processes' course. Preferred phrases and most relevant terms are presented.

Keywords: English-language journal, scientific article, comparative evaluation

Для цитирования: Неворотин А.И., Авсиевич И.В., Суханов И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 5. *Нефрология* 2021;25(2):79-98. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-79-98

For citation: Nevorotin A.I., Awsiewitsch I.V., Sukhanov I.M. Publication of a scientific article in for an english-language journal. Part 5. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):79-98. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-2-79-98

Контактная информация:

*Авсиевич И.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: +7(911)250-13-69; E-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Corresponding author:

*I.V. Awsiewitsch. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov University, Laboratory of Electron Microscopy. Phone: +7(911)250-13-69; E-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Сравнение

(сравнивать, сопоставлять; сравнение)

1. This polypeptide **was compared with (to)...**
Версия 1: ...**that of** murine. Версия 2: ...**those of the rest** experimental rodents. Версия 3: ...**its analogue for** hydrophobic domains.

Перевод: ...сравнивался с ...Версия 1: ...таковым у...

Версия 2: ...таковыми у остальных... Версия 3: ...с его аналогом на предмет...

2. **Data for various groups were compared...**
Версия 1: ...**using** Student's *t*-distribution. Версия 2: ...**on the basis of routine statistical approach.**

Перевод: Данные по различным группам сравнивались... Версия 1: используя... Версия 2: ...на основе рутинного статистического подхода.

3. The **effect of local drug application was compared with (to) the that of systemic route.**

Перевод: Действие... сравнивалось с таковым...

4. **In order to compare these data with (to) the analogous parameters of the controls,** Student's *t*-test was used.

Перевод: Чтобы сопоставить эти данные с аналогичными параметрами в контроле...

5. **Compared with (to) the unaffected animals, those x-rayed showed characteristic blood, gut, and skin alterations.**

Перевод: По сравнению с животными, не испытывавшими воздействия, те, которые были облучены рентгеновскими лучами, показывали характерные... изменения.

6. **This approach has proved to be more effective compared to** a systemic route of administration.

Перевод: Этот подход оказался более эффективным по сравнению с...

7. **When (if) compared with (to) the controls, the difference turned out to be negligible.**

Перевод: При сравнении с контролями, это различие оказывалось пренебрежимо малым.

8. **In comparison with (to) the transmembrane domain of the NMDA receptor this sequence has proved to be quite different in** amino acid composition.

Перевод: По сравнению с... оказался совершенно другим по...

Идентичность

(объекты идентичны, неразличимы, имеют общие признаки)

1. These cells **were identical as to** a general organization, polarity, and ultrastructural setting.

Перевод: ...идентичны в отношении...

2. The granular membrane **is biochemically similar, if not identical, to** the plasma membrane.

Перевод: ...подобна, если не идентична...

3. **The identity of both** polypeptides **in** amino acid composition of the C (234-311) terminal **has been established.**

Перевод: Идентичность обеих... по... была установлена.

4. **There was no (not a single) sex difference in** the structural patterns of these cells.

Перевод: Не было никакого (ни одного) полового различия в...

5. **They were not different as to** of nuclear volume from the unaffected cells.

Перевод: Они не были различными... в отношении...

6. The GA of the goblet cells in the trachea **was indistinguishable in appearance from that of other types of mucus producing cells down either respiratory or gastroenterological systems.**

Перевод: ...был неотличимым по виду от такового у других типов...

7. **This was also true of (for)** thecal cells.

Перевод: Это было справедливым и в отношении...

8. **The same holds for** the substrate.

Перевод: То же верно (= остается в силе) относительно...

9. **The same remarks apply to** the cell coat.

Перевод: Те же замечания относятся к...

10. Some cytosolic amines **share the property of becoming** concentrated in response to this drug.

Перевод: ...делят между собой свойство (обладают общим свойством) становиться...

11. At early stage, secretory proteins **may have a common** biogenesis **with** lysosomal hydrolases.

Перевод: ...возможно имеют общий...с...

Сходство

(объекты сходны друг с другом, напоминают что-то)

1. The GA in higher plants **is generally analogous with (to) that of animals in terms of molecular biology.**

Перевод: ...в целом аналогичен таковому в понятиях молекулярной биологии.

2. The secretion cycle of the thyrocytes **is analogous to that occurring in** various endocrine glands.

Перевод: ...аналогичен таковому, имеющему место в...

3. However, **by (in) analogy to other systems,** the vectorial processing of the products destined for export cannot be reversed.

Перевод: ...по аналогии с другими системами...

4. **By (in) analogy between the initial and final steps of glycosylation, we suggest that** the appropriate glycosyl transferases should not be distributed evenly along the cis-trans AG axis.

Перевод: По аналогии между начальными и конечными этапами... мы предполагаем, что...

5. The media **that included the analogous but not identical buffer systems**, either with or without the appropriate substrates failed to elicit the reproducible histochemical patterns.

Перевод: ...которые включали аналогичные, но не идентичные... системы...

6. **Similar observations have been made by earlier workers** [2, 5–9].

Перевод: Подобные наблюдения были сделаны более ранними авторами...

7. **The results obtained with this technique were quite similar to our recent findings** [12] except for one issue, that is, the specificity.

Перевод: Результаты, полученные с использованием этой методики, были вполне сходны с нашими недавними данными..., исключая...

8. The trilaminar membrane of the podocytes **was similar to that of** other glomerular cell.

Перевод: ...была подобна (сходна с) таковой у...

9. The two membranes **are generally similar with regard to** dimensions and density.

Перевод: ...в целом сходны в отношении...

10. This chemical **acts to cells** in culture **similar to** diphtheria toxin.

Перевод: ...действует на клетки... наподобие...

11. **There is a wide-range similarity among** evolutionary remote species **in** amino acid sequence of Na⁺, K⁺-ATPase.

Перевод: Имеется широкомасштабное сходство среди... в ...

12. **This drug resembles aspirin in its pain-kill-ing effect.**

Перевод: Этот препарат напоминает аспирин по его... действию.

13. The mitochondrion **bears a general resemblance of many bacteria, in particular, in** size, the occurrence of two lipid bilayers, and DNA within the matrix.

Перевод: ...имеет (несет), в целом, общее сходство со многими бактериями, в частности, по размеру...

14. These granules appears to be homogeneously dense or more loosely textured, **resembling the content of** Golgi vacuoles.

Перевод: ...напоминая содержимое...

15. **The situation is reminiscent of** autophagy **except for** a target of lysosomal hydrolysis.

Перевод: Ситуация напоминает... за исключением ...

16. Crinophagy has **much in common with** autophagy.

Перевод: ...имеет много общего с...

17. Despite some remarkable differences in function the dyctiosomes of these cell types **are much alike** ultrastructurally.

Перевод: ...во многом сходны...

18. **Likewise**, some proteins of that kind contain two to five N-linked oligosaccharides.

Перевод: Подобным же образом,...

19. **It functions in much the same way as it does in** the SER-t-tubular couplings of the striated myocytes.

Перевод: Она функционирует во многом таким же образом, как и в...

20. **As with insulin**, the hydrophobic patches of this polypeptides are covalently bridged.

Перевод: Как и в случае с инсулином...

21. Lysosomal **hydrolysis** of secretory products **is akin to** autophagy.

Перевод: ...гидролиз... сродни...

Различия (1)

(объекты или явления различны в качественном отношении)

1. These cells **differ from those located** down the Henle loop **in that** they do not form the brush border.

Перевод: ...отличаются от таковых, расположенных... тем, что...

2. Most secretory vesicles, **however, showed a different form of** attachment to the cell surface.

Перевод: ...показывали, однако, другую форму...

3. **The differences between** the two cell types **were...** Версия 1: ...**restricted to** the arrangement of the apical plasmalemma. Версия 2: ...**more apparent than real.**

Перевод: Различия между... были... Версия 1: ...ограничены...

Версия 2: ...скорее кажущимися, чем истинными.

4. **There are considerable differences from one field to another** within the same cell.

Перевод: Имеются значительные различия от одного поля к другому...

5. **There are remarkable differences among** individual alveoli **and even among the different** cells **within** a single alveolus.

Перевод: Имеются примечательные различия среди... и даже среди разных... в пределах одной...

6. **It is at present difficult to distinguish...** Версия 1: ...**between** these possibilities. Версия 2: ...**the**

primary lysosomes **and** the endocytic microvesicles without specific markers.

Перевод: В настоящее время трудно установить различия... Версия 1: ...между... Версия 2: ...(отличить) первичные... от...

7. **There are three** structurally and functionally **distinct** compartments within the GA, **that is**, the cis-, medium-, and trans-GA zones.

Перевод: Имеются три... различных (четко отличающихся друг от друга, т.е. индивидуальных по признакам. – А.Н.) отсека в пределах..., т.е. ...

8. ER degradation **is distinct from** lysosomal degradation of polypeptides.

Перевод: ... (четко) различается от...

9. **Unlike** the ER, the AG membranes **are equipped with a distinct set of** glycosyl transferases.

Перевод: ...в отличие от... мембраны... снабжены другим (~четко различающимся) набором...

Различия (2)

(измеряемые и количественно выраженные различия)

1. In this group, protein **loss was apparently higher than the mean** for the controls.

Перевод: ...потеря была явно выше, чем среднее для...

2. In the pituitary of the control rats, TSH secretion **proceeds at a much slower rate** than after castration.

Перевод: ...протекает с намного более низкой скоростью, чем при...

3. **The amount of** enzyme product present on the lysosomes **is less than (compared to that) at the earlier stages** of involution.

Перевод: Количество... меньше, чем (по сравнению с таковым) на ранних стадиях...

4. The dyctiosome of the affected cells **contains twice the number of** the lamellae...Версия 1: ...compared to those before the exposition to the drug. Версия 2: ...in the resting cell.

Перевод: ... содержит вдвое большее число... Версия 1: по сравнению с... до введения препарата. Версия 2: ... клетки в состоянии покоя.

5. The mitochondria of these cells **are at least three times as long as they are broad**.

Перевод: ...по крайней мере, в три раза больше в длину, чем в ширину.

6. In bilayer membranes diffusion **coefficients are 5-500 times greater than those** in cell membranes.

Перевод: ...в 5–500 раз больше, чем таковые в...

7. Membranes **contain 10-100 times more (less)** lipid (proteins) molecules **than** proteins (lipid molecules).

Перевод: ...содержит в 10 – 100 раз больше (меньше)... чем...

8. Sodium level **was a third lower than** after the drug.

Перевод: ...на одну треть ниже, чем после...

9. The glycoproteins in the cis-AG **are a half (quarter) that of** the trans-AG.

Перевод: ...составляют половину (четверть) от такового в...

10. This change is present **in about 40 % of** diabetic patients.

Перевод: ...присутствует примерно у 40 %...

11. The secretion products may **account for up to 30 % of** the total cellular protein.

Перевод: ...составляют вплоть до 30 % от...

12. The levels of plasma serotonin in these patients **are 30 % of** the normal levels.

Перевод: ...составляют менее 30 % от...

Статистика

(некоторые показатели)

1. **Data for the various groups were compared using Student's t-distribution.**

Перевод: Данные для разных групп сравнивались используя t-распределение Стьюдента.

2. The differences between the two groups before and after treatment were **evaluated statistically using Student's paired samples test.**

Перевод: ...оценивались статистически, используя тест парных образцов Стьюдента.

3. These filaments (**averaging 48 Å in thickness, N=20**) were mostly located in the apical portion of the cell.

Перевод: ...(составляя в среднем 48 Å толщиной, число вариантов для учета – 20)...

4. **The mean** systolic blood pressure of SHR was 203 ± 11 (**SE**) mm Hg.

Перевод: Среднее... было... (стандартная ошибка)...

5. **Statistical significance was defined as $p < 0.05$.**

Перевод: Статистическая значимость (достоверность) определялась как $p < 0,05$; p – probability (вероятность ошибки).

6. **Statistical significance was determined by using paired data t-test with 95 % confidence level.**

Перевод: Статистическая достоверность определялась путем использования t-теста парных данных при доверительном уровне 95 %.

7. **Statistical reliability of the results was performed by variance analysis and Student's t-test.**

Перевод: Статистическая надежность определялась посредством вариационного анализа и t-пробы Стьюдента.

8. **The unpaired Student's t-test with a multiple comparisons correction was used** to analyze this process.

Перевод: Использовали метод непарных сравнений по t-пробе Стьюдента с поправкой на множественные сравнения...

9. **Mean values were then calculated and the significance of any differences between treatment and control values were estimated by applying Student's t-test.**

Перевод: Средние значения затем рассчитывались, а достоверность любых различий между значениями по лечению и контрольными определялась (приблизительно), применив t-тест Стьюдента.

10. **To measure dispersion around a central value, the coefficient of variation (CV) was performed.**

Перевод: Чтобы измерить разброс среднего значения определяли коэффициент вариации.

11. **Variation coefficients of the averaged morphometric values were below 15 % for three experiments independently performed under each specified conditions.**

Перевод: Коэффициенты вариации для усредненных значений были ниже 15 % для...

12. **Chi-squared test was used** for the study.

Перевод: Использовали метод χ^2 ...

13. **The regression line for PV patients fitted well with the mean values of the above parameters for control subjects.**

Перевод: Линия регрессии хорошо подходила к (~соответствовала) средним значениям вышеуказанных параметров для...

ПРОЦЕСС

Исходное состояние

(состояние в норме, в контроле; возврат к норме)

1. The cholesterol level was **within the normal limits**.

Перевод: ...уровень был в пределах нормальных границ.

2. The knee-joint **had (was of) a normal appearance and function**.

Перевод: ...имел (был) нормальный вид и функцию.

3. This test showed typical response of the protein to moderate heating **during (under) normal as well as pathological conditions**.

Перевод: ...в течение (при) нормальных, как и... условиях.

4. The thyroid parenchyma **was of near normal structure**.

Перевод: ...была почти нормальной по структуре.

5. **The amounts of the reaction product were normalized to the concentration of the substrate used.**

Перевод: Количества (значения количества)... были нормированы (соотнесены к) концентрации...

6. **In the controls (under basal conditions), the polar organization of the cell was prevalent.**

Перевод: В контролях (в базальном состоянии, т.е. в условиях, минимально достаточных для осуществления чего-либо – А.Н.)...

7. Sodium excretion **remained normal**.

Перевод: ...оставался нормальным.

8. This organelle **retained its normal shape and density**.

Перевод: ...сохраняло (~ удерживало) нормальную форму...

9. The trials were carried out **using negative and positive controls as the reference standards**.

Перевод: ...используя негативные и позитивные контроли в качестве принятых стандартов.

10. **Import of the polypeptide molecules was re-stored upon the addition of the drug.**

Перевод: Импорт... восстановился по добавлении...

11. After a final processing in the medium, **the drug was recovered by gel filtration**.

Перевод: ...препарат извлекали (имеется в виду – из того места, куда был ранее помещен – А.Н.) путем...

12. The pituitary gland **regained control of the thyroid due to the drug**.

Перевод: вновь достигла (восстановила на прежнем уровне – А.Н.) контроля над...

Индукция

(нечто инициируют, индуцирует, активирует что-то, дает начало чему-то)

1. Polypeptide synthesis **initiated the translocation of the molecule through the membrane**.

Перевод: ...синтез инициировал...

2. **Depolarization of the neurolemma was initiated by the transmitter release**.

Перевод: Деполяризация... инициировалась посредством...

3. **The initiation of primary responses was noted** immediately after the drug administration.

Перевод: Инициация первичных ответов была отмечена...

4. **The expression of the gene started a cascade of the syntheses down this pathway**.

Перевод: Экспрессия гена начинала (давала старт) каскад...

5. Histamine **induces** P-selectin and TNF **induces** E-selectin.

Перевод: ...индуцирует..., а...индуцирует... (здесь имеется в виду экспрессия данных веществ клеткой – А.Н.)

6. Polypeptide **translocation induced (also) the synthesis** of the relevant oligosaccharides.

Перевод: ...транслокация индуцировала (также) синтез...

7. In PC12 cells, neurotrophins transactivate CREB **by inducing** its phosphorylation on a critical residue (Ser-133).

Перевод: ...индуцируя...

8. **In fact, the inductive signal requires** much more than TCR cross-linking.

Перевод: В действительности индуцирующий сигнал требует...

9. SHC **triggers the activation of** the small GTP-binding protein Ras.

Перевод: ...запускает активацию...

10. **How** neuritophibs **activate** CREB **remains unknown**.

Перевод: Каким образом... активируют (т.е. индуцируют активность – А.Н.)... остается неясным.

11. Action **potential gives rise to** membrane **depolarization**.

Перевод: ...потенциал дает начало... деполяризации.

12. Defective P53 **gene can give rise to** neoplastic transformation.

Перевод: ...ген может давать начало... трансформации.

13. Lack in antioxidants **is thought to cause** accumulation potentially dangerous metabolites, **thus (thereby) giving rise to** premature cellular death (malignant transformation).

Перевод: ...как считают, вызывает... тем самым давая начало...

Ход

(процесс; нечто происходит, протекает, осуществляются, имеет место)

1. Cell division **is generally an irreversible process**.

Перевод: ...обычно является необратимым процессом.

2. **These processes (seemed to) occur independently from, or irrespective of** ATP storage.

Перевод: Эти процессы (как кажутся, как казалось) происходят независимо от и (или) безотносительно к...

3. Microtubule **polymerization can occur** in vitro.

Перевод: ...полимеризация происходит (может иметь место) (протекать)...

4. Granule **discharge occurs at the onset of** cell maturation.

Перевод: ...выброс происходит при наступлении...

5. These ultrastructural **changes occur in** the ground cytoplasm.

Перевод: ...изменения имеют место (≈происходят) в...

6. **The discharge of granules occurs by** membrane fusion.

Перевод: ...выброс происходит путем...

7. **For cell division to occur**, these ligands **are required**.

Перевод: Для того, чтобы деление клетки произошло, требуются...

8. Secretion of steroid hormones **proceeds at a much slower rate** after castration.

Перевод: протекает в намного более низком темпе...

9. The further autolysis of mitochondria **proceeded by two apparently different pathways**.

Перевод: ...происходил двумя явно различными путями.

10. **As the differentiation of the cell proceeds toward conclusion**, secretion of the nascent hormone **takes place**.

Перевод: По мере того как... близится к завершению, ...имеет место.

11. **This procedure performed highly reproducibly** (quite well; unpredictably) **...in preserving** cell structure.

Перевод: Процедура срабатывала в высшей степени воспроизводимо ...тем, что предохраняла...

12. Intracellular **traffic is carried out (brought about) at much slower rate** after administration of the drug.

Перевод: ...транспорт осуществляется (происходит) при намного более низкой скорости...

13. The secretory **cycle is accomplished unless disturbed by** this drug.

Перевод: ...цикл завершается, если только не нарушается этим...

Участие

(нечто участвует в чем-то, вовлечено во что-то)

1. Lysosomes **play (take) (a significant) role (part) in the regulation of** the secretory process **in a way resembling** food digestion within the stomach.

Перевод: ...играют (значительную) роль (принимают большое участие) в регуляции... способом, напоминающим...

2. **Another role of lysosomes is...** Версия 1: **...the regulation of** secretory process. Версия 2: **...that they regulate** the secretory process.

Перевод: Еще одна роль ...состоит в... Версия 1: ...регуляции... Версия 2: ...том, что они регулируют...

3. Primary lysosomes **participate in** digestive events of the cell **as** an intracellular source of acid hydrolases.

Перевод: участвуют в... событиях... в качестве...

4. The Golgi apparatus **is involved...** Версия 1: **in the formation of** secretory granules. Версия 2: **...with the final** glycosylation of secretory polypeptides.

Перевод: ...вовлечен ... Версия 1: ...в формирование... Версия 2: ...замешан (т.е. близко, интимно вовлечен – А.Н.) в финальном...

5. **The involvement of** the Golgi apparatus in granule formation **was apparent**.

Перевод: Вовлеченность... в... была очевидной.

Корреляция

(нечто коррелирует с чем-то, сопровождаются чем-то)

1. **The emergence of** lysosomes (well) **correlated (temporally) with (to) the onset of** lysis.

Перевод: Появление...(хорошо) коррелировало (по времени) с наступлением...

2. **An apparent correlation of the onset of lysis with (to) the emergence of** lysosomes **was noted**.

Перевод: Явная корреляция наступления... с появлением... было отмечено.

3. **The process parallels the maturation of** the cell.

Перевод: ...происходит параллельно созреванию...

4. **The emergence of** lysosomes **proceeded in parallel with (to) steady autophagosome formation**.

Перевод: Появление... протекало параллельно с... формированием.

5. **Concomitant with (Parallel to) the dramatic hypertrophy of the ER maturation of** secretory granules **occurred**.

Перевод: Одновременно с (параллельно)... созревание... имело место.

6. **The emergence of** lysosomes **was accompanied with the onset of** lysis.

Перевод: Появление...сопровождалось наступлением...

7. The AG consisted of three to six dyciosomes **with accompanying** vesicles and vacuoles.

Перевод: ... с сопровождающими.

8. **These reactions proceed (These structures can exist) simultaneously in a single cell**.

Перевод: Эти реакции протекали (эти структуры могут существовать) одновременно в одной и той же...

9. **Both cleavage and insertion were found to be coupled to** translation.

Перевод: Как... так и... как было найдено, сопряжены с...

10. **Coupled with** exocytosis, biogenesis of the secretion product **took place**.

Перевод: Наряду (сопряженно) с... имел место.

Регуляция

(нечто регулирует, контролирует, программирует, кодирует что-то)

1. Neurotrophins **regulate a wide variety of diverse processes** in neurons during development through adulthood.

Перевод: ...регулируют широкий спектр разнообразных процессов...

2. Thus, the specificity of chemoattractants **is regulated by** the cellular distribution of their receptors.

Перевод: ...регулируется посредством...

3. Lysosomes **play a significant part in regulating (the regulation of)** secretory process.

Перевод: ...играют важную роль в регулировании (регуляции)... процесса.

4. **Dysregulation of** cytokine production **took place due to** the drug.

Перевод: Нарушение регуляции продукции... имело место из-за...

5. These drugs **are thought to control** blood pressure **efficiently**.

Перевод: ...как считают, контролирует... эффективно.

6. The specific RER receptors **control (over) the initial phase of** translocation.

Перевод: ...контролируют («навязывают») начальную фазу...

7. **The initiation of** translocation **requires for the cellular machinery to control timing and location of** folding.

Перевод: Инициация... нуждается в том, чтобы клеточная машина контролировала временной порядок и локализацию...

8. Hormone secretion **is under the feedback control of** the appropriate target endocrine glands.

Перевод: ...находится под контролем типа обратной связи со стороны...

9. Blood pressure **is (well) controllable by** this treatment schedule approved.

Перевод: ... (хорошо) контролируется посредством...

10. The **control** of secretory process is (finely) **programmed**... *Версия 1:* ...**by** the CNS. *Версия 2:* ...**to respond adequately to** the environmental demands.

Перевод: Контроль... процесса (тонко, точно) программируется.. *Версия 1:* ...посредством... *Версия 2:* ...таким образом, чтобы отвечать адекватно на...

11. Secretory process is **tuned to** some external stimuli.

Перевод: ...настроен на некоторые... стимулы.

12. This device has been **set (adjusted)**... *Версия 1:* ...**properly**. *Версия 2:* ...**to function reliably** in the chemically aggressive media.

Перевод: ...запущен (отрегулирован) ... *Версия 1:* ...должным образом. *Версия 2:* ...таким образом, чтобы надежно функционировать в... средах.

13. The **setting (adjustment)** of the device has been carried out in accordance to the instruction enclosed.

Перевод: Запуск (регулировка) прибора был осуществлен в соответствии с инструкцией, которая прилагается.

14. Protein molecules **are encoded by** the DNA sequences of an appropriate genes.

Перевод: ...кодируются с помощью...

Прекращение

(нечто прекратилось, остановилось, закончилось, прервалось)

1. Vesicular traffic **ended (stopped)** somewhere in its route between the Golgi apparatus and the plasma membrane.

Перевод: ...транспорт закончился (остановился) где-то на пути между... и...

2. Two to three hours later, the reaction elicited by the drug **ended spontaneously in** restoration of basic metabolism.

Перевод: Двумя (тремя) часами позже реакция, вызванная... закончилась спонтанно восстановлением...

3. Microcirculation in this area **was stopped (finalized) by** local artery ligation...

Перевод: ...остановлена (прекращена – исследователем – А.Н.) посредством...

4. MTH secretion in the absence of suckling **ceases**.

Перевод: Секреция... в отсутствие... прекращается.

5. **Cessation** of further cell growth by the drug was apparent.

Перевод: Прекращение дальнейшего клеточного роста посредством...

6. The vesicular transport was **interrupted by** the drug.

Перевод: ...прерван посредством...

7. A transient **interruption** of the vesicular transport **took place just after** the drug administration.

Перевод: Преходящее прекращение... имело место сразу же после...

8. TSH secretion **can be shut (switched) off by** this hormone.

Перевод: ...может быть остановлена (отключена) посредством...

Датирование

(фиксация времени событий; длительность, скорость процессов)

1. **At 9 am** the drug was administered again.

Перевод: В 9 утра... был введен снова.

2. **At (around) this time** coalescence of the granules took place.

Перевод: В это (примерно) время... имело место.

3. **By day 3** there was a clear-cut rise in ATP content.

Перевод: К третьему дню... был четкий подъем...

4. **On day 5th** the trials were stopped.

Перевод: На пятый день... были остановлены

5. The **exposure time (duration)** of laser irradiation was **set at five minutes**.

Перевод: Время (продолжительность) экспозиции... было установлено на пять минут.

6. The staining composition **was prepared the night before use**.

Перевод: ...за день до использования.

7. **Before subsequent exposure to** irradiation the specimens were chilled.

Перевод: Перед последующей экспозицией...

8. **Beginning after 3–4 days**, there was progressing atrophy.

Перевод: Начиная (со времени) после 3–4 суток, имела место...

9. **From day 5th on** the cells underwent severe atrophy.

Перевод: Начиная с пятых суток и далее...

10. **20–30 s later** the polypeptide translocation stopped.

Перевод: По прошествии 20–30 с... останавливалась...

11. **At (about) 20–30 min. after cessation of** synthesis a new cycle of replication began.

Перевод: На (примерно) 20–30-ой минуте после прекращения...

12. **After an overnight fast** excessive excretion of sodium began.

Перевод: После голодания в течение ночи...

13. **After allowing the specimens to cool**, they were washed.

Перевод: После того, как образцам дали остынуть...

14. **After discontinuation of** the causative agent new secretory cycle resumed.

Перевод: После прерывания (действия)... агента...

15. **Following the appearance of** giant lysosomes, large vacuoles disappeared.

Перевод: Вслед за появлением...

16. Perhaps, such structures **exist (are manifest) only transiently**.

Перевод: ...существуют (видны, проявляют себя) только кратковременно.

17. Polypeptide translocation **proceeded for an extended period of time**.

Перевод: ...протекала в течение длительного промежутка времени.

18. **Over (During) the next four hours further** LTP consolidation **took place**.

Перевод: В течение (В течение: имеется в виду – от и до. – А.Н.) последующих четырех часов дальнейшая... имела место.

19. Spontaneous brain oscillations **also may maintain memories over the short term**.

Перевод: ...также, возможно, удерживает воспоминания в течение короткого срока.

20. They may encounter vastly different environments **over the course of their lives**.

Перевод: ...в ходе течения их жизни.

21. **Within the next 24 hours**, the MD cells became increasingly disorganized.

Перевод: В пределах последующих 24 часов...

22. **As the time after** thyroidectomy **was prolonged, further accumulation of** giant thyrotrophs took place.

Перевод: По мере того, как время после... продлевалось, дальнейшее накопление...

23. Even some vertebrates **are lengthily or unceasingly alert or active**.

Перевод: ...длительно или безостановочно (не прекращая) настороже или активны.

24. These illustrations **are snapshots of an instant in time**, as the molecules **are actually in constant motion**.

Перевод: ...являются быстрыми (моментальными) снимками мгновения во времени (за один раз), в то время как (поскольку)... в действительности находятся в постоянном движении.

25. Translocation **proceeds at a rate (velocity; speed) of 20 residues a second**.

Перевод: ...протекает при темпе (скорости, быстроте) 20... в секунду.

26. Granule maturation **proceeds at a much slower (faster) rate than after** the drug administration.

Перевод: ...протекает в намного более медленном (быстром) темпе, чем после...

ДЕЙСТВИЕ, СРЕДСТВО, ПРИМЕНЕНИЕ Воздействовать

(нечто действует, влияет на что-то, эффективно)

1. This drug **acted on (upon) the membrane**...
Версия 1: ...by stimulating of pinocytosis. *Версия 2:* ...with use of liposomal carriers. *Версия 3:* ...like a permeabilizing agent. *Версия 4:* ...in a way resembling some natural ligands. *Версия 5:* ...which has been shown by Smith [46].

Перевод: ...оказывал воздействие на мембрану...
Версия 1: ... стимулируя... *Версия 2:* ...с использованием... *Версия 3:* ...подобно... агенту. *Версия 4:* ...способом, напоминающим... *Версия 5:* ...что было показано...

2. **Stimulating action of** the synthesized analog **was apparent**.

Перевод: Стимулирующее действие... было очевидным.

3. **The mode of action of** this drug **is presented schematically in** Figure 3.

Перевод: Способ действия... представлен схематически на...

4. This drug **effects** hemoglobin synthesis.

Перевод: ...оказывает воздействие на ...синтез.

5. **This agent had (showed) considerable (no) effect on** DNA replication.

Перевод: Этот агент имел (показывал) значительный (никакого) эффект на...

6. We tried to identify **the mechanisms by which** neurotrophins **exert their effects in** development.

Перевод: ...механизмы, с помощью которых... оказывают (сильно) свое влияние при...

7. The (A cytostatic) **effect of the drug was (not) limited (restricted) to** the lymphocytes.

Перевод: ...эффект... не ограничивался («замыкался» на)...

8. Lysophospholipids **exert their** membranotropic **effect in several ways**.

Перевод: ...оказывают (сильно) свой... эффект несколькими путями.

9. A severe epilation **was an inevitable side-effect of** the drug.

Перевод: ...была неизбежным побочным эффектом...

10. This drug **affected** the immunity of the experimental animals.

Перевод: ...оказывал влияние (~ повреждал) на иммунный статус...

11. This drug **influenced** DNA replication **by (through; by means of)** inhibition of DNA polymerase.

Перевод: ...влиял на... путем (через; посредством) подавления...

12. The drugs **influencing** DNA replication **were used**.

Перевод: ...влияющие на... были использованы.

13. Activated leukocytes **exert on** blood rheology.

Перевод: ...(сильно) влияют на...

14. Group 2 presynaptic metabotropic receptors **exert a strong inhibitory influence on** transmitter release.

Перевод: ...оказывает... сильное угнетающее влияние на...

15. This procedure **renders** the granules **more conspicuous**.

Перевод: Эта процедура делает... более приметными.

16. B cells **are rendered anergic when they bind** antigen in the absence of helper T cell signals.

Перевод: ...клетки делаются анергичными... когда они связываются...

17. This drug **causes** the Golgi apparatus **to reverse its polarity**.

Перевод: Этот препарат вызывает то (ведет к тому), что... изменяет полярность на противоположную.

18. The microtubules **make the membrane bulge inward** the cell.

Перевод: ...заставляет (вынуждает) мембрану вдаваться внутрь...

19. The latticed coating **imposed on the curvature to the membrane** thereby giving rise to vesicle formation.

Перевод: ...оболочка «навязывала» кривизну мембране...

20. The isolated N-segment **can confer PSD-95 binding** and dominantly interfere with PSD-95 channel clustering activity.

Перевод: ...сегмент может обеспечивать («даровать») PSD-95 (объекту исследования – А.Н.) связывание...

21. This polypeptide domain **conferred** protein binding **specificity on** N-linked oligosaccharides.

Перевод: ...придавал («даровал»)... специфичность ...олигосахаридам.

22. The augmented sensitivity to antigen **conferred by** CD4 may be critical in the early initiation of adaptive responses to rapidly growing pathogens.

Перевод: ...увеличенная чувствительность к... обеспечиваемая («даруемая») CD4 (этим объектом – А.Н.), возможно, является критической...

23. The proximal tubules **handle** plasma proteins **by** endocytosis.

Перевод: ...манипулирует («управляются» с)... посредством...

24. In the GA **most** of the secreted proteins **are processed by** the enzymes of final glycosylation.

Перевод: ...большинство... белков обрабатываются с помощью...

25. The final **processing** of **most** of the secreted proteins **occurs in** the GA.

Перевод: Конечная обработка большинства... происходит в...

Подвергаться воздействию

(нечто подвергается воздействию, испытанию)

1. A group of individuals **underwent** the toxic agent

Перевод: ...подверглась этому токсическому веществу.

2. The animals **were exposed to** severe x-ray irradiation.

Перевод: Животных подвергали сильному (буквально – были выставлены под действие)...

3. The **exposition** of the animals **to** laser irradiation **was carried out** daily.

Перевод: Воздействие на животных облучением лазера проводилось ежедневно.

4. The animals **exposed to** the drug **were studied** for IgG and IgE.

Перевод: Животных, подвергнутых воздействию препарата, исследовали на...

5. The animals **were subjected to** lethal X-ray irradiation.

Перевод: ...подвергались смертельному...

6. The animals **subject to** the drug administration **were fed with** potassium-deficient chow for three days before the trial.

Перевод: Животные, предназначенные для введения препарата, получали корм с недостатком калия...

Отвечать на воздействие

(реакция, ответ на воздействия; чувствительность, устойчивость к ним)

1. Blood pressure **responded to** the drug **as predicted**.

Перевод: ...отвечало на препарат как предсказывалось.

2. There **was an immediate response** of blood pressure **to** the drug.

Перевод: Был немедленный ответ... на...

3. **Clearly**, neurotrophins **elicit remarkably specific responses** of the nervous system.

Перевод: Очевидно, что... вызывают... примечательно специфические ответы...

4. **These responses are elicited by** MHC class II negative tumors.

Перевод: Эти ответы вызываются...

5. Thus, ectopic expression of costimulatory molecules **can provoke** autoimmune **responses**.

Перевод: ...может спровоцировать... ответы.

6. Blood pressure **was (not) responsive to** this drug.

Перевод: ...оказалось способным (не способным) отвечать на...

7. **The animals reacted to the drug**... Версия 1: **...in a way typical** of this drug class. Версия 2: **...paradoxically**. Версия 3: **...by lowering** blood pressure.

Перевод: Животные реагировали на этот препарат... Версия 1: ...способом, типичным для... Версия 2: ...парадоксально. Версия 3: ...снижая...

8. **The (An immediate) reaction of the animals to the drug was registered**.

Перевод: ...реакция животных на препарат регистрировалась.

9. **The animals were affected** by the drug.

Перевод: Животные отвечали (повреждались) на воздействие (по контексту – негативным образом – А.Н.)...

10. The tumor **was sensitized to laser irradiation** by the drug.

Перевод: ...была сделана чувствительной (сенситизирована) к излучению посредством...

11. **High sensitivity** of the animals to the drug was apparent.

Перевод: Высокая чувствительность...

12. **The animals were (highly) sensitive (insensitive) to** the drug.

Перевод: Животные были (в высшей степени) чувствительны (нечувствительны) к...

13. The animals **were susceptible to this infection**.

Перевод: ...были чувствительным («податливым») по отношению к этой инфекции.

14. **The animals can (easily; hardly) tolerate** the drug.

Перевод: Животные могут (легко; едва) выдерживать (≈переносить)...

15. The drug **was (easily; hardly) tolerated by the animals**.

Перевод: ...был (легко; едва) переносимым для животных.

16. The drug **was tolerable by the animals**.

Перевод: ...был переносим животными.

17. The animals **were (highly) tolerant of** the drug.

Перевод: ...(в высшей степени) терпимы (выносливы по отношению) к...

18. **These cells can resist** significant **temperature alterations**.

Перевод: Эти клетки могут выдерживать (≈противостоять)... температурные изменения.

19. These microorganisms **are resistant to** X-ray irradiation.

Перевод: ...устойчивы к...

Взаимодействовать

(объекты взаимодействуют друг с другом)

1. The nascent polypeptide **molecules interact with** the receptor in the RER membrane.

Перевод: ...взаимодействуют с...

2. **The (A close) interaction of** the nascent polypeptide molecule **with** the nascent polypeptide molecule **was registered**.

Перевод: (Тесное) взаимодействие... с... было зарегистрировано.

3. The neutrophils and macrophages **co-operate (co-function) in the scavenging** of the wound.

Перевод: ...кооперируются (совместно функционируют) в очищении (в качестве мусорщиков – А.Н.)...

4. **The co-operation (co-functioning) of** the neutrophils and macrophages **was apparent**.

Перевод: Кооперация (совместное функционирование)... и... было видно.

5. The neutrophils and macrophages **act co-operatively**... Версия 1: **...in fighting** the invaders. Версия 2: **...in such a way that** the neutrophils can lyse them both intra-and extracellularly while the macrophages do the job inside the cell only.

Перевод: ...действуют совместно... Версия 1: ...сражаясь с... Версия 2: ...таким образом, что...

Содействовать

(нечто содействует, способствует, помогает чему-то; опосредует, дополняет что-то)

1. **These structures contributed to the maintenance of** water/electrolyte ratio by pumping excess water out of the cytoplasm.

Перевод: Эти структуры содействовали (вносили свой вклад в...) поддержанию...

2. **This drug enabled cell**... Версия 1: **...to pump excess water out of the cytoplasm**. Версия 2: **...pumping** excess water out of the cytoplasm.

Перевод: Этот препарат помогал, способствовал клетке... Версия 1: ...откачивать избыток воды... Версия 2: ...откачке...

3. This drug **facilitated (favored) cell activation.**

Перевод: ...способствовал (благоприятствовал) активации клетки.

4. **To facilitate (favor)** a good fixation this chemical was used.

Перевод: Чтобы способствовать (создать благоприятные условия для) хорошей фиксации...

5. **Activation of** such receptors **could promote the rearrangement of** the synaptic region.

Перевод: Активация... могла бы способствовать (помогать) реорганизации...

6. **This activity may be specifically promoted by** Ii, whose expression increases the size of early endosomes [2].

Перевод: Этой активности, возможно, специфически способствует Ii (один из белков – А.Н.)...

7. Neurotrophins regulate the type and the number of afferent synapses **by promoting the survival of** neuronal populations.

Перевод: ...способствуя выживанию...

8. **This drug benefited cell activity.**

Перевод: ...приносил пользу (выгоду) клеточной активности.

9. Cell **transport benefited from** this drug.

Перевод: ...транспорт извлек пользу («выгод») от...

10. This drug **was of benefit to** cell growth.

Перевод: ...оказался благоприятным («выгодным») для...

11. **These cells helped** the macrophages **by the removal of** the residual debris from the lesion area.

Перевод: Эти клетки помогали... путем удаления...

12. This drug **was helpful in wound healing.**

Перевод: ...оказался полезным для заживления раны.

13. **This drug stimulated** the wound healing.

Перевод: Препарат стимулировал...

14. This drug **had stimulating (stimulatory) action on** wound healing.

Перевод: ...имел стимулирующее действие на...

15. The neutrophils **complement** the macrophages... Версия 1: ...**in scavenging** the lesion area. Версия 2: ...**by the removal of** the residual debris from the lesion. Версия 3: ...**in that they remove** the residual debris out of the lesion area.

Перевод: ...дополняют... Версия 1: ...в очищении... Версия 2: ...путем удаления... Версия 3: ...тем, что они удаляют...

16. A soluble **factor** from the macrophages **mediates this effect.**

Перевод: ...фактор... опосредует этот эффект.

17. **How** neurotrophins **mediate** their diverse responses in neurons **remains unclear.**

Перевод: Каким образом... опосредуют... свои разнообразные ответы... остается неясным.

18. These findings suggest that CREB **plays a central role in mediating** neurotrophin responses.

Перевод: ...играет центральную роль в опосредовании... ответов.

19. CTLA-4 **acts as receptor** for costimulatory signal on activated T cells, **synergizing with** CD28.

Перевод: ...действует в качестве рецептора..., действуя синергично (заодно) с...

20. The neutrophils **are synergetic with** the macrophages **in scavenging** the lesion area.

Перевод: ...являются синергичными (действуют (заодно)) с... в очистке...

21. However, **it has been shown to act synergetically with** CTLA-4 ligand.

Перевод: ...как было показано действует синергично (заодно) с...

Противодействовать

(противодействие, подавление, предотвращение, вмешательство, отторжение, конкуренция)

1. This drug **counteracted (inhibited; blocked; suppressed)** polypeptide processing.

Перевод: ...противодействовал (угнетал; блокировал; подавлял) ... обработку.

2. **The (A clear-cut) inhibition (blockage; suppression)** of polypeptide processing by elevated pH within the lysosomes **took place.**

Перевод: (Четкое) угнетение (блокада; подавление)... имело место.

3. Basal pinocytosis **was inhibited due to this drug.**

Перевод: ...был подавлен благодаря этому препарату.

4. **The (A moderate) inhibiting (inhibitory) action of this drug on** cell growth was observed.

Перевод: (Умеренное) угнетающее действие этого препарата на...

5. **However effective in** blood pressure lowering, **the drug renders patients mentally depressed.**

Перевод: Как бы ни был эффективен для..., этот препарат делает больных подавленными.

6. **This drug conferred** polypeptide **protection against** hydrolytic **action of** the hydrolase.

Перевод: Этот препарат придавал («даровал») защиту против... действия...

7. **This drug prevented...** Версия 1: ...**misfolding of** the nascent polypeptide chain. Версия 2: ...**from the formation of** the aberrant polypeptides. Версия 3: ...**from occurring** misfolded polypeptides.

Перевод: Этот препарат предотвращал... Версия 1: ...неправильную укладку... Версия 2: ...не

допускал формирования... Версия 3: ...чтобы появились...

8. **This drug interfered with polypeptide translocation by imposing inappropriate pH outside the cisternae.**

Перевод: Этот препарат мешал... транслокации, навязывая...

9. **The interference of this drug with translocation was apparent.**

Перевод: Вмешательство этого препарата в транслокацию было видно (~препарат был помехой – А.Н.)

10. **This drug intervenes translocation.**

Перевод: Этот препарат препятствует (быстро, внезапно вмешивается) транслокации.

11. **The (A pharmacological) intervention of translocation was used.**

Перевод: (Фармакологическое) вмешательство в транслокацию было использовано.

12. **These antagonists act on two distinct classes of cell adhesions molecules:...**

Перевод: Эти антагонисты действуют на два (четко) различных класса...

13. **Antagonists of L-selectin and E-selectin inhibit neutrophil and monocyte influx.**

Перевод: Антагонисты... подавляют приток...

14. **The two drugs are antagonistic by their mechanism.**

Перевод: Два эти препарата антагонистичны по своим механизмам.

15. **Without a prior immune desensitization the hosts rejected the implanted organs.**

Перевод: Без предварительной... отторгали трансплантированные органы...

16. **The implanted kidney has been rejected by the host.**

Перевод: ...почка была отторгнута...

17. **The (A rapid) rejection of the kidney took place.**

Перевод: (Быстрое) отторжение почки имело место.

18. **These polypeptides compete with extracellular matrix proteins for the binding site of the adhesion receptors.**

Перевод: ...конкурируют с белками... за... место...

Средства

(средства, способы, методы, подходы; их предназначение для чего-то; посредством)

1. **This technique is meant... Версия 1: ...for visualization of these structures. Версия 2: ...to visualize these structures.**

Перевод: Эта методика предназначена... Версия 1: ...для визуализации... Версия 2: ...для того, чтобы визуализировать...

2. **This technique is thought to be a powerful (an adequate) means... Версия 1: ...of visualization of these structures. Версия 2: ...to visualize these structures. Версия 3: ...by which these structures can be visualized..**

Перевод: Эта методика считается мощным (адекватным) средством... Версия 1: ...визуализации... Версия 2: ...для того, чтобы визуализировать... Версия 3: ...с помощью которого...

3. **As a means of visualization of these structures a routine histochemical technique was used (preferred).**

Перевод: В качестве средства визуализации... рутинная... методика была использована (получила предпочтение).

4. **Advanced, long-lived animals possess highly specialized means of locomotion.**

Перевод: Высокоразвитые, долгоживущие животные обладают... специализированными средствами...

5. **The lysosomal hydrolases represent a means for enzymatic depolymerization of some biological polymers.**

Перевод: ...представляют собой средство для... деполимеризации...

6. **By means of this technique these structures can be visualized.**

Перевод: Посредством этой методики...

7. **At present, we have (there is) no direct means of visualization of this structure.**

Перевод: ...у нас нет (нет) ни одного способа визуализации...

8. **The method of radioactive labeling fits well our task.**

Перевод: Метод... хорошо подходит для нашей задачи.

9. **This technique seems to be sufficiently adequate for mapping the endocytic pathway of the macrophage.**

Перевод: Эта методика представляется вполне адекватной для...

10. **Immunohistochemistry appears to be an adequate approach to visualize this receptor.**

Перевод: по-видимому, является адекватным подходом для того, чтобы...

11. **Radiolabeling was performed in a way... Версия 1: ...resembling roughly a method by Smith [33]. Версия 2: ...that was different from a routine approach in two essential operations.**

Перевод: ...было выполнено способом... Версия 1: ...приблизительно напоминающим метод...

Версия 2: ...который отличался от рутинного подхода двумя...

12. **By applying this technique**, this structure can be visualized.

Перевод: Применяя эту методику...

13. **The statistical significance was tested by Student's t-test.**

Перевод: Статистическая достоверность тестировалась с помощью...

14. The granules **are secreted into** the extracellular space **by fusion of** their membranes with the plasmalemma.

Перевод: ...секретируется в... пространстве посредством слияния.

Применение

(применять, использовать)

1. UV pulsed laser is at present **applied for** keratoplasty.

Перевод: ...лазер в настоящее время применяется для...

2. For this purpose, immunohistochemistry **only should be applied instead of routine** morphological techniques.

Перевод: ...следует применять лишь... вместо рутинных... методик.

3. **This principle seems to be applicable to the mechanism of** constitutional secretion.

Перевод: Этот принцип представляется приемлемым для механизма...

4. **The applicability of** interstitial laserthermia is now restricted to roughly spherical lesions such as colonic adenocarcinoma metastases in the liver, some brain, prostate, and pancreas tumors.

Перевод: Применимость... в настоящее время ограничена приблизительно сферическими...

5. *p*-nitrocatechol sulfate **was used as** a substrate **for** histochemical visualization of aryl sulfatase.

Перевод: ...использовался в качестве... для... визуализации...

6. **The average of three measurements of** the emission profile **was used to calculate** the differentiated intensity of the diffusing fiber.

Перевод: Средние значения для трех измерений... использовались для того, чтобы рассчитать...

7. The incubation medium **was prepared using** *p*-nitrocatechol sulfate.

Перевод: ...среда изготовлялась (среду изготовляли), используя...

8. The media **used were prepared as previously described** [35].

Перевод: которые были использованы, изготавливались как описано ранее...

9. Intracellular traffic **was analyzed with use of** specific molecular probes.

Перевод: ...анализировался с использованием... зондов.

10. **To solve the problem, we made use of** labeling the receptors with specific tracers.

Перевод: Чтобы решить проблему, мы воспользовались мечением...

11. **Glucose is utilized by the cell as a major source of** metabolic energy.

Перевод: Глюкоза используется (с утилитарной целью – А.Н.) как основной источник... энергии.

12. The incubation medium for histochemical visualization of aryl sulfatase **can be utilized repeatedly** without the loss of specificity or sensitivity.

Перевод: ...среда для... визуализации может быть использована повторно...

13. At present, pulsed UV and some IR lasers **are commercially employed in** dentistry and ophthalmology.

Перевод: ...лазеры коммерчески используются (имеется в виду – для получения требуемого эффекта или выгоды – А.Н.) для...

ИЗМЕНЕНИЯ

Прогрессия (1)

(увеличение, возрастание, ускорение)

1. The hemoglobin **level rose significantly**.

Перевод: ...уровень... возрос в значительной степени.

2. **There was a significant rise...** **Версия 1** ...of cell permeability... **Версия 2:** ...**in** the hemoglobin level.

Перевод: Имелся значительный рост... **Версия 1:** ...клеточной... **Версия 2:** ...уровня...

3. **The nucleus (The nuclear volume) increased significantly**.

Перевод: Ядро (Объем ядра) увеличивалось...

4. **The drug increased** the hemoglobin level.

Перевод: Препарат увеличивал уровень...

5. The hemoglobin (The hemoglobin level) **was increased by** the drug.

Перевод: ...увеличивался с помощью этого препарата.

6. **There was the (a significant; a progressive) increase...** **Версия 1:** ...**of** the nucleus. **Версия 2:** ...**in** the nuclear volume.

Перевод: Имело место (значительное; прогрессивное) увеличение... **Версия 1:** ...ядра. **Версия 2:** ...объема ядра.

7. **An increasing activity of** this enzyme **was registered**.

Перевод: Увеличивающаяся активность... регистрировалась.

8. The nuclei **became increasingly** pycnotic.

Перевод: ...становились все более...

9. The hemoglobin level was **raised by the drug**.

Перевод: ...был поднят с помощью этого препарата.

10. The cellular energy **production was elevated to the highest values** possible.

Перевод: ...продукция была поднята (имеется в виду – с обычного уровня – *А.Н.*) до наивысших значений...

11. The nuclei **enlarged greatly just before** cell division.

Перевод: Ядра увеличивались (в размерах) непосредственно перед...

12. This process **accelerated appreciably in the course** of cell division.

Перевод: Этот процесс заметно ускорился в ходе...

13. This process was **accelerated by** the drug administration.

Перевод: Этот процесс ускорился с помощью...

14. The (A rapid) **acceleration** of this process took place.

Перевод: (Быстрое) ускорение...

15. Most (Some of this) **increase (rise; elevation; enlargement; acceleration)** of the activity was due to the drug.

Перевод: Большинство (Некоторая часть этого) увеличения (роста; подъема; увеличения; ускорения) этой активности было благодаря...

Прогрессия (2)

(накопление, рост, достижение предела)

1. The cell energy **production augmented** due to additional metabolic sources.

Перевод: ...продукция энергии нарастала благодаря...

2. There was (an apparent) **augmentation** of the cell energy production.

Перевод: Имелось (явное) нарастание...

3. Acid hydrolases **accumulate in** the lysosomes.

Перевод: ...накапливаются в...

4. The lysosomes **accumulate** acid hydrolases.

Перевод: ...накапливают...

5. Acid hydrolases **built up in** the lysosomes.

Перевод: ...накапливались в...

6. The lysosomes **built up** acid hydrolases.

Перевод: ...накапливали...

7. The (A considerable) **accumulation (built-up)** of acid hydrolases was noted in the lysosomes.

Перевод: (Значительное) накопление (наращивание)... было отмечено в...

8. The (A considerable) **growth** of the cells in the culture took place.

Перевод: (Значительный) рост (имеется в виду – из исходного места) клеток...

9. The **expansion of the malignant cells** took place.

Перевод: Распространение (за счет агрессии, захвата новых территорий; буквально – экспансия. – *А.Н.*) злокачественных клеток...

10. Some **blood spread on (beyond)** the whole wound area.

Перевод: ...кровь распространилась (как-бы растеклось – *А.Н.*) на (за пределы)...

11. The (A considerable) **progression of the tumor was followed for** three months.

Перевод: ...прогрессия (распространение за исходные пределы – *А.Н.*) опухоли прослеживалась (-лось) в течение...

12. The tumor **progression was extremely fast**.

Перевод: Прогрессия (распространение) опухоли было исключительно быстрым.

13. There were a **progressing (progressive) alterations** in the thymus after whole body x-ray irradiation.

Перевод: Имели место прогрессирующие (прогрессивные) изменения...

14. Most of this **augmentation (progression; growth; expansion)** of the tumor was due to the drug.

Перевод: Большая часть этого увеличения (прогрессии; роста; распространения) опухоли была из-за...

15. The oxygen consumption **peaked at 2 to 6 min** and returned toward normal in 5 to 10 min.

Перевод: Потребление кислорода достигало пика от 2-й до 6-й минуты.

16. This hormone **concentration was shown to reach maximum** at 55 years.

Перевод: ...концентрация, как было показано, достигает максимума в 55 лет.

Регрессия

(уменьшение, замедление, задержка, регрессия, инволюция)

1. The number (The size) of the cells **decreased (fell) by 40 %**.

Перевод: Количество (Размер) клеток уменьшилось (падало, упало) на 40 %.

2. The drug has **decreased cellularity (cell size) by 40 %**.

Перевод: Препарат уменьшил число клеток (клеточный размер) на 40 %.

3. A **pronounced (considerable) decrease** of the epithelium **in height** was apparent.

Перевод: Выраженное (значительное) уменьшение высоты... было очевидным.

4. The cells showed a considerable **decrease in** the epithelium **height**.

Перевод: Клетки показывали значительное уменьшение высоты...

5. Systolic **blood pressure has fallen significantly**.

Перевод: ...кровенное давление снизилось (упало) в значительной степени.

6. The (A transitory) **fall of blood pressure took place**.

Примечание: Кратковременное падение кровяного давления имело место.

7. The cells **diminished appreciably in size**.

Перевод: Клетки ощутимо уменьшились по размеру.

8. The drug **diminished the sensitivity of the animal to** the allergic agent.

Перевод: Препарат уменьшал чувствительность... К...

9. The drug has **reduced hemoglobin level significantly**.

Перевод: Препарат снижал (снизил) уровень гемоглобина...

10. The RER was (also) **reduced by the drug**.

Перевод: ...(также) редуцировался (становился) менее сложным по своей организации – А.Н.) под действием препарата.

11. Many viruses entering the cell they infect are **reduced to** the molecules to be assembled again upon the exit.

Перевод: Многие вирусы... редуцируются (распадаются на составляющие элементы – А.Н.)...

12. The (A marked) **reduction of** the acinar cells **in height** took place.

Перевод: (Выраженное) уменьшение... по высоте имело место.

13. The **regeneration capacity of** the epithelium **slowed following** x-ray irradiation.

Перевод: Регенерационная способность... замедлялась вслед за...

14. This process has been **slowed down by the drug**.

Перевод: Процесс был замедлен (резко – А.Н.) этим препаратом.

15. The (An apparent) **slowing of this process took place**.

Перевод: Явное замедление этого процесса имело место.

16. Cell division **retarded this process** significantly.

Перевод: Клеточное деление задерживало этот процесс...

17. This process was **retarded significantly by the drug administration**.

Перевод: Этот процесс в значительной степени замедлялся введением препарата.

18. The (An apparent) **retardation of this process took place**.

Перевод: (Явное) замедление этого процесса имело место.

19. A significant tumor **regression was apparent**.

Перевод: Существенная регрессия опухоли имела место.

20. There is a marked **involution of** the endometrium **after** the periods.

Перевод: Имеется отчетливая инволюция (обратное развитие)... после...

Качественные изменения (1)

(нечто изменилось или изменило что-то)

1. General organization of the tissue **changed (altered)**... Версия 1: ...**significantly (beyond recognition)**. Версия 2: ...**in its** histochemical pattern. Версия 3: ...**due to the drug**.

Перевод: Общая организация ткани изменилась (сильно или качественно изменилась, переменилась – А.Н.) ... Версия 1: ...в значительной степени (до неузнаваемости). Версия 2: ...по своему... рисунку. Версия 3: ...благодаря препарату.

2. The drug has **changed (altered) general organization of the tissue**.

Перевод: Препарат изменил (сильно изменил, ~ переделал) общую организацию ткани.

3. The significant **changes (alterations) of (in) the retina are present in about 40 % of** diabetic patients **as a result of** progressive vascular damage.

Перевод: Значительные изменения (сильные изменения) сетчатки (в сетчатке) имеются почти у 40 %... в результате...

4. The significant **changes (alterations) of (in) the protein synthesizing system were observed**.

Перевод: Значительны изменения (сильные изменения) системы (в системе)... наблюдались.

5. The histochemical **changes (alterations) in the cells followed 5 to 24 h after** administration of the drug.

Перевод: ...изменения (сильные изменения) последовали через 5 – 24 ч после...

6. The histochemical **changes (alterations) in the cells were followed 5 to 24 h after** administration of the drug.

Перевод: ...изменения (сильные изменения) в клетках прослеживались...

7. Some fields showed **alterations of cell polarity**.

Перевод: ...показывали изменения (сильные) клеточной полярности.

8. **The changes (alterations) of the protein synthesizing system included the partial blockage of replication, translocation arrest, and glycosylation defects.**

Перевод: Эти изменения (сильные изменения)... системы включали в себя блокаду...

9. **Most of the vision parameters remained unchanged (unaltered), however, until the final stage of the pathology.**

Перевод: Большинство параметров зрения оставались неизменными (не сильно измененными), однако, до заключительной стадии...

10. **The lectin receptors are modified just prior to cell transformation.**

Перевод: рецепторы модифицируются (несколько изменяются – А.Н.) непосредственно перед клеточной трансформацией.

11. **There was an apparent, some shift in the pattern of cell differentiation after the drug.**

Перевод: ... сдвиг (быстрое, резкое изменение) в картине...

Качественные изменения (2)

(нечто стало лучше или хуже, нарушилось, приобрело новые свойства)

1. **Vision parameters improved (deteriorated) significantly due to the drug.**

Перевод: ...параметры улучшались (ухудшались) в значительной степени из-за...

2. **An apparent improvement (deterioration) of eyesight has taken place due to the drug.**

Перевод: ...улучшение (ухудшение) зрения имело место...

3. **Local circulation was disturbed 3 min. later.**

Перевод: Местный кровоток нарушался 3 мин позднее (позже).

4. **The disturbances of (in) local circulation were caused by the drug.**

Перевод: Нарушения местного кровотока вызывались...

5. **More general perturbations of the ubiquitin system took place.**

Перевод: Более обширные отклонения... системы имели место.

6. **Most sugars can be converted by the cell into metabolic energy.**

Перевод: Большинство сахаров могут конвертироваться (переводиться) в... энергию...

7. **This drug facilitates the conversion of LDLs into HDLs.**

Перевод: Этот препарат способствует переводу... в...

8. **Trains of low frequency stimulation was found to reverse LTP (process) in anesthetized animals.**

Перевод: ...стимуляция, как было найдено, обращает LTP (состояние – А.Н.) к исходному состоянию (по контексту – А.Н.) у... животных.

9. **At this stage the reaction reversed.**

Перевод: На этой стадии реакция шла вспять (по контексту – А.Н.).

10. **This morphological transformation is reversible until activation of latent RGDS binding occurs.**

Перевод: ...трансформация обратима до того момента, когда наступит активация...

11. **LTP reversal has also been obtained in hippocampal slices using brief hypoxic events.**

Перевод: Обращение (возврат к исходному состоянию) LTP было получено (также получали)... используя...

12. **The cytoplasm of the cells acquired greater stainability after specimen etching.**

Перевод: Цитоплазма клетки приобретала более сильную способность к окраске после...

13. **Class II acquisition of peptides occurs in the post-Golgi, acidic, proteolytic compartment, prior to long-lived surface expression [11, 12].**

Перевод: Приобретение пептидов класса II происходит в...

14. **These cells attained a finally differentiated state 72 h after division.**

Перевод: Эти клетки приобретали (естественным путем – А.Н.) полностью дифференцированное состояние через 72 ч после...

15. **A final attainment of a fully differentiated state was noted at 72 h after cell division.**

Перевод: Окончательное приобретение... состояния было отмечено...

16. **Cell protrusions took on a finger-shaped configuration.**

Перевод: Клеточные выросты приобретали пальцевидную конфигурацию.

Количественные изменения

(увеличение, уменьшение в количественном выражении)

1. In this group of patients **the number of red blood cells increased (rose) on average by...** Версия 1: ...more (less) than one and a half million per mm³. Версия 2: ... 15 %.

Перевод: ...количество... увеличилось (возросло) в среднем на... Версия 1: ...более (менее) чем на... Версия 2: ...на 15 %.

2. **The number of red blood cells decreased (fell) on average by more (less) than one and a half million per mm³.**

Перевод: Количество... уменьшилось (упало) либо уменьшалось (падало) в среднем... на...

3. There was a significant (moderate) increase (rise) in the number of red blood cells by one and a half million per mm^3 .

Перевод: Было значительное (умеренное) увеличение (рост) количества... на...

4. There was a significant (moderate) decrease (fall) in the number of red blood cells by one and a half million per mm^3 .

Перевод: Было значительное (умеренное) уменьшение (падение) количества... на...

5. The number of red blood cells was never observed (noted; registered) to fall (decrease) below five million (70%) to the normal value after this drug.

Перевод: Никогда не наблюдалось (отмечалось; регистрировалось), чтобы количество... падало (уменьшалось) ниже... по отношению к нормальным значениям...

6. The number of neutrophils rose (increased; decreased; fell) twice (thrice) that of the control values.

Перевод: Количество... возрастало (увеличивалось; уменьшалось; падало) вдвое (втрое) к такому по отношению к контрольным значениям.

7. However, frequency-doubling is possible when the near-infrared energy is passed through an optical crystal that doubles the frequency and halves the wavelength.

Перевод: ...удвоение по частоте возможно, когда... проходит через... кристалл, который удваивает частоту и уменьшает наполовину длину волны.

8. DeL receptor is expressed at about twice the level of the 5-HT_{2C} receptor.

Перевод: ...экспрессируется на уровне примерно в два раза более высоком, чем...

9. These channels still inactivate but do so four times more slowly than normal.

Перевод: ...делают это в четыре раза медленнее, чем нормальные.

10. The number of neutrophils increased (rose; decreased; fell) by a factor of six (more than five).

Перевод: Количество... увеличилось (возросло; уменьшилось; упало) в шесть (более чем пять) раз.

11. The number of ribosomes increased (rose; decreased; fell) fivefold (50-fold; several hundred-fold).

Перевод: Количество ...увеличилось (возросло; уменьшилось; упало) пятикратно (пятидесятикратно; в несколько сотен раз).

12. Within the endosomes acid hydrolases become concentrated (diluted), manifold.

Перевод: ...становились концентрированными (разбавленными) многократно.

13. The number of ribosomes per μm^2 became thrice (55 %) greater (higher; lower) compared to the initial values.

Перевод: Количество... стало в три раза (на 55%) больше (выше; ниже) по сравнению с исходными значениями.

14. An increase (A decrease) of several orders of magnitude in the formation of trimers and higher oligomers was registered after the drug.

Перевод: Увеличение (уменьшение) формирования... на несколько порядков регистрировалось...

15. The total volume of the solution was brought to 200 ml.

Перевод: Общий объем раствора довели до 200 мл.

16. The initial volume of the solution was risen to 200 ml.

Перевод: Исходный объем раствора довели (в сторону увеличения – А.Н.) до 200 мл.

17. The final volume of the solution was reduced to 200 ml.

Перевод: Конечный объем раствора довели (в сторону уменьшения – А.Н.) до 200 мл.

18. Due to the drug, the total number of epithelial cells has been risen (reduced) to seven to ten per acinus.

Перевод: ...общее количество ...клеток было доведено до (значений) от 7 до 10 на один...

19. The number of bacterial cells increased (decreased) with the square (cube) root of the drug concentration.

Перевод: Количество бактериальных клеток увеличивалось (уменьшалось) пропорционально квадратному (кубическому) корню от концентрации...

20. This parameter changed at a speed of 5W/sec.

Перевод: Этот параметр изменялся со скоростью...

21. Power densities varied in a range of 5 to 20 W/cm².

Перевод: Плотности мощности варьировали в диапазоне от... до...

Изменения в пространстве

(перемещение, движение объектов)

1. Secretory vesicles move to (toward; in the direction of) the sinusoidal surface of the cell.

Перевод: ...пузырьки двигаются к (по направлению; в направлении) поверхности...

2. The direction (velocity) of vesicles movement can be defined by some specific markers.

Перевод: Направление (скорость) движения пузырьков может быть определена посредством...

3. Casein granules **are transported in the direction** of the acinar lumen **by** cytoskeletal structures.

Перевод: ...транспортируются (перемещаются с помощью определенного транспортного средства) в направлении... посредством... структур.

4. **The (A vectorial) transport of** casein granules **to** the acinar lumen **has been documented**.

Перевод: (Векторный) транспорт... к... был документирован.

5. **Multiple (Occasional) transport vesicles** were detected.

Перевод: Множественные (случайные) транспортные пузырьки...

6. **These vesicles were translocated between** intracellular vacuoles **and** the alveolar lumen.

Перевод: Эти пузырьки перемещались между... и...

7. **The (An orderly; A random) traffic (transport, translocation) of these vesicles took place**.

Перевод: ... (упорядоченное; случайное) движение (транспорт; перемещение) этих пузырьков имело место.

8. Microtubules **guide granules to** the plasma membranes of the endothelial cells.

Перевод: ...направляют гранулы к...

9. Microfilaments **carried (brought) granules down** the microtubules **to** the plasma membranes of the endothelial cells.

Перевод: ...переносили (доставляли) гранулы... вдоль... к

10. Lamellar bodies were seen **in transit between** intracellular vacuoles **and** the alveolar lumen.

Перевод: Тельца были видны на пути между... и...

11. **These molecules get into (out of) the lysosomes in response to** the appropriate stimulation.

Перевод: Эти молекулы входят в... (выходят из)... в ответ на...

12. **Some small molecules can penetrate the membranes down** the concentration gradient **without carriers** and beyond channels.

Перевод: Некоторые малые молекул могут проходить сквозь мембраны... без переносчиков...

13. Triton WR-1339 **penetrates inside** the cell **by** pinocytosis.

Перевод: ...проходит внутрь клетки (сквозь что-то – А.Н.)... посредством...

14. **The gene was transferred into** the cell **using** liposomes **as a carrier**.

Перевод: Этот ген перемещали в клетку, используя... в качестве переносчика (в специаль-

ной литературе вместо **transfer** используют **transfect** – А.Н.).

Изменения во времени

(динамика, стадии, последовательность изменений и процессов)

1. **The dynamic changes in (of) the ultrastructural geometry of** the intercellular spaces were monitored throughout of the trial.

Перевод: Динамические изменения в геометрии...

2. **To monitor progressive alterations (changes) of this parameter,** the blood and urine should be sampled and analyzed daily.

Перевод: Для того, чтобы регистрировать прогрессивные изменения этого параметра...

3. **Starting out with a large number of** free ribosomes and a few cisternae of the RER, **the cell gradually changes over to** a well developed RER and relatively few free ribosomes.

Перевод: Начиная с большого числа... клетка постепенно (переход к другому качеству – А.Н.) изменяется до...

4. Crinophagy **represents stages in the progressive** digestion of granules.

Перевод: ...представляет собой стадии (этапы) прогрессирующего...

5. The apical granules **represent the latest (final) stage in traffic of** the secretory products.

Перевод: ...представляет собой самую последнюю (заключительную) стадию транспорта...

6. **A sequence** protein glycosylation occurs the ER.

Перевод: Последовательное (шаг за шагом – А.Н.)...гликозилирование (процесс добавления молекул сахаров к белкам – А.Н.) происходит в...

7. **The probable sequence of** multilamellar body formation **is presented in Figure 6**.

Перевод: Вероятная последовательность формирования... представлена на рис. 6.

8. **The temporal order of events in** DNA synthesis **has been documented thoroughly**.

Перевод: Временной порядок событий синтеза ДНК исчерпывающе документирован.

9. **The major steps of** granule formation **are condensation of** fully processed polypeptides **followed by rounding up of the nascent** polymorphic granules **and their eventual transformation into** spherical or elliptical mature ones.

Перевод: Основными стадиями формирования... являются конденсация..., за которой следует округление зарождающихся... и их окончательная трансформация в...

10. DNA replication is followed by RNA transcription.

Перевод: За репликацией ДНК следует транскрипция РНК.

11. RNA transcription is preceded by DNA replication.

Перевод: Транскрипции РНК предшествует репликация ДНК.

12. This process was heralded by the emergence of multiple primary lysosomes.

Перевод: Этому процессу предшествовало (подразумевается – важное событие – А.Н.) появление...

13. The membrane cavities of secretory granules which have previously fused with the cell membrane were found near the plasmalemma.

Перевод: Мембранные оболочки... гранул, которые перед этим (ранее) слились с..., находили рядом с...

14. The initial involutionary changes of (in) the cells took place within the nucleus only.

Перевод: Начальные... изменения клетки (в клетке) имели место лишь в пределах...

15. Circulatory carbon particles are initially sequestered in the cytoplasm.

Перевод: ...частицы сначала секвестрируются в...

16. As the genesis of the RER nears completion, formation the Golgi stack takes place.

Перевод: По мере того как генез... приближается к завершению...

17. As the process proceeds toward conclusion, (exocytosis of secretory granules begins).

Перевод: По мере того как этот процесс идет к завершению...

18. Myelofibrosis is probably the natural end-point of polycythemia vera.

Перевод: ...является, вероятно, конечным пунктом...

Сведения об авторах:

Проф. Неворотин Алексей Иосифович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: (812)3387044; e-mail: nevorotina@1spbgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Авсиевич Ирина Владимировна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, старший лаборант. Тел.: 8(911)2501369; e-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Суханов Илья Михайлович, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Валдымана. Тел.: 8(903)0984245; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

About the authors:

Prof. Alexej I. Nevorotin, MD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov University, Laboratory of Electron Microscopy. Phone: (812)3387044; e-mail: nevorotina@1spbgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Irina V. Awsiewitsch

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov University, Laboratory of Electron Microscopy, senior assistant. Phone: 8(911)2501369; e-mail: uirkl26@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Ilia M. Sukhanov, MD, PhD

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 28. Pavlov University, Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology. Phone: 8(903)0984245; e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

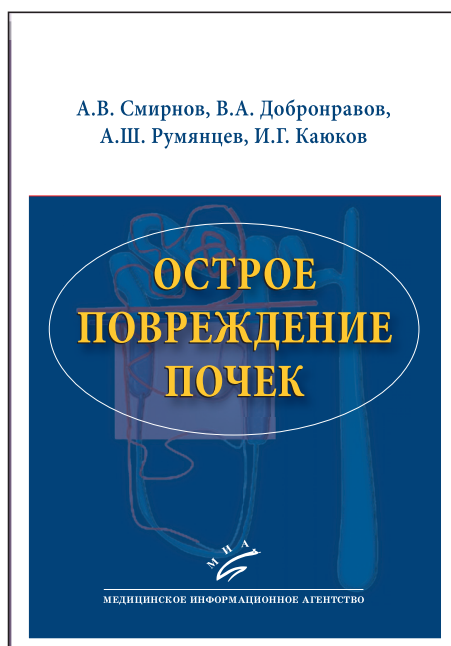
**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Поступила в редакцию: 19.01.2020

Принята в печать: 25.01.2021

Article received: 19.01.2020

Accepted for publication: 25.01.2021



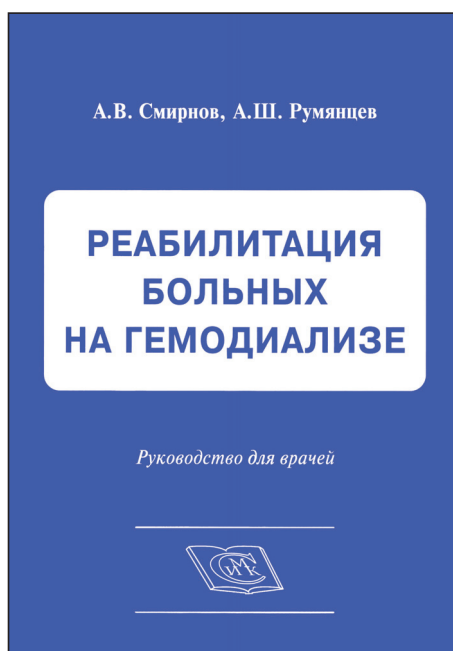
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например «Результаты и обсуждение»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публи-

кации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных

медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого

упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например: «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Выражение признательности. После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны

быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.» / «et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. На-

звания отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4-20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4-20. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9-21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9-21. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описа-

нии книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17

Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5-17 (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997; 8-89 (In Russ.)

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL:<http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на

работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15

E-mail: journal@nephrolog.ru

интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения