

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НЕФРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛИФЛОЗИНОВ
Nephroprotective effect of glyflosins

ХАНТАВИРУСНАЯ НЕФРОПАТИЯ
Hantaviral nephropathy

УСЛОВИЯ ОПТИМАЛЬНОГО НАЧАЛА ДИАЛИЗА
Conditions for the optimal start of dialysis

IgA-НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ
IgA-nephropathy in children

НЕФРОЛИТИАЗ, АССОЦИИРОВАННЫЙ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА
Nephrolitiasis associated with diabetes type 2

УРОВЕНЬ КИМ-1 В МОЧЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
Urine KIM-1 level in bronchial asthma

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Experimental studies

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ
Extracorporeal hemocorrection methods

4

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.Sh. RUMYANTSEV, 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. M.M. BATYUSHIN, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, 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. A.V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)
Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)
Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

Volume 25 • № 4 • 2021

ST.PETERSBURG • 2021

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (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 М.М. БАТЮШИН (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; 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); А.В. Смирнов (Санкт-Петербург) – доктор медицинских наук профессор; М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор (Волгоград); А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, академик НАН Беларуси; А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.М. Шутков (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

1. «Почта России»:

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

2. «Пресса России»:

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

Рекламодателям

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34
или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н. Агапова
Переводчик К. Горбачёва
Художественное оформление обложки А.И. Приймак
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 20.05.2021. Подписан в печать 14.07.2021.
Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 14,75. 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 В ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ**

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

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есян

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

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

1. «Почта России»:

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

2. «Пресса России»:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Перейти на карточку издания. Желтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

9

THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЗВЕРЕВ Я.Ф., РЫКУНОВА А.Я.
Нефропротективное действие новых
сахароснижающих препаратов: глифлозины

11

ZVEREV Ya.F., RYKUNOVA A.Ya.
Nephroprotective effect of novel oral sugar-reducing
medicines: glyflosins

САЛУХОВ В.В., КОВАЛЕНКО А.Н., РУДАКОВ Ю.В.,
ШЕЛУХИН В.А., НАГИБОВИЧ О.А., КАН Е.А.
Современные представления о патогенезе
хантавирусной нефропатии (обзор литературы)

23

SALUKHOV V.V., KOVALENKO A.N., RUDAKOV Yu.V.,
SHELUKHIN V.A., NAGIBOVICH O.A., KAN E.A.
Contemporary view about the pathogenesis of
hantavirus nephropathy (literature review)

КУЗЬМИН О.Б., БЕЛЯНИН В.В., БУЧНЕВА Н.В.,
ЛАНДАРЬ Л.Н., СЕРДЮК С.В.
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера
2-го типа: новый класс лекарственных средств
для лечения диабетической и недиабетической
нефропатии

33

KUZMIN O.B., BELYANIN V.V., BUCHNEVA N.V.,
LANDAR K.N., SERDYUK S.V.
Sodium and glucose cotransporter type 2 inhibitors:
a new class of drugs for the treatment of diabetic
and non-diabetic nephropathy

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

ДОБРОНРАВОВ В.А., КАРУННАЯ А.В.
Прогностическое значение условий оптимального
начала диализа (мета-анализ обсервационных
исследований)

42

DOBRONRAVOV V.A., KARUNNAYA A.V.
Predictive value of the conditions for the optimal
dialysis initiation (meta-analysis of observational
studies)

ПРОСКУРА М.В., ПЕТРОСЯН Э.К., ПОВИЛАЙТИТЕ П.Э.,
КУШНИР Б.Л.
Факторы риска прогрессирования IgA-нефропатии
у детей

48

PROSKURA M.V., PETROSYAN E.K., POVILAITITE P.E.,
KUSHNIR B.L.
Risk factors for progression IgA-nephropathy
in children

БАРИНОВ Э.Ф., ГРИГОРЯН Х.В., МАЛИНИН Ю.Ю.
Молекулярные механизмы развития осложнений
нефролитиаза, ассоциированного с сахарным
диабетом 2-го типа

57

BARINOV E.F., GRIGORYAN Kh.V., MALININ Yu.Yu.
Molecular mechanisms of complications development
of nephrolithiasis associated with diabetes type 2

МИНЕЕВ В.Н., ВАСИЛЬЕВА Т.С., СМЕРНОВ А.В.,
ГАЛКИНА О.В., ТРОФИМОВ В.И.
Уровень КИМ-1 в моче при начальном снижении
скорости клубочковой фильтрации у больных
с различными вариантами бронхиальной астмы

64

MINEEV V.N., VASILIEVA T.S., SMIRNOV A.V.,
GALKINA O.V., TROFIMOV V.I.
KIM-1 level in urine with initial reduction of glomerular
filtration rate in patients with various
bronchial asthma variants

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования**

ИВАНОВА Г.Т., ПАРАСТАЕВА М.М., БЕРЕСНЕВА О.Н.
Влияние уровня магния в питьевой воде
на состояние сердечно-сосудистой системы
спонтанно-гипертензивных крыс

71

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Experimental investigations**

IVANOVA G.T., PARASTAEVA M.M., BERESNEVA O.N.
Effect of the level of magnesium in drinking water on
the state of the cardiovascular system of spontaneous
hypertensive rats

БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., ЗАРАЙСКИЙ М.И., ХАСУН М., КУЧЕР А.Г. Влияние длительного потребления рациона с высоким содержанием хлорида натрия на экспрессию микроРНК в сыворотке крови и моче яванских макак	82	BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., ZARAIISKI M.I., KHASUN M., KUCHER A.G. Effect of long-term consumption of a diet with a high sodium chloride content on microRNA expression in blood serum and urine of cynomolgus macaques
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES
МОРОЗОВ С.Л., ПИРУЗИЕВА О.Р., ДЛИН В.В. Эффективность таргетной терапии поражения почек при туберозном склерозе у ребенка (клинический случай)	90	MOROZOV S.L., PIRUZIEVA O.R., DLIN V.V. Effectiveness of targeted therapy for kidney damage with tuberous sclerosis in a child (clinical case)
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
РУМЯНЦЕВ А.Ш., ХАСУН М.Х., ПАНИНА И.Ю., КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю., ШУРАКОВА В.А., ЗЕМЧЕНКОВ Г.А. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при COVID-19: есть ли перспективы?	95	RUMYANTSEV A.Sh., KHASUN M.Kh., PANINA I.Yu., KOROSTELEVA N.Yu., SHURAKOVA V.A., ZEMCHENKOV G.A. Extracorporeal hemocorrection methods for COVID-19: are there outlooks?
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	112	GUIDELINES FOR AUTHORS

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Глубокоуважаемые читатели и коллеги!

Редакция журнала «Нефрология» рада сообщить вам, что в феврале 2021 года от экспертного совета по отбору контента в международную базу Scopus (Content Selection Advisory Board) получено положительное решение в отношении включения журнала «Нефрология» в эту международную базу данных. На официальном сайте Scopus журнал «Нефрология» (Nephrology (Saint-Petersburg)) указан в перечне индексируемых изданий (<https://www.elsevierscience.ru/products/scopus>).

Перед подачей заявки на включение в Scopus Редакция журнала проделала большую работу по приведению издания в соответствии с предъявляемыми компанией Elsevier требованиями. Особую благодарность за неоценимую консультативную помощь и советы по оформлению журнала в соответствии с требуемыми стандартами Редакция журнала выражает президенту Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) Ольге Владимировне Кирилловой. Совместно с Ассоциацией научных редакторов и издателей (АНРИ), членом которой журнал является с 2018 года, на нашем сайте была представлена актуальная политика журнала в отношении цели и задач, особенностей рецензирования и этики научных публикаций. Редакция ориентируется на текущие рекомендации АНРИ и Европейской Ассоциации научных редакторов (European Association of Science Editors, EASE), с 2019 года представляя журнал «Нефрология» и в Европейской Ассоциации научных редакторов.

В рамках подготовки журнала была налажена работа сайта журнала (<https://journal.nephrolog.ru/jour>) на русском и английском языках, что стало возможным благодаря сотрудничеству с Национальным электронно-информационным консорциумом и платформой Elpub. Редакция журнала благодарит сотрудников Elpub за оперативную помощь и инициативность.

В 2018–2019 гг. журнал «Нефрология», как один из 100 лучших российских журналов, участвовал в программе Министерства образования и науки РФ «Поддержка программ развития научных журналов с целью их вхождения в международные наукометрические базы данных». В результате участия в программе были реализованы некоторые важные проекты, касающиеся развития сайта и печатной версии издания, например,

большая часть архива журнала присутствует в открытом доступе в html-формате, что является современным способом представления научной информации.

Редакция журнала «Нефрология» преследует своей целью освещение развития нефрологической науки во всех регионах РФ и по всем тематическим разделам. В этой связи с 2013 года Редакцией было принято решение о выпуске тематических номеров. Так, один из номеров журнала ежегодно посвящен научным достижениям нефрологов Южного федерального округа. Редакция журнала выражает особенную благодарность нефрологам юга России и проф. М.М. Батюшину за многолетнее и успешное сотрудничество. Также уже много лет ежегодно один номер журнала традиционно посвящен педиатрическим аспектам нефрологии. Это стало возможно благодаря выдающейся научной активности проф. Н.Д. Савенковой, являющейся ответственным выпускающим редактором педиатрического выпуска. Редакция благодарит Надежду Дмитриевну за неоценимый вклад в развитие журнала и плодотворную работу.

Сообщаем, что профессор Алексей Владимирович Смирнов принял решение продолжить свою работу в журнале не в качестве главного редактора в связи с уходом на пенсию. Редакция выражает глубочайшую признательность нашему многолетнему лидеру, деятельность которого позволила журналу занять достойное место в отечественной нефрологии, войти в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» («Перечень») и международную реферативную базу данных Scopus.

Главным редактором журнала назначен профессор Александр Шаликович Румянцев. В соответствии с Положением о журнале, вместо него заместителем главного редактора назначен д-р мед наук профессор Михаил Михайлович Батюшин, в течение многих лет. выпускающий редактор тематического номера журнала «Нефрология», посвященного проблемам нефрологии Юга России.

В ближайшем будущем произойдут изменения номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (рис 1).



НОМЕНКЛАТУРА НАУЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ, ПО КОТОРЫМ ПРИСУЖДАЮТСЯ УЧЕНЫЕ СТЕПЕНИ	
До 2021 г.	С 2021 г.
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)	3.1.19. Эндокринология
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)	3.1.18. Внутренние болезни
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)	3.1.20. Кардиология
14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)	3.1.21. Педиатрия
14.01.12 – Онкология (медицинские науки)	3.1.6. Онкология, лучевая терапия
14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы (медицинские науки)	3.1.14. Трансплантология и искусственные органы
14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки)	3.1.29. Пульмонология
14.01.29 – Нефрология (медицинские науки)	3.1.32. Нефрология

В связи с этим сообщаем нашим читателям некоторые подробности (табл. 1).

Публикация в журнале «Нефрология» учитывается Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для перечисленных научных, поэтому напоминаем, что Редакция принимает к рассмотрению случаи из практики и оригинальные статьи по смежным специальностям в том случае, если в методах обследования фигурируют критерияльные показатели хронической болезни почек.

Современная нефрология из узкой науки «только про почки» в настоящее время превратилась в

интегральную специальность. С одной стороны, проблемы дисфункции почек нередко становятся приоритетными в работе врачей самых разных специальностей. В качестве классического примера можно привести острое повреждение почек. С другой – наличие хронической болезни почек существенно ухудшает прогноз пациента независимо от основного заболевания. Журнал «Нефрология» открыт для сотрудничества и готов достойно представлять интересы отечественной науки на международном уровне.

Профессор А.Ш. Румянцев

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2021
УДК 616.379-008.64-08 : 615.254

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-11-22

Я.Ф. Зверев^{1}, А.Я. Рыкунова²*

НЕФРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: ГЛИФЛОЗИНЫ

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

РЕФЕРАТ

Обзор посвящен рассмотрению нефропротективного действия и его механизмов у новых сахароснижающих препаратов глифлозинов, выявленных в ходе крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний и экспериментальных исследований. Выяснилось, что ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) в проксимальных канальцах почек при использовании этих препаратов не только приводит к уменьшению уровня глюкозы в крови, снижению артериального давления, массы тела, содержанию мочевой кислоты в плазме крови, но также задерживает прогрессирование хронической болезни почек, угнетая развитие диабетической нефропатии. Этот благоприятный эффект является многофакторным. Он обусловлен диуретическим и натрийуретическим действием, уменьшением уровня альбуминурии, ослаблением глюкотоксичности в клетках почечных канальцев, гемодинамическим воздействием на функцию почек и прямым противовоспалительным эффектом. Обсуждается, почему при применении ингибиторов SGLT2 восстанавливается тубулогломерулярная обратная связь, нарушаемая в начальный период диабетической нефропатии и ведущая к гиперfiltrации в оставшихся нефронах. Приводятся сведения о восстановлении нарушенной функции митохондрий благодаря позитивному влиянию препаратов на ионный состав клеток почечных канальцев. Это в значительной степени способствует усилению аутофагии, опосредованного лизосомами пути деградации и удаления поврежденных органелл и нормализующей внутриклеточный гомеостаз. Рассматривается вероятный механизм усиления аутофагии через повышение активности сенсоров энергетической депривации клеток AMPK и SIRT1. Обсуждаются возможные механизмы развития противовоспалительного и антиоксидантного действия ингибиторов SGLT2 через подавление активности инфламасомы. Рассматривается вопрос о возможном применении глифлозинов при хронической болезни почек, патогенез которой не связан с сахарным диабетом.

Ключевые слова: глифлозины, нефропротекция, диуретический эффект, гемодинамическое и противовоспалительное действие на почки

Ya.F. Zverev^{1}, A.Ya. Rykunova²*

NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF NOVEL ORAL SUGAR-REDUCING MEDICINES: GLYFLOZINS

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

ABSTRACT

The review is devoted to the consideration of the nephroprotective effect and its mechanisms in new hypoglycemic drugs gliflozins, identified in largescale randomized placebo-controlled trials and experimental studies. It was found that inhibition of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) in the proximal tubules of the kidneys when using these drugs not only leads to a decrease in blood glucose levels, a decrease in blood pressure, body weight, and uric acid content in blood plasma but also delays the progression of chronic kidney disease, inhibiting the development of diabetic nephropathy. This beneficial effect is multifactorial. It is caused by the diuretic and natriuretic effects, a decrease in albuminuria, a decrease in glucotoxicity in the cells of the renal tubules, a hemodynamic effect on kidney function, and a direct anti-inflammatory effect. It is discussed why the use of SGLT2 inhibitors restores tubuloglomerular feedback, which is disrupted in the initial period of diabetic nephropathy and leads to hyperfiltration in the remaining nephrons. Information is provided on the restoration of impaired mitochondrial function due to the positive effect of drugs on the ionic composition of renal tubule cells. This greatly contributes to the enhancement of autophagy, the lysosome-mediated pathway of degradation and removal of damaged organelles, and normalizes intracellular homeostasis. The probable mechanism of autophagy enhancement through increased activity of energy

Контактная информация:

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

Corresponding author:

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

deprivation sensors of AMPK and SIRT1 cells is considered. Possible mechanisms of development of anti-inflammatory and antioxidant action of SGLT2 inhibitors through inhibition of inflammasome activity are discussed. The question of the possible use of gliflozins in chronic kidney disease, the pathogenesis of which is not associated with diabetes mellitus, is considered.

Keywords: gliflozins, nephroprotection, diuretic effect, hemodynamic and anti-inflammatory effect on the kidneys

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Нефропротективное действие новых сахароснижающих препаратов: глифлозины. *Нефрология* 2021;25(4):11-22. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-11-22

For citation: Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Nephroprotective effect of novel oral sugar-reducing medicines: glyflosins. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):11-22 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-11-22

За последние десятилетия распространение хронической болезни почек (ХБП) существенно выросло, как и смертность, обусловленная этим патологическим состоянием. В основном это связано со значительным ростом заболеваемостью сахарным диабетом (СД), который стал основной причиной ХБП. Исследования последних лет показали, что частота основных сердечно-сосудистых осложнений СД заметно уменьшилась, тогда как распространенность ХБП у пациентов с СД остается стабильной на уровне 30%. По-видимому, это связано со значительным расширением арсенала лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в то время как после внедрения в клиническую практику в начале 2000-х годов ингибиторов активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) новых нефропротективных средств не появилось. В то же время, эффективность отмеченных препаратов при диабетической нефропатии (ДН), как выяснилось, недостаточна, оставляя около 40% больных в группе риска развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН), а у 30% пациентов микроальбуминурия прогрессирует до макроальбуминурии [1, 2]. Между тем, ДН по-прежнему развивается сегодня примерно у половины пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и характеризуется выраженной альбуминурией и неуклонным снижением функции почек, оставаясь ведущей причиной развития ТХПН. Установлено, что у лиц, имеющих одновременно СД и ДН, риск смертности от 3 до 12 раз выше, чем у страдающих одним СД, и большинство из них не доживут до тПН, преимущественно, в связи с развивающимися сердечно-сосудистыми осложнениями [3]. Все это указывает на настоятельную необходимость новых терапевтических подходов, направленных на предупреждение и лечение ХБП и последующей тПН, развивающихся у больных с СД.

Появление в последние годы новых сахароснижающих препаратов, так называемых глифлозинов, вызывает большой научный и практический

интерес. В основе их противодиабетического эффекта лежит ингибирование транспортера SGLT2, обеспечивающего сцепленный реабсорбционный перенос натрия и глюкозы в почках, вызывая глюкозурию и, тем самым, обуславливая снижение содержания глюкозы в крови. Уникальной особенностью этих ингибиторов SGLT2 (iSGLT2) является способность обеспечивать гипогликемический эффект независимо от функционирования поджелудочной железы и резистентности клеток организма к инсулину. Из значительного количества глифлозинов наиболее широкое распространение в странах Европы и США получили сегодня дапаглифлозин (ДАПА), эмпаглифлозин (ЭМПА), канаглифлозин (КАНА), эртуглифлозин, сотаглифлозин. В Японии, кроме того, применяются ипраглифлозин, тофоглифлозин, лусеоглифлозин. В РФ зарегистрированы ДАПА (2014 г.), ЭМПА (2014 г.) и КАНА (2015 г.). Начиная с 2015 года, проведены ряд крупномасштабных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, касающихся эффективности и безопасности ингибиторов SGLT2, среди которых наиболее значимыми следует признать EMPAREG OUTCOME, посвященное ЭМПА, CANVAS Program (КАНА) и DECLARETİM 58 (ДАПА). Не вдаваясь в клинический анализ указанных исследований, исчерпывающе проведенный за последние годы [4–8], отметим, что, несмотря на целый ряд различий включенных в исследования популяций, были получены сходные и во многом неожиданные результаты. Оказалось, что все три препарата продемонстрировали существенный кардиопротективный эффект, снижали артериальное давление (АД) и плазменное содержание мочевой кислоты, а также замедляли прогрессирование ХБП. Разумеется, столь неожиданная эффективность не могла не вызвать повышенный интерес не только у диабетологов, но также у кардиологов, нефрологов и фармакологов, пытающихся исследовать и понять суть плейотропных эффектов iSGLT2. Целью данного обзора явилась попытка разобраться в механизмах нефропротективного действия этих препаратов.

Важнейшая проблема, которая требует исчерпывающего ответа: является ли неоспоримый нефропротективный эффект глифлозинов результатом их системного действия, обусловлен прямым влиянием на функцию почек или включает оба отмеченных механизма. К этой проблеме вплотную примыкают два следующих принципиальных вопроса: 1) обусловлена ли ренопротекция, характерная для применения глифлозинов, их контролем за уровнем гликемии? и 2) проявляется ли нефропротективное действие препаратов исключительно у пациентов с СД или их эффективность можно прогнозировать при ХБП, не связанной с СД?

1. Нефропротективная активность глифлозинов по результатам крупномасштабных клинических испытаний

Упомянутые выше многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, включившие в общей сложности 34 322 пациента с СД2, у части которых (EMPAREG OUTCOME) СД2 сочетался с установленными ССЗ, продолжались от 2,4 до 4,2 года и были нацелены на определение сердечно-сосудистой безопасности глифлозинов. Исследования подтвердили кардиоваскулярную эффективность препаратов, уменьшивших на 7–14 % возникновение неблагоприятных исходов, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные инфаркт и инсульт, и на 30 % снизивших частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Одновременно были замечены признаки существенного ренопротективного эффекта, который фиксировался в виде комбинированных вторичных конечных почечных точек и определял частоту почечных исходов у данных пациентов. Неожиданно благоприятные эффекты в отношении почек оказались высокодостоверными и даже превосходили сердечно-сосудистые. И хотя некоторые различия в определении конечных точек не позволяют продемонстрировать абсолютную идентичность полученных результатов, в целом итоги оказались сходными и весьма многообещающими. Так, во всех цитируемых исследованиях было зафиксировано достоверное снижение риска возникновения и прогрессирования ХБП у пациентов с СД2. Последующий анализ показал, что на 34–47 % снижалась частота наступления комбинированной конечной почечной точки, которая включала прогрессирование до макроальбуминурии, удвоение креатинина сыворотки, сопровождающееся значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), начало замести-

тельной почечной терапии, Т ХПН или смерть от почечных причин [3, 9–12].

Впечатляюще выглядели и результаты относительно риска возникновения и прогрессирования альбуминурии. Многочисленные клинические наблюдения убеждают в том, что снижение экскреции белка с мочой является класс-эффектом глифлозинов и не определяется лишь некоторым уменьшением СКФ, поскольку существенно превосходит степень снижения фильтрации, наблюдаемую в первые недели применения препаратов. Показано, что в условиях длительного использования ЭМПА и КАНА регистрировалось снижение риска появления микроальбуминурии на 40 % и прогрессирования до более выраженной альбуминурии – на 30 %. А вероятность регресса уже развившейся альбуминурии увеличивалась на 60–70 % [11, 13, 14]. В соответствии с этим наблюдением показатель соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) существенно снижался на 30–36 % у пациентов как с микро-, так и с макроальбуминурией [3]. В целом, проведенный метаанализ 48 исследований применения iSGLT2 у 58 165 пациентов с СД2 продемонстрировал существенное статистически достоверное снижение альбуминурии [15]. А 30 % уменьшение выделения белка с мочой при использовании глифлозинов, как подсчитано, обуславливает 24 % снижение риска Т ХПН и может служить биомаркером развития ХБП [16].

Здесь необходимо отметить, что поскольку определение нефропротективного действия не явилось основной целью упомянутых крупномасштабных испытаний, их серьезным недостатком явилось относительно небольшое количество больных с СД2 с сопутствующей ХБП. Так, число лиц с исходной СКФ меньшей 60 мл/мин/1,73 м² составило 1819 (25,9 %), 2039 (20,1 %) и 1265 (7,4 %) в исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARETIMI 58 соответственно. Из-за этого говорить о выраженной ренопротекции можно было лишь предположительно. Это и явилось основанием для многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CREDENCE, в котором более 4 400 пациентов с СД2 и установленной ХБП были рандомизированы как длительно принимавшие КАНА или плацебо. При этом частота почечных исходов определялась как комбинированная первичная конечная точка [17]. Пациенты с ХБП определялись как лица со сниженной СКФ и макроальбуминурией, изначально получавшие ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Участники исследования имели СКФ между 30 и 90 мл/мин/1,73 м² (в среднем 56 мл/мин/1,73 м²) и UACR между 300 и 5000 мг/г (в среднем 927 мг/г). Применение КАНА на 34 % снижало частоту комбинированного почечного исхода, который включал Т ХПН, удвоение содержания креатинина в сыворотке крови и смерть от почечных причин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Было также зафиксировано замедление прогрессивного снижения СКФ на 1,52 мл/мин/1,73 м² в год против группы, получавшей плацебо. Интересно, что исследование CREDENCE было преждевременно прекращено через 2,6 года, поскольку промежуточный анализ показал, что основной результат достигнут. При этом максимальный нефропротективный эффект был зарегистрирован у пациентов с наиболее выраженной ХБП при СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м². Важно отметить, что влияние на экскрецию белка было более выраженным, чем сахароснижающее действие. Это позволило высказать предположение, согласно которому нефропротективное действие препаратов связано не только (а может быть, и не столько) с гликемическим контролем, а также дало основания думать о возможной терапевтической эффективности глифлозинов при ХБП, не связанной с СД [18].

Самым сложным и неоднозначным оказался вопрос относительно трактовки влияния iSGLT2 на СКФ. Дело в том, что применение этих препаратов сопровождалось некоторым снижением СКФ в течение первых 3 нед на 4–5 мл/мин/1,73 м² с последующим умеренным увеличением фильтрации до достижения базального уровня, вплоть до окончания лечения, в то время как в группе, получавшей плацебо, СКФ последовательно снижалась. Это снижение фильтрации в начале лечения вызвало определенную настороженность в отношении больных с 3–4 стадиями ХБП, характеризующихся пониженным уровнем СКФ. В этой связи первые рекомендации предлагали не назначать iSGLT2 пациентам, у которых СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², на том основании, что сахароснижающий эффект препаратов значительно ослаблен [19, 20]. Этому, однако, не следует удивляться, поскольку сахароснижающий эффект глифлозинов, как показано, зависит от количества сохранившихся в условиях ХБП нефронов [21]. А последующие клинические наблюдения показали, что многие важные терапевтические эффекты данных препаратов, в том числе снижение АД и протеинурии, мало зависят от гликемического контроля и могут сохраняться у людей с более низкой фильтрацией. Как бы там ни было,

многие авторы стали склоняться к тому, что полезность применения iSGLT2, в частности при ССЗ не меньше (а может быть и больше) у лиц с низким уровнем СКФ [18]. По этому поводу в 2018 году Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета было опубликовано консенсусное заявление, recommending рассмотреть вопрос об использовании iSGLT2 у пациентов с СД2 и ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без таковых. На основании этого заявления было одобрено применение ДАПА при СД2 и СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² вместо ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [22, 23]. В целом, следует, по-видимому, согласиться с точкой зрения J.A. Davidson, согласно которой назначение iSGLT2 зависит от степени ХБП, что определяется уровнем СКФ, который обязательно следует определять у пациентов с СД2 перед началом применения препаратов. Это обусловлено главным образом тем, что снижение гипергликемии при их применении в значительной степени зависит от уровня СКФ [24]. Глифлозины не следует назначать, если СКФ ниже определенного порога, у пациентов с тяжелой ХБП (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), Т ХПН, тем, кому необходим диализ.

2. Механизмы предполагаемой нефропротекции глифлозинов

2.1. Диуретический и натрийуретический эффекты

Основной механизм гипогликемического действия глифлозинов у человека заключается в угнетении активности натрий-глюкозного котранспортера SGLT2, локализованного в начальных сегментах (S₁/S₂) проксимальных канальцев (ПК) почек со стехиометрией 1:1, который обеспечивает реабсорбцию более 90 % профильтровавшейся в клубочках глюкозы. Оставшаяся глюкоза реабсорбируется в конечных сегментах ПК с помощью другого натрий-глюкозного котранспортера SGLT1. Важно отметить, что здесь же в ПК локализован другой механизм обратного всасывания натрия – изоформа 3 натрий-водородного обменника (NHE3), способствующего реабсорбции до 30 % профильтрованного натрия [25–27]. Показано, что при экспериментальном нокауте NHE3 фиксируется угнетение SGLT2, а ингибирование SGLT2 влияет на активность NHE3 [25, 28]. В условиях нормальной гликемии, когда содержание глюкозы в крови не превышает 180 мг/дл, через клубочек фильтруется около 125 мг/мин этого сахара. Когда обе отмеченные величины существен-

но возрастают, это приводит к «сбросу» излишней глюкозы в мочу.

Выяснено, что в условиях СД значительно увеличивается реабсорбция глюкозы. Прирост максимальной реабсорбции может составить 20%, обеспечивая обратное всасывание до 600 г глюкозы в сутки. Этот патофизиологический механизм обеспечивается существенным увеличением экспрессии белка-переносчика SGLT2, что было продемонстрировано как в клинике, так и в эксперименте, а также с помощью моделирования патологического процесса [29, 30]. В результате этого у больных с СД увеличивается в организме содержание Na^+ и воды, что, помимо развития периферических отеков, способствует увеличению сердечной пред- и постнагрузки, а повышение содержания натрия в кардиомиоцитах (КМЦ) обуславливает возможность неблагоприятного влияния на миокард, в частности, повышает риск развития аритмий [4]. Поэтому одним из первых эффектов, зафиксированных в клинических исследованиях, является увеличение натрийуреза, обусловленное угнетением активности натрий-глюкозного котранспортера SGLT2 в проксимальных канальцах почек. Кроме того, было показано, что iSGLT2 способны ингибировать реабсорбцию натрия путем прямого подавления NHE3 в этом отделе нефрона, вероятно, за счет его фосфорилирования [31, 32]. Нереабсорбированная глюкоза, поступающая в нижележащие отделы почечных канальцев, индуцирует развитие умеренного осмотического диуреза на уровне 100–470 мл/сут [7]. Повышенное осмотическое давление, создаваемое нереабсорбированной глюкозой в просвете почечного канальца, нарушает обратное всасывание жидкости через плотные межклеточные контакты на апикальной мембране, снижая вклад парацеллюлярных путей в общую реабсорбцию натрия и воды [33].

Следует отметить, что характер отмеченных натрийуретического и диуретического эффектов существенно отличается от действия, свойственного классическим диуретическим препаратам, хотя количественно вполне сопоставим с некоторыми из них. И действительно, несмотря на изначально близкую величину экскреции натрия и воды, диуретический эффект глифлозинов более кратковременный, не сопровождается существенными потерями калия и сдвигом кислотно-щелочного равновесия. Их длительное применение не приводит к столь серьезным метаболическим сдвигам, как гипергликемия и гиперурикемия, а также, что важно, к активации сим-

патической нервной системы (СНС). Наконец, для традиционных диуретиков не характерно столь выраженное кардиопротективное действие, которое, в конечном счете, проявляется в виде снижения смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Чем объяснить такие отличия в действии iSGLT2 и классических диуретиков? По-видимому, это обусловлено рядом причин. Наиболее распространенные диуретики, такие как петлевые и производные бензотиазида, действуют в более дистальных отделах нефрона, угнетая реабсорбцию электролитов в петле Генле и дистальных извитых канальцах соответственно. Что касается глифлозинов – их точка приложения, как уже отмечалось, проксимальный каналец, место, где, наряду с натрием, происходит реабсорбция глюкозы, мочевой кислоты и ряда других метаболитов. Поэтому прямо угнетая их обратное всасывание, iSGLT2 вызывают глюкозурию и урикозурию, уменьшая, тем самым, в отличие от других диуретиков гипергликемию и гиперурикемию. По этой же причине, возможно, диуретический эффект ингибиторов SGLT2 довольно быстро нивелируется, что, как полагают, может быть обусловлено компенсаторным повышением реабсорбции натрия и воды в более дистальных отделах нефрона [33, 34]. Диуретический эффект iSGLT2 в первые дни после начала применения сопровождается уменьшением плазменного объема, что обуславливает гемоконцентрацию и повышение гематокрита на 4–5%. Примерно такая же картина наблюдается и в первые дни после введения петлевых и тиазидовых диуретиков. Однако в случае с классическими мочегонными препаратами падение объема внутрисосудистой жидкости неминуемо вызывает нейрогуморальную активацию, в первую очередь, СНС, что препятствует благоприятному воздействию на сердце и сосуды. При применении же глифлозинов ситуация, очевидно, развивается несколько иначе. Почему натрийурез длится недолго, но гемоконцентрация сохраняется? Недавно возникло предположение, что это объясняется особенностями влияния iSGLT2 на процесс объемной регуляции в организме. Математическое моделирование позволило предположить, что глифлозины воздействуют в основном на объем интерстициальной, а не внутрисосудистой жидкости [35]. С одной стороны, это позволяет уменьшить содержание натрия во внутренних органах, что может быть полезным при ССЗ, в том числе, – при сердечной недостаточности и гипертонической болезни. С другой стороны –

отсутствие существенных изменений внутрисосудистого объема не позволяет резко изменить артериальную перфузию внутренних органов и препятствует активации СНС [36–39]. Косвенным свидетельством, подтверждающим это предположение, является способность ДАПА в условиях длительного введения существенно снижать концентрацию Na^+ в коже пациентов с СД2 [40]. А ранее было показано, что концентрация Na^+ в коже и мышцах положительно коррелирует с риском ССЗ у пациентов с ХБП [41, 42]. И наконец, специально проведенное измерение показало, что 8-недельное лечение тофоглифлозином значительно (на 400 мл) снижало объем интерстициальной жидкости у японцев, страдающих СД2 [43].

2.2. Роль снижения глюкотоксичности в клетках почечных канальцев

Не вызывает сомнений, что ренопротекция, обеспечиваемая ингибированием почечного транспортера SGLT2, связана, хотя бы отчасти, со снижением уровня глюкозы, поскольку хорошо известно, что улучшение гликемического контроля приводит к уменьшению микроваскулярных осложнений, в том числе ДН [44]. Кроме того, снижение уровня глюкозы ассоциируется с уменьшением глюкотоксичности и инсулиновой резистентности, факторов, неблагоприятно влияющих на почечную ткань [45]. Установлено, что гипергликемия, ведущая при СД к существенному увеличению почечной реабсорбции Na^+ и глюкозы, обуславливает возникновение повышенной транспортной нагрузки на эпителий. Это приводит к гибели части нефронов и гипертрофии оставшихся с компенсаторным повышением СКФ в начальный период ДН. По-видимому, это связано с тем, что чрезмерная концентрация глюкозы активирует также полиоловый и гексоаминовый пути ее метаболизма, обеспечивая продукцию конечных продуктов гликирования и активацию протеинкиназы C, что вносит вклад в возникновение клубочковой гиперfiltrации [46]. А клубочковая гиперfiltrация, как выяснено, характерна для 75 и 40% пациентов с СД1 и СД2 соответственно [47–49]. Увеличение содержания глюкозы в клетках ПК способствует также развитию воспаления и фиброза, активации окислительного стресса (ОС) с избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК). Это индуцирует тубулоинтерстициальное повреждение с возможным вовлечением подоцитов и возникновением протеинурии. Наконец, повышенное содержание Na^+ и глюкозы в клетках ПК обуславливает активацию на базальной мембране

Na^+K^+ -насоса, который обеспечивает переброску попавшего в клетку совместно с глюкозой натрия в интерстиций. Этот процесс требует увеличенных затрат энергии и повышенного потребления кислорода, необходимого для продукции АТФ. В результате в проксимальном нефроне развивается тубулоинтерстициальная гипоксия, приводящая к трансдифференцировке продуцирующих здесь эритропоэтин (ЭП) интерстициальных фибробластов (FBEp) в миофибробласты (MyoFB), которые теряют способность продуцировать ЭП, но вместо этого обеспечивают образование профиброгенных сигнальных молекул [3]. Показано также, что недостаток кислорода может привести к активации в почечной ткани индуцируемого гипоксией фактора (HIF) и, как следствие, – к повышению продукции ЭП, обеспечивая увеличение доставки кислорода к органам [50].

Снижение реабсорбции глюкозы при применении iSGLT2 уменьшает, таким образом, локальную глюкотоксичность. Уменьшение гипоксии почечной коры позволяет миофибробластам редифференцироваться в продуцирующие ЭП клетки. Глифлозины восстанавливают способность фибробластов продуцировать ЭП и, что не менее важно, – ограничивают развитие почечного фиброза [12]. Показано также, что в экспериментах *in vitro* ДАПА индуцировал HIF-1 в ишемизированной почечной ткани мышей и подвергнутых ишемии клетках почечных канальцев человека [51]. Кроме того, 12-недельный прием ДАПА 52 пациентами с ожирением и СД2 приводил к значительному увеличению гематокрита и концентрации гемоглобина, по мнению авторов, за счет выявленного снижения содержания белка гепсидина, известного супрессора эритропоэза, а также транзиторного повышения уровня ЭП [52]. Таким образом, лечение глифлозинами приводит к небольшому повышению гематокрита, что увеличивает доставку кислорода к органам и тканям и может способствовать благоприятному исходу ДН.

Так что вряд ли подлежит сомнению, что снижение содержания глюкозы в клетках почечных ПК за счет угнетения активности транспортера SGLT2 уменьшает глюкотоксичность и ослабляет развитие ДН и начальных стадий ХБП в основном посредством уменьшения транспортной нагрузки на ПК. С этой точкой зрения согласуются данные, полученные на мышах Akita с индуцированным СД1, когда ингибирование SGLT2 снижало уровень глюкозы в крови с 500 до 200 мг/дл пропорционально изменениям гипертрофии канальцев и клубочков, альбуминурии и воспаления. Сходные

результаты были получены и при использовании мышей ob/ob с СД2. Это позволило высказать мнение, согласно которому ингибирование SGLT2 может препятствовать ранней гипертрофии и воспалительный процесс в диабетической почке, главным образом, за счет снижения концентрации глюкозы в крови [53–55].

Вместе с тем, стало очевидным, что ренопротективное действие глифлозинов отнюдь не исчерпывается лишь гликемическим контролем. Во-первых, хорошо известно, что далеко не все противодиабетические препараты обладают благоприятным воздействием на почки, несмотря на существенный сахароснижающий эффект. Во-вторых, было показано, что у пациентов с низким уровнем СКФ iSGLT2 сохраняют нефропротективное действие при практическом отсутствии ослабления глюкозурии. Многочисленные исследования показали, что этим препаратам присуще прямое воздействие на почки, которое может замедлять прогрессирование ДН за счет двух важных механизмов: внутривисцерального гемодинамического воздействия, приводящего к нормализации тубулогломерулярной обратной связи (TGF) и прямого подавления окислительного стресса, воспаления и фиброза, а также стимулирования аутофагии, лизосомально-опосредованного пути деградации, поддерживающего клеточный гомеостаз в почках [2, 30, 56].

2.3. Восстановление тубулогломерулярной обратной связи в нефроне

В нормальных условиях первичная моча поступает из ПК к клеткам юкстагломерулярного аппарата (ЮГА). В ЮГА клетки плотного пятна (macula densa) высвобождают в интерстиций АТФ, где под влиянием аденозинтрифосфатазы происходит образование аденозина, который паракринным путем, стимулируя A_1 аденозиновые рецепторы афферентных почечных артериол, вызывает их констрикцию. С помощью этого механизма осуществляется так называемая тубулогломерулярная обратная связь (TGF), которая способствует стабилизации дистальной доставки $NaCl$. При этом вазодилатирующий эффект, как результат стимулирующего воздействия аденозина на A_2 -рецепторы эфферентных артериол, по-видимому, в регуляции TGF имеет меньшее значение [30].

На начальных стадиях ДН, как уже отмечалось, сопровождается гиперfiltrацией, повышением внутривисцерального давления и увеличением реабсорбции глюкозы и Na^+ в ПК благодаря активации транспортеров SGLT2 и NHE. Это приводит к уменьшению доставки жидкости и электролитов

к клеткам ЮГА и дисбалансу TGF. В результате уменьшается образование аденозина, происходит расширение афферентных почечных артериол, что и обеспечивает повышение внутривисцерального давления и увеличение СКФ.

В 2014 году D.Z. Cherney и соавт. показали, что введение ЭМПА в течение 8 нед на 19% ослабило гиперfiltrацию у 40 пациентов с СД1 [57, 58]. Позднее они же высказали предположение о причинах снижения СКФ сразу после применения iSGLT2 [59]. Согласно этому предположению, ингибирование SGLT2 снижает обеспечиваемую этим переносчиком реабсорбцию Na^+ и глюкозы и, вероятно, NHE3, что ведет к увеличению доставки $NaCl$ и жидкости к клеткам macula densa. Это воспринимается клетками ЮГА как экспансия циркулирующего объема и посредством восстановления TGF вызывает либо констрикцию афферентной, либо дилатацию эфферентной артериол. Первая возможность была сочтена более вероятной, учитывая отсутствие вазодилататоров в моче. Недавно выдвинутая гипотеза получила подтверждение в исследовании K. Kidokoro и соавт., которые в экспериментах на мышах Akita с СД1 определяли гломерулярный гемодинамический эффект ЭМПА с помощью мультиспектральной микроскопии *in vivo* и измерения СКФ единичного нефрона. У этих мышей диаметр афферентной артериолы оказался на 50–60% больше по сравнению с контрольными животными без диабета, что ассоциировалось с повышенной СКФ в единичном нефроне. В этих условиях ЭМПА вызывал значительную (на 15%) констрикцию афферентной артериолы в пределах 30 мин после введения, в результате чего снижалось клубочковое давление в соответствующем нефроне. Интересно, что зафиксированный эффект предупреждался на фоне блокады A_1 аденозиновых рецепторов [60]. Таким образом, был сделан вывод, согласно которому повышенное образование аденозина, ведущее к восстановлению TGF, является ключевым механизмом ослабления гиперfiltrации в условиях ингибирования SGLT2 [18].

Снижение альбуминурии вслед за уменьшением внутривисцерального давления является весьма позитивным фактором и уменьшает риск развития ТХПН [45]. Напомним, что крупномасштабные клинические испытания показали, что транзитное снижение гиперfiltrации у пациентов с СД2 является класс-эффектом глифлозинов, характерным для ЭМПА, КАНА и ДАПА, с последующим замедлением снижения СКФ по сравнению с плацебо в условиях длительного ис-

пользования [9, 30, 61]. Важным является то, что снижение СКФ в ответ на ингибирование SGLT2 является обратимым и возвращается к исходному уровню в соответствии с описанным физиологическим механизмом.

2.4. Антиоксидантное и противовоспалительное действие в почечных клетках

Ранее было показано, что экспериментальный нокаут SGLT2 предотвращал клубочковую гиперфильтрацию, но не гипертрофию и повреждение почечной ткани [62]. Так что действия глифлозинов по предотвращению и ослаблению СКФ может быть недостаточно для обеспечения ренопротективного эффекта при ДН. Это указывает на возможную роль дополнительных благоприятных механизмов. Поэтому не следует удивляться обнаруженному эффекту iSGLT2, благодаря которому они минимизируют окислительный стресс (ОС) и стресс эндоплазматического ретикула (СЭР) в клетках клубочков и ПК, сохраняя целостность подоцитов, ослабляя мезангиальное и тубулоинтерстициальное воспаление, а также фиброз на экспериментальных моделях ДН. Причем отмеченное действие имеет место вне зависимости от влияния этих препаратов на канальцевый транспорт Na^+ и/или глюкозы [56].

Здесь следует отметить, что, кроме гиперфильтрации, возникающей на начальных стадиях ДН, при СД происходят существенные изменения в ионном составе клеток ПК. Повышается активность не только SGLT2, но и других транспортеров, участвующих в трансмембранном переносе Na^+ , в частности NHE3 и эпителиального натриевого канала (ENaC). Одновременно подавляется активность $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATF}$ азы, обеспечивающей выход Na^+ в интерстиций. Повышение содержания внутриклеточного Na^+ вынуждает активироваться $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменники, в том числе на мембранах митохондрий клеток ПК. Это ведет к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме с одновременным ее снижением в митохондриях. Повышение содержания Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазме индуцирует ряд сигнальных каскадов, которые обеспечивают нарушение митохондриального гомеостаза, что способствует возникновению и прогрессированию ДН при СД. Уменьшение концентрации Ca^{2+} в митохондриях является важнейшим патофизиологическим звеном и проявляется в ослаблении продукции NADH и NADPH, что, в свою очередь, вызывает истощение АТФ и обуславливает нарушение функции антиоксидантной защиты митохондрий соответственно. Таким образом, изменение содержания ионов Na^+ и Ca^{2+} в цитоплаз-

ме, усиливая ОС и увеличивая образование АФК, способствует развитию ДН [56].

При применении глифлозинов ингибирование SGLT2 в начальных ПК более равномерно распределяет транспортную нагрузку вдоль почечного канальца. Этому же способствует описанное выше снижение СКФ. Данные эффекты iSGLT2 вносят вклад в сохранение митохондриальной функции и метаболизма канальцевых клеток, что само по себе стабилизирует канальцевую функцию и СКФ на более длительный срок. Предварительное исследование на пациентах с СД2 и мышах Akita с СД1 показало, что в условиях ХБП наблюдается метаболический сдвиг в митохондриях к более активному гликолизу, что проявилось в повышении отношения лактата к пирувату в моче и нивелировалось при использовании iSGLT2 [63]. А прием ДАПА пациентами с СД2 и альбуминурией приводил в сравнении с плацебо к повышению содержания в моче продуктов, указывающих на активизацию митохондриального метаболизма [64]. А эксперименты на мышах Akita зафиксировали способность ЭМПА снижать накопление в почечной ткани белка p62, давая первое свидетельство того, что ингибирование SGLT2 может усиливать аутофагию в диабетической почке [53].

Аутофагия является одним из основных факторов защиты от ОС и СЭР, обеспечиваемый лизосомами путь деградации, который поддерживает гомеостаз за счет удаления потенциально опасных внутриклеточных метаболитов и рециклинга клеточных компонентов. Усиленный аутофаговый ток очищает цитоплазму от поврежденных органелл, которые являются источником стресса, подавляя воспалительный ответ и нормализуя, тем самым, клеточный гомеостаз, в том числе – и в диабетической почке [65]. Поскольку изначальным эндогенным стимулом аутофагии является состояние голодания, эта важная гомеостатическая функция при СД оказывается подавленной, особенно в почке в условиях избытка питательных веществ при гипергликемии [66]. Активаторами аутофагии при голодании служат пути, триггерами которых являются сенсоры энергетической депривации клеток АМФ-активируемая киназа AMPK и сиртуин1 (SIRT1). AMPK определяет баланс между АТФ и АМФ в цитозоле, SIRT1 является редокс-чувствительным ферментом, деацетилирующим таргетные белки, регулирующие клеточный метаболизм и гомеостаз. Оба фактора действуют в одном направлении и имеют общие мишени [67]. Установлено, что в условиях ХБП активность AMPK и SIRT1 подавляется, способствуя разви-

тию нефропатии. И напротив, их активация сохраняет структуру и функцию почечных клубочков, канальцев и подоцитов на фоне экспериментальной ДН [56]. Оба сенсора при активации являются важными триггерами аутофагии в почке, способствуя образованию и созреванию аутофагосомы, а также слиянию лизосом. Кроме того, эти факторы, по-видимому, независимо от воздействия на аутофагический ток ингибируют образование АФК и активацию инфламмосомы. Инфламмосома – белковый комплекс, активация которого способствует развитию воспалительной реакции, запуская биохимический каскад, приводящий к некротической гибели клеток [68]. Особая роль принадлежит инфламмосоме NLRP3. Повышение ее активности индуцирует ряд сигнальных каскадов, в том числе – каспазы 1, увеличивающей продукцию таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β и IL-18, а также активацию «белков смерти», что, в конечном счете, и приводит к клеточной гибели. Оказалось, что киназа AMPK подавляет активацию инфламмосомы [69].

Ингибиторы SGLT2, индуцируя потерю глюкозы с мочой и способствуя кетогенезу, воспроизводят биологическое состояние, имитирующее голодание. Это обуславливает активацию AMPK и SIRT1 и стимулирует аутофагию в почечных клетках, как это происходит в ПК почек в условиях экспериментального нокаута SGLT2 [51, 70–72]. Таким образом, усиление под влиянием глифлозинов внутриклеточного сигнализирования, обеспечиваемого AMPK и SIRT1, восстанавливает сниженную активность низкоэнергетических сенсоров, возникающую в условиях ХБП [56]. В экспериментах на клетках диабетических мышей db/db ДАПА проявил выраженные противовоспалительный и противифиброзный эффекты, снижая *in vitro* уровень провоспалительных цитокинов за счет подавления активации инфламмосомы NLRP3 [73]. Выявленное действие, по мнению авторов, было обусловлено активацией AMPK, как это ранее было отмечено при использовании КАНА [72] и подтвердилось позднее [74]. А недавно в экспериментах *in vivo* с использованием мышей с ДН описываемый эффект вновь был воспроизведен [71]. Эффекты, зафиксированные *in vitro*, позволили высказать предположение, что обнаруженное действие не было связано с рецепторами SGLT2 и не зависело от уровня окружающей глюкозы [73]. Попутно заметим, что противовоспалительное влияние ЭМПА, обусловленное угнетением инфламмосомы NLRP3, проявлялось у мышей на модели сердечной недо-

статочности и при отсутствии диабета [75]. При этом эффект ЭМПА нивелировался на фоне применения ионофора Ca²⁺. Остается неясным, является ли влияние глифлозинов на NLRP3 прямым или косвенным. Отметим лишь, что кетонный метаболит β -гидроксибутират, как оказалось, является эффективным блокатором воспалительного процесса, опосредуемого NLRP3 [76]. Поскольку iSGLT2 повышают уровень циркулирующего β -гидроксибутирата, представляется возможным, что ряд их благоприятных эффектов могут быть вторичными по отношению к ингибированию инфламмосомы NLRP3 кетоновыми телами [39]. Исходя из приведенных сведений, следует согласиться с мнением M. Packer [56], согласно которому повышение активности AMPK и SIRT1 может лежать в основе действия глифлозинов по ослаблению ОС и воспаления, что позволяет минимизировать клубочковое и канальцевое повреждение. Не исключено, что это в значительной мере обуславливает процесс предупреждения и прогрессирования ДН.

Таким образом, накапливающиеся клинические и экспериментальные данные не оставляют сомнений в наличии у ингибиторов SGLT2 выраженного нефропротективного эффекта в условиях СД. Это воздействие является результатом многофакторной активности в организме и обеспечивается как системным влиянием посредством гипотензивного, диуретического и натрийуретического эффектов, так и прямой ренопротекцией. При этом лишь некоторые механизмы благоприятного влияния на функцию диабетической почки связаны с осуществлением гликемического контроля, в то время как другие не зависят от него.

И наконец, следует отметить ряд соображений относительно возможности нефропротективного действия глифлозинов у пациентов с ХБП, не страдающих СД. К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день скудные сведения не позволяют дать определенный ответ на этот вопрос. Возникли ряд оптимистических предположений относительно возможной клинической эффективности iGLT2 при ХБП у больных с ожирением, гипертоническим нефросклерозом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом [18]. Однако экспериментальные данные, которыми мы располагаем, преподнесли пока весьма противоречивые результаты, что, скорее всего, обусловлено неоднородностью экспериментальных моделей. Так, у недиабетических крыс с субтотальной нефрэктомией и клубочковой гиперфилтрацией не было выявлено различий при использовании ДАПА и плаце-

бо в отношении протеинурии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [77]. На мышиной модели ХБП с тубулоинтерстициальным повреждением также не было обнаружено благоприятного влияния ЭМПА в отношении СКФ, маркеров фиброза, канальцевого повреждения и воспаления [78]. В то же время, на протеинурической модели ХБП ДАПА уменьшал количество клубочковых повреждений, протеинурию, повреждение и потерю подоцитов [79]. В другом исследовании люсеоглифлозин на модели острого почечного повреждения ослаблял развитие интерстициального фиброза и почечную гипоксию с параллельным повышением уровня фактора роста эндотелия сосудов [80]. Наконец, в опытах на преддиабетической модели ожирения у крыс ДАПА уменьшал гиперфильтрацию, микроальбуминурию, воспаление и тубулоинтерстициальный фиброз [81]. Что касается клинических испытаний по изучению возможного нефропротективного действия глифлозинов у пациентов с почечной патологией, но без СД, часть из них планируется завершить в 2020–2022 годах [18]. С большим интересом ожидаем их результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580–591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245
- Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. *Medicina* 2019;55:268–281. doi: 10.3390/medicina55060268
- Barutta F, Bernardi S, Gargiulo G et al. SGLT2 inhibition to address the unmet needs in diabetic nephropathy. *Diabetic Metab Res Rev* 2019;35(7):e3171. doi: 10.1002/dmrr.3171
- Салухов ВВ, Демидова ТЮ. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет* 2016;19(6):494–510. doi: 10.14341/DM8216
- Salukhov VV, Demidova TYu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus* 2016;19(6): 494–510. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8216
- Мосикян АА, Чжао В, Галанкин ТЛ, Колбин АС. Анализ исследований EMPAREG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств. *Клиническая фармакология и терапия* 2017;26(2):77–82
- Mosikyan AA, Chzhao V, Galankin TL, Kolbin AS. Analiz issledovaniy EMPAREG OUTCOME, LEADER i SUSTAIN-6: vozmozhnie mekhanizmi snizheniya serdechno-sosudistogo riska pod deistviem novikh sakharosnizhayushchikh sredstv. *Clinical pharmacology and therapy* 2017;26(2):77–82
- Кобалава ЖД, Киякбаев ГК. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? *Российский кардиологический журнал* 2018;23(8):79–91. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
- Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK. Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology* 2018;23(8):79–91. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
- Кобалава ЖД, Лазарев ПВ, Виллевалде СВ. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. *Кардиология* 2018;58(2):42–54. doi:10.18087/cardio.2018.2.10087
- Kobalava ZhD, Lazarev PV, Villevalde SV. SGLT2 inhibitors: rationale and perspectives of use in heart failure. *Kardiologiya* 2018;58(2):42–54. (In Russ.) doi:10.18087/cardio.2018.2.10087
- Шестакова МВ. Исследование DECLARETIMI 58 в контексте EMPAREG OUTCOME и CANVAS. *Сахарный диабет* 2019;22(6):592–601. doi: 10.14341/DM10289
- Shestakova MV. DECLARETIMI 58 trial in the context of EMPAREG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes mellitus* 2019;22(6):592–601. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10289
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARETIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(8):606–617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
- Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: a review of evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:161–174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomized clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):691–704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4
- Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPAREG OUTCOME randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(8):610–621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1
- Bae JH, Park E-G, Kim S et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2019;9(1):13009. doi: 10.1038/s41598-019-49525-y
- Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2055–2064. doi: 10.1681/ASN.2014070688
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
- Dekkers CCJ, Gansevoort RT. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1):i33–i42. doi: 10.1093/ndt/gfz264
- Davies M, Chatterjee S, Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clin Pharmacol* 2016;8:61–81. doi: 10.2147/CPAA.S82008
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58(3):429–442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
- Fioretto P, Zambon A, Rossato M et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S165–S171. doi: 10.2337/dcS15-3006
- American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S124–S138. doi: 10.2337/dc19-S011

23. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61(12):2461–2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
24. Davidson JA. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med* 2019;131(4):251–260. doi: 10.1080/00325481.2019.1601404
25. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):2028–2039. doi: 10.1681/ASN.2013060588
26. Sha S, Polidori D, Heise T et al. Effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(11):1087–1095. doi: 10.1111/dom.12322
27. Salocinski K, Richards J, Ali S et al. Transcriptional regulation of NHE3 and SGLT1 by the circadian clock protein Per1 in proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309(11):F933–F942. doi: 10.1152/ajprenal.00197.2014
28. Onishi A, Fu Y, Darshi M et al. Effect of renal tubulespecific knockdown of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 in Akita diabetic mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;317(2):F419–F434. doi: 10.1152/ajprenal.00497.2018
29. Шестакова МВ, Сухарева ОЮ. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(2):65–71
- Shestakova MV, Sukhareva OYu. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Clinical pharmacology and therapy* 2016; 25(2):65–71 (In Russ.)
30. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an alternative search. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(2):190–198. doi: 10.1097/MNH.0000000000000584
31. Fu Y, Gerasimova M, Mayoux E et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin increases renal NHE3 phosphorylation in diabetic Akita mice: possible implications for the prevention of glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 2014;63(Suppl. 1):A132
32. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 2017;136(16):1548–1559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030408
33. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Predicted consequences of diabetes and SGLT2 inhibition on transport and oxygen consumption along a rat nephron. *Am J Renal Physiol* 2016;310(12):F1269–F1283. doi: 10.1152/ajprenal.00543.2015
34. Mima A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications* 2018;32:720–725. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.011
35. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A different volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):479–487. doi: 10.1111/dom.13126
36. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):629. doi: 10.3390/ijms20030629
37. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypothesis. *Postgrad Med* 2019;131(2):82–88. doi: 10.1080/00325481.2019.1581971
38. Hwang I-C, Cho G-Y, Yoon YE et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):69. doi: 10.1186/s12933-020-01042-3
39. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. A state-of-the-art Review. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(6):632–644. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004
40. Karg MV, Bosch A, Kannenkeri D et al. SGLT2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: A randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:5. doi: 10.1186/s12933-017-0654-z
41. Titze J. A different view on sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:14–20. doi: 10.1097/MNH.0000000000000085
42. Schneider MP, Raff U, Kopp C et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1867–1876. doi: 10.1681/ASN.2016060662
43. Hirose S, Nakajima S, Iwahashi Y et al. Impact of the 8-week administration of Tofogliflozin for glycemic control and body composition in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2016;55(22):3239–3245. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6367
44. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. Effect of intensive glucose lowering treatment of all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169
45. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(6):1117–1123. doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.003
46. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;1–14. doi: 10.1111/dom.13854
47. Premaratne E, Verma S, Ekinci EI et al. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab* 2015;41(1):5–17. doi: 10.1016/j.diabet.2014.10.003
48. Tuttle KR. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes* 2017;66(1):14–16. doi: 10.2337/dbi16-0056
49. De Nicola L, Conte G, Minutolo R. Prediabetes as a precursor to diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2016;67(6):817–819. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.411
50. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(2):F271–F281. doi: 10.1152/ajprenal.00071
51. Chang YK, Choi H, Jeong JY et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2016;11(7):e0158810. doi: 10.1371/journal.pone.0158810
52. Ghanim H, Hejna JM, Abuasheh S et al. Dapagliflozin suppresses plasma hepcidin concentrations. *Diabetes* 2018;67(Suppl. 1):1116–1117. Abstract 1116-p
53. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(2):F194–F204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013
54. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(3):F317–F325. doi: 10.1152/ajprenal.00145.2014
55. Novikov A, Vallon V. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney – an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(1):50–58. doi: 10.1097/MNH.0000000000000187
56. Packer M. Interplay of adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin-1 activation and sodium influx inhibition mediates the renal benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: A novel conceptual framework. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(5):734–742. doi: 10.1111/dom.13961
57. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129(5):587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
58. Skrtic M, Yang GK, Perkins BA et al. Characterisation of glomerular hemodynamic responses of SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014;57(12):2599–2602. doi: 10.1007/s99125-014-3396-4
59. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al. Sodium

glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134(10):752–772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887

60. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation* 2019;140(4):303–315. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418

61. Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2015;31(12):2219–2231. doi: 10.1185/03007995.2015.1092128

62. Terami N, Ogawa D, Tachibana H et al. Long-term treatment with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014;9(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777

63. Darshi M, Onishi A, Kim JJ et al. Metabolic reprogramming in diabetic kidney disease can be restored via SGLT2 inhibition [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:439

64. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M et al. Effect of dapagliflozin on urinary metabolism in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(11):2422–2428. doi: 10.1111/dom.13823

65. Yang D, Livingston MJ, Liu Z et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:669–688. doi: 10.1007/s00018-017-2639-1

66. Liu WJ, Shen TT, Chen RH et al. Autophagy-lysosome pathway in renal tubular epithelial cells is disrupted by advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Biol Chem* 2015;290(33):20499–20510. doi: 10.1074/jbc.M115.666354

67. Chang C, Su H, Zhang D et al. AMPK-dependent phosphorylation of GAPDH triggers Sirt1 activation and is necessary for autophagy upon glucose starvation. *Mol Cell* 2015;60(6):930–940. doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.037

68. Кувачева НВ, Моргун АВ, Хилажева ЕД и др. Формирование инфламмосом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток. *Сибирское медицинское обозрение* 2013;83(5):3–10

Kuvacheva NV, Morgun AV, Hilazheva ED. Inflammasomes forming: new mechanisms of intercellular interactions regulation and secretory activity of the cells. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2013;83(5):3–10 (In Russ.)

69. Bae HR, Kim DH, Park MH et al. beta-Hydroxybutyrate suppresses inflammasome formation by ameliorating endoplasmic reticulum stress via AMPK activation. *Oncotarget* 2016;7(41):66444–66454. doi: 10.18632/oncotarget.12119

70. Vallon V, Rose M, Gerasimova M et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(2):F156–F167. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012

71. Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y et al. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:57. doi: 10.1186/s13098-019-0454-6

72. Hawley SA, Ford RJ, Smith BK et al. The Na⁺/glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels. *Diabetes* 2016;65(9):2784–2794. doi: 10.2337/db16-0058

73. Ye Y, Bajaj M, Yang H-C et al. SGLT2-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(2):119–132. doi: 10.1007/s10557-017-6725-2

74. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and independent mechanisms. *Sci Rep* 2018;8(1):5276. doi: 10.1038/s41598-018-23420-4

75. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circ Heart Fail* 2020;13(1):e006277. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277

76. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015;21:263–269. doi: 10.1038/nm.3804

77. Zhang Y, Thai K, Kepecs DM, Gilbert RE. Sodium-glucose linked cotransporter 2 inhibition does not attenuate disease progression in the rat remnant kidney model of chronic kidney disease. *PLoS One* 2016;11(1):e0144640. doi: 10.1371/journal.pone.0144640

78. Ma Q, Steiger S, Anders HJ. Sodium glucose transporter 2 inhibition has no renoprotective effects on non-diabetic chronic kidney disease. *Physiol Rep* 2017;5(7):e13228. doi: 10.14814/phy2.13228

79. Cassis P, Locatelli M, Cerullo D et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight* 2018;3(15):98720. doi: 10.1172/jci.insight.98720

80. Zhang Y, Nakano D, Guan Y et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int* 2018;94(3):524–535. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.002

81. Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Chueakula N et al. Dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, shows the progression of renal complications through the suppression of renal inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in prediabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(11):2617–2626. doi: 10.1111/dom.13441

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

Сведения об авторах:

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, профессор. Тел.: (3852)566891, E-mail: zveryasha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 49. Барнаульский юридический институт, кафедра криминалистики, старший преподаватель. Тел.: (3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5889-7071

About the authors:

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

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

Поступила в редакцию: 20.01.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 20.01.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© В.В. Салухов, А.Н. Коваленко, Ю.В. Рудаков, В.А. Шелухин, О.А. Нагибович, Е.А. Кан, 2021
УДК 616.9 : 616.61-002.151-092.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-23-32

*В.В. Салухов¹, А.Н. Коваленко², Ю.В. Рудаков¹, В.А. Шелухин³,
О.А. Нагибович⁴, Е.А. Кан^{1*}*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХАНТАВИРУСНОЙ НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Кафедра (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ³кафедра нефрологии и эфферентной терапии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Научно-исследовательский центр, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Хантавирусной нефропатией (ХВН) принято считать острое повреждение почек (ОПП), ассоциированное с хантавирусной инфекцией (ХВИ). Данная инфекция в странах Европейского и Азиатского континентов вызывает геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС). Однако до 60 % поражения почек проявляются патологическими изменениями мочевого осадка без признаков ОПП, в связи с чем были обсуждены проблемы терминологии и диагностики поражения почек при ГЛПС. Представлен обзор мировой литературы последних лет, посвященный изучению современных данных патогенеза ХВИ. Выявлены данные, объясняющие органную специфичность реализации патологического процесса при различных вариантах ХВИ. Рассмотрены механизмы, касающиеся различных аспектов патогенеза хантавирусной нефропатии. Перечислены факторы, изменяющие функциональную активность клеток-мишеней посредством прямого действия вируса, и факторы, опосредованные иммунным ответом биологического хозяина на вирусные белки в виде действия цитокинов («цитокиновый шторм»), вызывающих повреждение целевых органов (косвенные факторы). Показано влияние серотипа хантавируса, генетических факторов и характера иммунного ответа организма биологического хозяина на тяжесть ренальной дисфункции. Раскрыто понятие «острого повреждения подоцитов», объясняющее массивную протеинурию в дебюте заболевания. Представлены молекулярные и клеточные механизмы повреждения основных компартментов почки при хантавирусной инфекции. Продемонстрированы нарушения гемостаза и механизмы гиперкоагуляции, лежащие в основе гломерулярного ОПП вследствие острого микроваскулярного синдрома, реализующегося в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), тромботической микроангиопатии (ТМА). Продемонстрированы результаты экспериментальных данных, полученных на лабораторной модели инфекции и в клеточной культуре, гистологических исследований аутопсийного материала и нефробиоптатов пациентов с хантавирусной нефропатией.

Ключевые слова: хантавирусные инфекции, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусная нефропатия, патогенез

*V.V. Salukhov¹, A.N. Kovalenko², Yu.V. Rudakov¹, V.A. Shelukhin³,
O.A. Nagibovich⁴, E.A. Kan^{1*}*

CONTEMPORARY VIEW ABOUT THE PATHOGENESIS OF HANTAVIRUS NEPHROPATHY (LITERATURE REVIEW)

¹Department (advanced training therapy for doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia; ²department of infectious diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia; ³ department of Nephrology and efferent therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia; ⁴Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hantavirus nephropathy (CVI) is considered to be acute kidney injury (AKI) associated with hantavirus infection (CVI). This infection in the countries of the European and Asian continents causes hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). However, up to 60% of kidney damage is manifested by pathological changes in urinary sediment without signs of AKI, in connection with which the problems of terminology and diagnosis of kidney damage in HFRS were discussed. A review of the world literature of recent years, devoted to the study of modern data on the pathogenesis of CVI, is presented. The data were revealed that explain the organ specificity of the pathological process in different variants of CVI. The data were revealed that explain

Контактная информация:

*Кан Е.А. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +79095793415; E-mail: hegay76@mail.ru ORCID: 0000-0002-8459-6758

Corresponding author:

*E.A. Kan. 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6. Phone: 89095793415; E-mail: hegay76@mail.ru ORCID: 0000-0002-8459-6758

the organ specificity of the pathological process in different variants of CVI. The mechanisms related to various aspects of the pathogenesis of hantavirus nephropathy are considered. The factors that alter the functional activity of target cells through the direct action of the virus and the factors mediated by the immune response of the biological host to viral proteins in the form of the action of cytokines ("cytokine storm") causing damage to target organs (indirect factors) are listed. The influence of the hantavirus serotype, genetic factors, and the nature of the immune response of the biological host organism on the severity of renal dysfunction was shown. The concept of "acute damage to podocytes" is disclosed, which explains massive proteinuria at the onset of the disease. The molecular and cellular mechanisms of damage to the main compartments of the kidney during hantavirus infection are presented. Disorders of hemostasis and mechanisms of hypercoagulation were demonstrated that underlie glomerular AKI due to acute microvascular syndrome, which is realized in the form of disseminated intravascular coagulation (DIC), hemolytic uremic syndrome (HUS), and thrombotic microangiopathy (TMA). The results of experimental data obtained on a laboratory model of infection and in cell culture, histological studies of autopsy material, and nephrobiopsy specimens from patients with hantavirus nephropathy are demonstrated.

Keywords: hantavirus infections, hemorrhagic fever with renal syndrome, hantavirus nephropathy, pathogenesis

Для цитирования: Салухов В.В., Коваленко А.Н., Рудаков Ю.В., Шелухин В.А., Нагибович О.А., Кан Е.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной нефропатии (Обзор литературы). *Нефрология* 2021;25(4):23-32. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-23-32

For citation: Salukhov V.V., Kovalenko A.N., Rudakov Yu.V., Shelukhin V.A., Nagibovich O.A., Kan E.A. Contemporary view about the pathogenesis of Hantavirus nephropathy (Literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4)23-32 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-23-32

ВВЕДЕНИЕ

В мире распространены две клинические формы хантавирусной инфекции (ХВИ) – хантавирусный сердечно-легочный синдром (ХСЛС) и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) [1, 2]. Патогенез и клинические проявления при обоих синдромах частично совпадают, поэтому некоторыми исследователями предлагается использовать общий термин «хантавирусная болезнь» или «хантавирусная лихорадка» [1, 3–5]. Хантавирусная нефропатия (ХВН) обозначает ОПП, ассоциированное с ХВИ [4], однако, у пациентов с ХВИ встречаются патологические изменения мочевого осадка (протеинурия, эритроцитурия и др.) без признаков ОПП [6]. Случаев повторного заражения, персистенции или хронического течения ХВИ не отмечается, т.е. хантавирусы всегда элиминируются из инфицированного организма, поэтому, по нашему мнению, под ХВН следует понимать наличие «острой болезни почек» (ОБП), ассоциированной с ХВИ.

Среди обратившихся за медицинской помощью заболевших ГЛПС ОПП диагностируется в 40–95% случаев в зависимости от применяемых диагностических критериев и серотипов хантавируса. В применении методов эфферентной терапии нуждаются около 5% пациентов, инфицированных вирусом Пуумала, Добрава–Куркино, Сеул и 20–40% – Добрава–Сочи, Хантаан или Амур соответственно, что, скорее всего, обусловлено различной вирулентностью штаммов [12]. В данном обзоре мы суммируем современные знания о патогенезе ХВН.

ПАТОГЕНЕЗ ХВН

Основным путем заражения человека ГЛПС является аэрогенный (воздушно-капельный и

воздушно-пылевой), а также контактный (через повреждённые кожные и слизистые покровы, при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды – сено, солома, хворост) и алиментарный (при употреблении продуктов, загрязнённых выделениями инфицированных грызунов) [13]. Передача заболевания от человека к человеку встречаются только при ХЛС на территории Аргентины и Чили [1]. Отмечаются единичные факты внутриутробной передачи хантавирусов от матери ребенку [5] а также во время переливания компонентов крови (тромбомассы) [3]. Независимо от пути проникновения, хантавирусы попадают в почки через кровь (гематогенный путь) в составе дендритных клеток (ДК), моноцитов и макрофагов, которые как «челноки» доставляют вирионы в ткани органов-мишеней, в том числе почек. Хантавирусы эволюционно выработали систему уклонения от иммунной защиты посредством блокирования синтеза интерферонов и экспрессии других цитокинов [15], ингибирования апоптоза в инфицированных клетках [18], моделирования процессов аутофагии в клетках-мишенях [19], заимствования регуляторных белков комплемента организма-хозяина [22], подавления презентации вирусных пептидов и прочих факторов противовирусного врожденного и адаптивного иммунитета.

После связывания вируса своими поверхностными шипиками – гликопротеинами (Gn и Gc) с рецепторами на клеточной мембране клеток-мишеней (эндотелиоциты и эпителиоциты, ДК, моноциты и макрофаги, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты) происходит интернализация, репликация вируса, высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, распространение

(диссеминация) в таргетные органы и индукция местного и системного иммунного ответа. В исследованиях *in vitro* в качестве возможных рецепторов, находящихся на поверхности клеток-мишеней, установлены интегрины ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$), DAF / CD55 и gC1qR (трансмембранные регуляторные белки системы комплемента), которые опосредуют прикрепление (адгезию) и проникновение хантавирусов. Недавно были идентифицированы рецепторы Protocadherin-1, находящиеся на эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, с помощью которых хантавирусы Нового Света *in vitro* и *in vivo* прикрепляются и проникают в клетки-мишени [21]. Репликация в сосудистой эндотелии не имеет прямого цитолитического эффекта [22]. Таргетными органами для хантавирусов являются легкие, почки, пищеварительный тракт, сердце, центральная нервная система, гипофиз и др., однако, почему при ГЛПС преимущественно поражаются почки, а при ХЛС – легкие, остается неясным. Органную специфичность реализации патологического процесса при ХВИ определяет различное анатомическое строение сосудов. Так, эндотелиоциты соматического (закрытого) типа связаны плотными щелевыми контактами, их базальная мембрана непрерывна. Они преимущественно локализованы в микроциркуляторном русле экзокринных желез, центральной нервной системы, сердца, легких, тимуса, селезенки, кожи и некоторых других органах. Такой же тип эндотелия представлен и во всех магистральных сосудах. Эндотелий фенестрированного (перфорированного, пористого, висцерального) типа характеризуется наличием сквозных диафрагмированных пор (около 80 нм), микропиноцитозных везикул, непрерывной базальной мембраной, выстилает капилляры клубочков почечного тельца (нефронов), эндокринных желез, слизистой оболочки пищеварительного тракта, сосудистых сплетений мозга. Кроме морфологического различия, эндотелиальные клетки различных органов существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, набору ферментов, трансмиттеров и т.д. Установлено, что пациенты с ГЛПС и ХЛС имеют разный профиль продуцируемых цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, активированных иммунокомпетентных клеток, факторов коагуляции [23] и проницаемости [29]. Однако, несмотря на значительный прогресс в понимании биологии хантавирусов, механизмы, посредством которых эти вирусы проникают в клетки и вызывают инфекцию, остаются недостаточно изученными [28].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХВИ

Считается, что фундаментальную роль в патогенезе ХВИ играют системное повреждение и дисфункция эндотелия мелких сосудов (эндотелиопатия) с развитием повышенной сосудистой проницаемости и синдрома капиллярной утечки (Capillary leak syndrome) [31]. Патофизиология поражения почек включает в себя факторы, обусловленные прямым действием вируса через изменение функциональной активности клеток-мишеней, и косвенные факторы, опосредованные иммунным ответом биологического хозяина на вирусные белки в виде действия цитокинов («цитокиновый шторм»), хемокинов и молекул адгезии, вызывающих повреждение (некроз, апоптоз клеток, деградация матрикса) таргетных органов [37]. Тяжесть ренальной дисфункции при ХВИ зависит от степени вирусной нагрузки [1], генетических факторов (полиморфизм генов) [35] и характера иммунного ответа организма биологического хозяина [36].

Почки являются специфической мишенью для хантавирусов [49], так как интегриновые рецепторы ($\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$) высоко экспрессируются не только в эндотелиальных клетках мелких сосудов, но и в эпителиальных клетках и подоцитах [70].

Отличительной особенностью поражения почек при ХВИ является нефропатия различной степени – от изолированного мочевого синдрома до тяжелой острой почечной недостаточности и спонтанных разрывов почек. Результаты исследования нефробиоптатов у пациентов с ГЛПС демонстрируют, что наиболее значительные морфологические изменения затрагивают сосуды мозгового слоя, канальцы и интерстиций при весьма умеренных изменениях в клубочках почек. При микроскопии присутствуют инфильтраты из иммунокомпетентных клеток, очаги кровоизлияний в интерстиции, тромбы в просвете интерстициальных капилляров. Это позволило считать, что основными проявлениями патологии почек при ГЛПС является деструктивный панваскулит и острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) [37]. Однако данная концепция не объясняет патогенетические механизмы развития массивной протеинурии ($>3,5$ г/сут) нефротического диапазона у 25–30% госпитализированных пациентов с ГЛПС и изолированного мочевого синдрома без ОПП.

В настоящее время вводится понятие «острого повреждения подоцитов» (acute podocyte injury, API) [42, 43], возникающего в дебюте ХВИ, кото-

рое часто приводит к массивной клубочковой протеинурии и микрогематурии. Изменения мочевого осадка быстро разрешаются, в среднем около 2 нед, что считается характерным клиническим признаком для ХВИ [45]. Протеинурия при ГЛПС является неселективной вследствие повреждения как клубочков, так и канальцев почек, о чем свидетельствует сопутствующая потеря с мочой низкомолекулярных белков, таких как бета2-микроглобулин и альфа1-микроглобулин. С тяжестью ОПП ассоциирована только массивная протеинурия [40]. Почечная гематурия возникает вследствие двух основных механизмов: прохождения эритроцитов через клубочковый фильтр; тогда эритроциты, как правило, деформируются и обнаруживаются в моче в виде акантацитов; или эритроциты попадают в мочу через поврежденные перитубулярные сосуды. Гематурия также может быть обусловлена выраженной тромбоцитопенией. Выполненное в Финляндии исследование продемонстрировало связь уровня эритроцитурии с тяжестью ОПП при Пуумала-инфекции, при этом, гематурия не ассоциировалась с содержанием тромбоцитов в крови и маркерами воспаления (лейкоцитоз и СРБ), коагуляции и фибринолиза (уровни фибриногена, протромбиновых фрагментов и D-димера в крови). Авторы не исключают возникновение гематурии с развитием кровоизлияний в медулярном веществе почек, т.е. её тубулярный генез [42]. В пользу данного предположения свидетельствует корреляция степени гематурии с наличием полиурии [43] и глюкозурии [44]. Глюкозурия возникает из-за уменьшения экспрессии рецепторов SGLT-2, SGLT-3 (sodium-glucose linked transporter), GLUT-2 (Glucose transporter) и нарушения реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах [44]. Таким образом, альбуминурия, гематурия и (при наличии) глюкозурия у пациентов с ГЛПС предсказывают степень тяжести ОПП. Исследований по определению содержания акантацитов в моче у пациентов с ГЛПС не проводилось, поэтому можно предположить одновременное наличие как канальцевой, так и клубочковой гематурии.

У 80% пациентов с ГЛПС нет признаков преренального (гипотония, синдром системного воспалительного ответа, системный геморрагический синдром и др.) и постренального (обструкция мочевыводящих путей) ОПП. У них ОПП развивается, преимущественно, по ренальному патогенетическому варианту [7]. Гломерулярное ОПП может быть обусловлено гломерулопатией, гломерулонефритом или тромботической микроангиопатией (ТМА). В патогенезе ОТИН выде-

ляют основные звенья: интратенальная вазоконстрикция; блокада микроциркуляции за счет отека интерстиция; развитие тромботической микроангиопатии; прямая тубулотоксичность; острое воспаление интерстиция [45].

ПРЯМЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ХВН

Процесс репликации хантавирусов в эндотелии мелких сосудов, подоцитах, эпителии проксимальных канальцев почек приводит к повреждению субклеточных структур без цитолиза этих клеток, но с нарушением функции. E. Krautkrämer et al. в экспериментах на клеточной культуре человеческой линии подоцитов и исследовании нефробиоптатов пациентов с Пуумала-ГЛПС, установила, что хантавирусный антиген в клетках клубочков и канальцев почек, а также в подоцитах нарушает структуру и целостность контактов между клетками [46] посредством перераспределения и уменьшения концентрации белка плотных контактов (Zonula occludens, ZO-1). Разрушение плотных контактов и снижение белка ZO-1 увеличивает проницаемость подоцита. Установлено, что снижение клубочкового ZO-1 коррелирует с тяжестью заболевания, индуцированного клубочковой дисфункцией [46]. C. Boehlke et al. описывают случай у пациента с ГЛПС, сопровождающийся массивной протеинурией, у которого при электронной микроскопии нефробиоптата установлен феномен «сглаженности ножковых отростков подоцита». Пространство между соседними ножковыми отростками подоцитов заполнено гломерулярной щелевой диафрагмой. Интегрин $\alpha\beta_3$, экспрессируемый на подоцитах, был предложен в качестве suPAR (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor)-связывающей молекулы, регулирующей гломерулярный фильтрационный барьер [47]. Однако механизм дисфункции подоцитов, опосредованный взаимодействием suPAR- $\alpha\beta_3$, до сих пор не раскрыт. Предполагается, что suPAR может активировать β_3 -интегрин в подоцитах почек, что приводит к их дисфункции. При инфекции PUUV уровни suPAR в плазме увеличиваются в острой фазе и ассоциируются с тяжелым течением заболевания, включая тяжесть ОПП [48]. В недавнем французском исследовании при ультраструктурном исследовании нефробиоптатов пациентов с ГЛПС у двух третей обнаружен феномен «сглаженности ножковых отростков подоцита», при этом световая микроскопия и иммуногистохимическое исследование со стороны клубочков выраженных патологических изменений не выявляли [49].

S. Hägele et al. продемонстрировали, что хантавирусы нарушают клеточную функцию почечных клеток человека за счет изменения подвижности (миграции), что может привести к протеинурии. Перестройка цитоскелета менее выражена у PUUV-инфицированных клеточных культурах, чем у HTNV-инфицированных подоцитов [50]. Е.Е. Gorbunova et al. установили, что N-белок хантавирусов Нового Света участвует в модуляции функций врожденной иммунной системы а также способствует повышенной проницаемости эндотелиальных клеток микрососудистого русла [51].

КОСВЕННЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ХВИ

В патогенезе ХВИ основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов – «цитокиновый шторм» [39]. Тяжелые формы ГЛПС с признаками цитокинового шторма сходны с течением гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (гемофагоцитарного синдрома, ГФС) [43]. При тяжелом течении ХВИ развивается вариант вирус-индуцированного ГФС, ключевые звенья патогенеза которого включают нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, избыточную активацию цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с массивным высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактивный протеин 1) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин). Поражение почек при ГФС клинически проявляется нефротическим синдромом в сочетании с ОПП [62]. На культуре клеток было показано, что подоциты имеют рецепторы к основным провоспалительным цитокинам и при активации могут продуцировать ИЛ-6, являясь, таким образом, не только объектом повреждения, но и активным участником воспаления в клубочках почек [59]. Распознавание хантавирусов клетками врожденного иммунитета осуществляется с помощью образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors – PRR). Распознавая вирус, PRR через определенные сигнальные пути активируют клетки адаптивного иммунитета. Это приводит к инициации воспалительной реакции и тромбообразования, направленных на ограничение распространения вируса и его элиминацию из организма [1, 3], называемого в последнее время «иммунотромбозом». Е. Pal et al. показали, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) действует в непосредственной близости (в преде-

лах 0,5 мм) от его высвобождения, поэтому измерение локальной секреции VEGF в моче может быть полезным биомаркером для выявления тех пациентов, которые будут прогрессировать до тяжелого заболевания, но это требует дальнейшего изучения [26]. Исследование В.Г. Шакировой и соавт. продемонстрировало связь между высоким уровнем триглицеридов, степенью тяжести заболевания, количеством тромбоцитов и уровнем VEGF в сыворотке крови больных ГЛПС [62].

Негативная (повреждающая) роль антител при вирусной инфекции обусловлена их участием в иммунозависимом повреждении клеток и тканей, образовании иммунных комплексов, избыточной активации системы комплемента, сохранении инфекционности опсонированных вирионов в фагоцитах, длительным их выживанием. В случае, когда вирусы переходят из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам, не контактируя с циркулирующими антителами, главную роль в формировании иммунитета играют клеточные механизмы, связанные, прежде всего, с действием специфических цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), Т-эффекторов и макрофагов [63]. Интенсивный распад собственных инфицированных клеток под влиянием иммунных факторов (АТ, ЦТЛ, макрофагов) приводит к тому, что начинают экспонироваться собственные, не распознаваемые своей иммунной системой антигены, что может привести к развитию аутоиммунных заболеваний. Не совсем понятно, вызывает ли ХВИ тяжелый иммунный ответ или сильный иммунный ответ сам по себе вызывает тяжелую инфекцию [29]. Jussi Matias Herpöjoki и его коллеги (Финляндия) показали, что ХВИ вызывает увеличение количества свободных сывороточных легких цепей (cL-Ig) каппа (κ) или лямбда (λ) типа за счет активации В-клеток, возможно, из-за активной репликации в них хантавирусов, которая приводит к перепроизводству cL-Ig и увеличению их экскреции с мочой. Авторы предполагают, что ОПП при ГЛПС может быть частично вызвано воздействием высоких титров cL-Ig [71]. P.S. Mantula и соавт. изучили содержание адипоцитокинов (адипонектин, лептин и резистин) в крови у пациентов с Пуумала-ГЛПС и выявили независимую связь уровня резистина со степенью азотемии, альбуминурии и гематурии, при этом уровни адипонектина и лептина такой связи не имели. Однако низкий уровень адипонектина в плазме имел отрицательную корреляцию с маркерами воспаления СРБ и ИЛ-6. Недостаток выработки адипонектина имеет важное значение в развитии ряда органных по-

ражений при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете. Подоциты рассматривают в качестве «мишени» этого гормона, так как они экспрессируют два вида рецепторов адипонектина – AR1 и AR2.

ХВИ способны вызвать нарушения гемостаза, которые приводят к тромбогеморрагическим осложнениям, таким как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), гемолитико-уремический синдром (ГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) или даже васкулит.

Механизм гиперкоагуляции у пациентов с ХВИ, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов. Серия шведских популяционных исследований продемонстрировала повышенный риск возникновения как венозных (тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболия легочной артерии) [72], так и артериальных тромбозов (острый инфаркт миокарда и инсульт) [73] в ближайший период времени (1–3 нед) после перенесенной ГЛПС. Тромбоцитопения и измененная коагуляция являются ключевыми элементами в патофизиологии хантавирусных заболеваний. Механизм тромбоцитопении обусловлен повышенным разрушением тромбоцитов вследствие проникновения и репликации хантавирусов в тромбоцитах и развития коагулопатии потребления, при этом тромбопоэз в костном мозге сохранен и даже несколько усилен. В некоторых сообщениях тяжесть тромбоцитопении была связана с тяжестью ОПП при инфекции Puumala [85] или вируса Хантаан, хотя эта связь не была обнаружена в других исследованиях [77], в которых уровень тромбоцитопении коррелировал со степенью протеинурии, содержанием СРБ и лейкоцитозом, но не с величиной сывороточного креатинина. Было установлено, что тяжесть тромбоцитопении связана с биомаркерами, отражающими степень воспаления, такими как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF- α) [9]. Вопрос о том, является ли тромбоцитопения вирусной стратегией для уклонения от иммунных ответов или она имеет защитные функции для хозяина, остается не совсем ясным. O.Laine et al. установили, что повреждение эндотелия при ХВИ приводит к дефициту фермента ADAMTS-13, способствуя повышенному тромбообразованию в клубочках почек. У части пациентов с ГЛПС имеется сочетание признаков ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА) с характерной триадой симптомов: анемией, тромбоцитопенией, ОПП [79]. Острая ТМА при

ХВИ не похожа на тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), так как тромбоцитопения при ТТП редко бывает менее 30 тыс./мкл, а уровень сывороточного креатинина более 200 мкмоль/л возникает часто, поэтому патофизиология ТМА при ГЛПС больше похожа на аГУС, хотя дефицит ADAMTS-13 отмечается, но уровень фермента более 10% не поднимается. Возможно, у части пациентов с тяжелой ХВИ поражение почек обусловлено комплемент-опосредованной ТМА за счет дисрегуляции альтернативного пути комплемента. Клинически ДВС и ТМА проявляются синдромом гломерулярного ОПП. В отличие от ТМА тромбы при ДВС содержат фибрин, а при ТМА тромбы – тромбоцитарные и гиалиновые. При гистологическом исследовании отличить ТМА от ДВС можно только при иммуногистохимическом исследовании с окраской препаратов на VWF и CD-61 (тромбоцитарный гликопротеин 111a), выявление которых в тромбах характерно только для ТМА. При ДВС в тромбах будет фиксироваться только фибрин. При электронной микроскопии для ТМА характерны субэндотелиальные отложения, состоящие из плазменных белков, но, к сожалению, данных исследований у пациентов с ГЛПС не проводилось. Эпитопы хантавирусов (Gn; Gc) связываются с регуляторным белком DAF/CD55, который ингибирует конвертазы классического и альтернативного путей активации комплемента, тем самым блокирует формирование мембраноатакующего комплекса (МАК). Использование хантавирусами для проникновения в клетки-мишени gC1qR-рецептора, который также является регуляторным белком системы комплемента, может быть одним из механизмов активации классического пути. Белки плазмы, которые связываются с gC1qR, являются в основном белками свертывания крови и включают высокомолекулярный кининоген, фактор XII (фактор Хагемана), фибриноген, тромбин и мультимерный витронектин. gC1qR играет важную роль в модулировании не только образования фибрина, особенно на локальных участках иммунного повреждения или воспаления, но и в генерации брадикинина [80]. Таким образом, система комплемента активируется при ХВИ как классическим, так и альтернативным путем, и существует связь между активацией комплемента и степенью тяжести заболевания [22]. Снижение сывороточной концентрации C3-компонента комплемента на ранних стадиях ГЛПС коррелирует с длительными геморрагическими проявлениями и ДВС.

На сегодняшний день самым спорным остается вопрос о возможности возникновения острого

хантавирусного гломерулонефрита. Одни авторы признают существование острого гломерулонефрита, вызванного хантавирусами [41], другие – категорически отрицают иммунокомплексный и аутоиммунный характер поражения почечной ткани в острой стадии ХВИ [34, 69]. В пользу последней версии свидетельствует отсутствие положительного эффекта от применения иммуносупрессивной терапии при ХВН, а также случаи выявления ложноположительных антител IgM против домана NC1 α 3-цепи коллагена типа IV при ХВИ без развития анти-ГБМ-гломерулонефрита [87].

Таким образом, при ХВН поражаются все компартменты почки – сосуды, клубочки, канальцы и интерстициальная ткань, что клинически проявляется мочевым и/или ОПП синдромами. Наиболее характерным гистоморфологическим паттерном заболевания является: очаговые кровоизлияния в мозговом веществе почек, острый канальцевый некроз, васкулит перитубулярных капилляров и феномен «сглаженности ножковых отростков подоцитов», выявляемый только при ультраструктурном исследовании нефробиоптатов. Диагноз ХВН устанавливается серологически при обнаружении специфических к хантавирусам IgM и IgG в сыворотке крови или хантавирусных антигенов в нефробиоптатах от пациентов с ХВИ. Нефробиопсия выполняется только в случаях ОПП неясной этиологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;21S:e6–16. doi:10.1111/1469-0691.12291
2. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis* 2019;25(12):2325–2328. doi: 10.3201/eid2512.181649
3. Chandy S, Mathai D. Globally emerging hantaviruses: An overview. *Indian J Med Microbiol* 2017;35:165–175
4. Clement J, Chang JS, Chen HC, Maes P. Hantaviral Infections. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Turner N, Lameire N, Goldsmith D, Winearls C, Himmelfarb J, et al. (4th Edn) Oxford University Press, Oxford, UK. 2015;1577–1580
5. Krüger D, Hofmann J, Krautkrämer E et al. Bedrohung durch zoonotische Viren: Neues zur Hantavirus-Erkrankung. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014;139(31/32):1576–1578. doi: 10.1055/s-0034-1370207
6. Swanink C, Reimerink J, Gisolf J et al. Autochthonous Human Case of Seoul Virus Infection, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2018;24(12):2158–2163. doi: 10.3201/eid2412.180229
7. Mustonen J, Outinen T, Laine O et al. Kidney disease in Puumala hantavirus infection. *Infectious Diseases* 2017;49:5:321–332. doi: 10.1080/23744235.2016.1274421
8. Krautkrämer E & Zeier M. Old World hantaviruses: Aspects of pathogenesis and clinical course of acute renal failure. *Virus Research* 2014;187:59–64. doi: 10.1016/j.virusres.2013.12.043
9. Latus J, Schwab M, Tacconelli E et al. Acute kidney injury and tools for risk-stratification in 456 patients with hantavirus-induced nephropathia epidemica. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:245
10. Meier M, Kramer J, Jabs W et al. Proteinuria and the Clinical Course of Dobrava-Belgrade Hantavirus Infection. *Nephron Extra* 2018;8:1–10. doi: 10.1159/000486322
11. Pal E, Korva M, Resman Rus K et al. Sequential assessment of clinical and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *PLoS ONE* 2018;13(5):e0197661. doi: 10.1371/journal.pone.0197661
12. Yang L. Acute Kidney Injury in Asia. *Kidney Dis (Basel)* 2016; 2(3):95–102. doi: 10.1159/000441887
13. Witkowski PT, Perley CC, Brocato RL et al. Gastrointestinal Tract As Entry Route for Hantavirus Infection. *Front Microbiol* 2017;8:1721
14. Zou L, Chen MJ, Sun L. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China. *International Journal of Infectious Diseases* 2016;43:95–100. doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.003
15. Li N, Luo F, Chen Q et al. IFN- λ s inhibit Hantaan virus infection through the JAK-STAT pathway and expression of Mx2 protein. *Genes Immun* 2019;20(3):234–244. doi: 10.1038/s41435-018-0028-x
16. Solà-Riera C, García M, Ljunggren H-G, Klingström J. Hantavirus inhibits apoptosis by preventing mitochondrial membrane potential loss through up-regulation of the pro-survival factor BCL-2. *PLoS Pathog* 2020;16(2):e1008297. doi: 10.1371/journal.ppat.1008297
17. Solà-Riera C, Gupta S, Ljunggren H-G, Klingström J. Orthohantaviruses belonging to three phylogroups all inhibit apoptosis in infected target cells. *Scientific Reports* 2019;9(1):834. doi: 10.1038/s41598-018-37446-1
18. Solà-Riera C, Gupta S, Maleki KT et al. Hantavirus Inhibits TRAIL-Mediated Killing of Infected Cells by Downregulating Death Receptor 5. *Cell Reports* 2019;28(8):2124–2139. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.066
19. Wang K, Ma H, Liu H et al. The Glycoprotein and Nucleocapsid Protein of Hantaviruses Manipulate Autophagy Flux to Restrain Host Innate Immune Responses. *Cell Reports* 2019;27(7):2075–2091.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.061
20. Martynova EV, Maksudova AN, Shakirova VG et al. Urinary Clusterin Is Upregulated in Nephropathia Epidemica. *Disease Markers* 2018; <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/8658507>. doi: 10.1155/2018/8658507 (дата обращения 12.11.2020 г.)
21. Jangra RK, Herbert AS, Li R et al. Protocadherin-1 is essential for cell entry by New World hantaviruses. *Nature* 2018;563:559–563. doi: 10.1038/s41586-018-0702-1
22. Малкин ГА, Дзагурова ТК, Морозов ИА, Ткаченко ЕА. Морфологическая характеристика хантавирусов в культуре клеток VERO E6. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2-1 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17381> (дата обращения 26.11.2020 г.)
23. Malkin GA, Dzagurova TK, Morozov IA, Tkachenko EA. Morphological characteristics of hantaviruses in VERO E6 cell culture. *Modern problems of science and education* 2015;2-1 (In Russ.)
24. Strandin T, Hepojoki J, Laine O et al. Interferons Induce STAT1-Dependent Expression of Tissue Plasminogen Activator, a Pathogenicity Factor in Puumala Hantavirus Disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2016;213(10):1632–1641. doi: 10.1093/infdis/jiv764
25. Bellomo C, Korva M, Papa A et al. Differential Regulation of PAI-1 in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome and Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(2):ofy021. Published 2018 Jan 17. doi: 10.1093/ofid/ofy021
26. Khaiboullina SF, Levis S, Morzunov SP et al. Serum Cytokine Profiles Differentiating Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Front. Immunol* 2017;8:567. doi: 10.3389/fimmu.2017.00567
27. Pal E, Korva M, Resman Rus K et al. Relationship between circulating vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Emerging microbes & infections* 2018;7(1):89. doi:10.1038/s41426-018-0090-5

27. Perdomo-Celis F, Salvato MS, Medina-Moreno S, Zapata JC. T-Cell Response to Viral Hemorrhagic Fevers. *Vaccines* 2019;7(1):11. doi: 10.3390/vaccines7010011
28. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelter LM et al. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Adv Virus Res* 2019;104:185–224. doi:10.1016/bs.aivir.2019.07.002
29. Kallel H, Matheus S, Mayence C. et al. Capillary leak-syndrome triggered by Maripa virus in French Guiana: case report and implication for pathogenesis. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):260. doi: 10.1186/s12879-019-3887-5
30. Krautkrämer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int* 2013;83(1):23–27. doi: 10.1038/ki.2012.360
31. Hepojoki J, Vaheiri A, Strandin T. The fundamental role of endothelial cells in hantavirus pathogenesis. *Front Microbiol* 2014;5:727. doi: 10.3389/fmicb.2014.00727
32. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:1. doi: 10.3389/fcimb.2016.00001
33. Mackow ER, Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN. Endothelial cell dysfunction in viral hemorrhage and edema. *Front Microbiol* 2015;5:733. doi: 10.3389/fmicb.2014.00733
34. Павлов ВН, Фазлыева РМ, Мирсаева ГХ. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения. М., 2019; 20–32
- Pavlov VN, Fazlyeva RM, Mirsaeva GH. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Topical issues of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment*. Moscow, 2019; 20–32 (In Russ.)
35. Тюгаева ЕА, Корчагин ВИ, Миронов КО, Платонов АЕ. Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2019;18(2):113–122. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122
- Tyugaeva EA, Korchagin VI, Mironov KO, Platonov AE. Genetic factors that determine the individual characteristics of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis* 2019;18(2):113–122 (In Russ.)
36. Korva, M, Resman Rus K, Pavletić M et al. Characterization of Biomarker Levels in Crimean–Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome. *Viruses* 2019;11(8):686. doi: 11. 686. 10.3390/v11080686
37. Евсеев АН. Клинико-морфологический анализ изменений в почках при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. Группа МДВ, М., 2017; 99
- Evseev AN. Clinical and morphological analysis of changes in the kidneys in hemorrhagic fever with renal syndrome. Materials of the V Congress of the Russian Society of Pathologists. Group MDV, M., 2017; 99 (In Russ.)
38. Chand S, Thapa S, Kon S et al. Hantavirus Infection with Renal Failure and Proteinuria, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2019;26(2):383–385. doi: 10.3201/eid2602.191349
39. Clement J, Ahlm C, Avšič-Županc T et al. Meeting report: Eleventh international conference on hantaviruses. *Antiviral Research* 2020;176:104733. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104733
40. Mantula PS, Outinen TK, Clement JP et al. Glomerular Proteinuria Predicts the Severity of Acute Kidney Injury in Puumala Hantavirus-Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Nephron* 2017;136:193–201. doi: 10.1159/000459634
41. Салухов ВВ, Кан ЕА, Коваленко АН и др. Нефротические маски геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Лечение и профилактика* 2017;7(4(24)):65–69
- Salukhov VV, Kan EA, Kovalenko AN. et al. Nephrotic masks of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Treatment and prevention* 2017;7(4(24)):65–69 (In Russ.)
42. Outinen T, Mantula P, Laine O et al. Haematuria is a marker for the severity of acute kidney injury but does not associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus infection. *Infectious Diseases* 2017;49(11–12):840–846. doi: 10.1080/23744235.2017.1358461
43. Latus J, Kitterer D, Dippon J et al. Polyuria in Hantavirus Infection Reflects Disease Severity and Is Associated with Prolonged Hospital Stay: A Systematic Analysis of 335 Patients from Southern Germany. *Nephron Exp Nephrol* 2014;128:111–115. doi: 10.1159/000368934
44. Tietäväinen J, Mantula P, Outinen T et al. Glucosuria predicts the severity of Puumala hantavirus infection. *Kidney Int. Rep* 2019;4(9):1296–1303. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.770
45. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016;20(1):79–104
- Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS. et al. National recommendations. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(1): 79–104 (In Russ.)
46. Krautkrämer E, Grouls S, Stein N et al. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembly of cell-to-cell contacts. *J Virol* 2011;85(19):9811–9823. doi: 10.1128/JVI.00568-11
47. Kronbichler A, Saleem MA, Meijers B, Shin JI. Soluble Urokinase Receptors in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review on the Scientific Point of View. *J Immunol Res* 2016;2016:2068691. doi: 10.1155/2016/2068691
48. Outinen TK, Makela S, Huttunen R et al. Urine soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels correlate with proteinuria in puumala hantavirus infection. *J Intern Med* 2014;276(4):387–395. doi: 10.1111/joim.12257
49. Gnemmi V, Verine J, Vigneaud L et al. Microvascular inflammation and acute tubular necrosis are major histologic features of hantavirus nephropathy. *Hum Pathol* 2015;46(6):827–835. doi: 10.1016/j.humpath.2015.02.002
50. Hägele S, Müller A, Nussbag C et al. Motility of human renal cells is disturbed by infection with pathogenic hantaviruses. *BMC Infect Dis* 2018;645. doi: 10.1186/s12879-018-3583-x
51. Gorbunova EE, Simons MJ, Gavrilovskaya IN, Mackow ER. The Andes Virus Nucleocapsid Protein Directs Basal Endothelial Cell Permeability by Activating RhoA. *mBio* 2016;7(5):e01747–16. doi:10.1128/mBio.01747-16
52. Guo J, Guo X, Wang Y. et al. Cytokine response to Hantaan virus infection in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Med Virol* 2017;89:1139–1145. doi: 10.1002/jmv.24752
53. Klingström J, Smed Sörensen A, Maleki KT et al. Innate and adaptive immune responses against human Puumala virus infection: Immunopathogenesis and suggestions for novel treatment strategies for severe hantavirus associated syndromes. *J Intern Med* 2019;285:510–523. doi: 10.1111/joim.12876
54. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13937. doi: 10.4414/smww.2014.13937
55. Clement J, Colson P, Saegeman V et al. 'Bedside assessment' of acute hantavirus infections and their possible classification into the spectrum of haemophagocytic syndromes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(7):1101–1106. doi: 10.1007/s10096-016-2638-4
56. Yang X, Wang C, Wu L et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in West China: a case report. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):492. doi: 10.1186/s12879-019-4122-0
57. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):851–859. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.012
58. Lerolle N, Laanani M, Rivière S et al. Diversity and combinations of infectious agents in 38 adults with an infection-triggered reactive haemophagocytic syndrome: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:268.e1–268.e8. doi: 10.1016/j.cmi.2015.11.018
59. He FF, Bao D, Su H et al. IL-6 increases podocyte motility via MLC-mediated focal adhesion impairment and cytoskeleton disassembly. *J Cell Physiol* 2018;233:7173–7181. doi: 10.1002/jcp.26546

60. Мурзабаева РТ, Валишин ДА, Кутлугужина ФГ. Взаимосвязи между системой гемостаза и провоспалительными цитокинами при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Клиническая медицина* 2016;2(14):12–16
Murzabaeva RT, Valishin DA, Kutluguzhina FG. The relationship between the hemostatic system and proinflammatory cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Clinical medicine* 2016;2(14):12–16 (In Russ.)
61. Panghal A, Flora SJS. Chapter 4 – Viral agents including threat from emerging viral infections. In: ed. Flora S.J.S., Pachauri V. *Handbook on Biological Warfare Preparedness*. Academic Press, 2020; 65–81
62. Шакирова ВГ, Мартынова ЕВ, Хайбуллина СФ и др. Показатели липидного профиля и уровня фактора роста эндотелия сосудов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая медицина* 2019;17(8):103–108. doi: 10.32000/2072-1757-2019-8-103-108
Shakirova VG, Martynova EV, Khaibullina SF et al. Indicators of lipid profile and vascular endothelial growth factor level in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical medicine* 2019;17(8):103–108 (In Russ.)
63. Салухов ВВ, Коваленко АН, Рудаков ЮВ и др. Случай геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациента с ВИЧ-инфекцией. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии Приложение 2*. 2018;64(4):62–64
Salukhov VV, Kovalenko AN, Rudakov YuV et al. A case of hemorrhagic fever with renal syndrome in a patient with HIV infection. *Messenger of the Russian Military Medical Academy Application* 2. 2018;64(4):62–64 (In Russ.)
64. Ivanov M, Balmasova I, Zhestkov A, Rogozina L. The Role of Innate and Adaptive Immune Response Lymphocytes in Pathogenesis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Acta Scientific Medical Sciences* 2019;3(8):120–125. doi: 10.31080/ASMS.2019.03.0357
65. Ivanov FM, Balmasova IP, Sepiashvili RI. Immune status in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2018;20(2):84–86
66. Wang M, Wang J, Kang Z et al. Kinetics and Immune-dominance of Virus-Specific T Cell Responses During Hantaan Virus Infection. *Viral Immunol* 2015;28:265–271. doi: 10.1089/vim.2014.0135
67. Shimizu K, Koma T, Yoshimatsu K et al. Appearance of renal hemorrhage in adult mice after inoculation of patient-derived hantavirus. *Viral J* 2017;14(1):13. doi: 10.1186/s12985-017-0686-8
68. Li X, Du N, Xu G et al. Expression of CD206 and CD163 on intermediate CD14++CD16+ monocytes are increased in hemorrhagic fever with renal syndrome and are correlated with disease severity. *Virus Res* 2018;253:92–102. doi: 10.1016/j.virusres.2018.05.021
69. Moreno-Altamirano MMB, Kolstoe SE, Sánchez-García FJ. Virus Control of Cell Metabolism for Replication and Evasion of Host Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:95. doi: 10.3389/fcimb.2019.00095
70. Perley CC, Brocato RL, Kwilas SA et al. Three asymptomatic animal infection models of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaviruses. *PLoS ONE* 2019;14(5):e0216700. doi: 10.1371/journal.pone.0216700
71. Hepojoki S, Kareinen L, Strandin T et al. Urine and Free Immunoglobulin Light Chains as Analytes for Serodiagnosis of Hantavirus Infection. *Viruses* 2019;11:809. doi: 10.3390/v11090809
72. Connolly-Andersen A-M, Whitaker H, Klingström J, Ahlm C. Risk of Venous Thromboembolism Following Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome: A Self-controlled Case Series Study. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(2):268–273. doi: 10.1093/cid/cix777
73. Connolly-Andersen AM, Hammargren E, Whitaker H et al. Increased risk of acute myocardial infarction and stroke during hemorrhagic fever with renal syndrome: a self-controlled case series study. *Circulation* 2014;129(12):1295–1302. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001870
74. Мухетдинова ГА, Фазлыева РМ, Валишин ДА и др. Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Журнал инфектологии* 2018;10(4):48–52. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-48-52
Mukhetdinova GA, Fazlyeva RM, Valishin DA et al. Thrombocytopenia and endothelial dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of Infectology* 2018;10(4):48–52 (In Russ.)
75. Connolly-Andersen AM, Sundberg E, Ahlm C et al. Increased Thrombopoiesis and Platelet Activation in Hantavirus-Infected Patients. *J Infect Dis* 2015;212(7):1061–1069. doi: 10.1093/infdis/jiv161
76. Laine O, Joutsu-Korhonen L, Lassila R et al. Elevated thrombopoietin and platelet indices confirm active thrombopoiesis but fail to predict clinical severity of puumala hantavirus infection. *Medicine* 2016;95(52):e5689. doi: 10.1097/MD.0000000000005689
77. Outinen TK, Laine OK, Mäkelä S et al. Thrombocytopenia associates with the severity of inflammation and variables reflecting capillary leakage in Puumala Hantavirus infection, an analysis of 546 Finnish patients. *Infectious Diseases* 2016; 48(9):682–687. doi: 10.1080/23744235.2016.1192719
78. Рудаков ЮВ, Шелухин ВА, Шишкин МК и др. Клинико-эпидемиологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Северо-Западном регионе России. *ВМЖ* 2017;338(4):37–43
Rudakov YuV, Shelukhin VA, Shishkin MK. et al. Clinical and epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in the North-West region of Russia. *VMJ* 2017;338(4):37–43 (In Russ.)
79. Clement J, Lee APK, Verpoorten GA et al. Acute hantavirus infection presenting as haemolytic-uraemic syndrome (HUS): the importance of early clinical diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(1):135–140. doi: 10.1007/s10096-017-3113-6
80. Ghebrehewet B, Geisbrecht B, Xu X et al. The C1q Receptors: Focus on gC1qR/p33 (C1qBP, p32, HBP-1)1. *Seminars in Immunology* 2019;45:101338. doi: 10.1016/j.smim.2019.101338
81. Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: New knowledge and unanswered questions. *Antiviral Research* 2013;100(3):589–604. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.001
82. Malaga-Diequez L. Infection-Associated Glomerulonephritis. In: Trachtman H, Herlitz L, Lerma E, Hogan J. (eds) *Glomerulonephritis*. Springer, Cham. 2019;437–450. doi: 10.1007/978-3-319-49379-4_25
83. Miettinen M, Mäkelä S, Haapala M et al. Glomerulonephritis emerging shortly after Puumala hantavirus infection: a report on 7 patients. *Clin Nephrol* 2011;75(6):550–556. doi: 10.5414/cn106483
84. Prasad N, Novak JE, Patel MR. Kidney Diseases Associated With Parvovirus B19, Hanta, Ebola, and Dengue Virus Infection: A Brief Review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26(3):207–219. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.006
85. Clement J, Kuypers D, Meijers B, Van Ranst M. Hantavirus Infections with Renal Involvement do not Result in Chronic Renal Disease or Endstage Renal Failure. *J Nephrol Ren Dis* 2017;1:1. doi: 10.4172/2576-3962.1000103
86. Krautkramer E, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection causing acute renal failure. *Kidney International* 2012; 83(1):23–27. doi: 10.1038/ki.2012.360
87. Zijlstra HW, Mulder A, Geeraedts F, Visser F. Falsely positive anti-glomerular basement membrane antibodies in a patient with hantavirus induced acute kidney injury – a case report. *BMC nephrology* 2018;19(1):286. doi: 10.1186/s12882-018-1082-3

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

Сведения об авторах:

Доц. Салухов Владимир Владимирович, д-р мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 1-я кафедра (терапии усовершенствования врачей), начальник кафедры. Тел.: 89313664210; E-mail: vlasaluk@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1851-0941

Доц. Коваленко Александр Николаевич, д-р мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра
инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии). Тел.: 89119268754; E-mail: ank561@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7553-0634

Доц. Рудаков Юрий Викторович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 1 кафедра
(терапии усовершенствования врачей). Тел.: 89522280496;
E-mail: rudakov_yura@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7914-6173

Доц. Шелухин Владимир Александрович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра
Нефрологии и эфферентной терапии. Тел.: 89117131725.
ORCID: 0000-0002-8191-5039

Доц. Нагибович Олег Александрович, д-р мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева,
д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Научно-исследовательский центр, начальник центра. Тел.:
89219327929; E-mail: olegnagibovich@mail.ru. ORCID: 0000-
0002-1520-0860

Кан Елена Альбертовна
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 1-я кафедра
(терапии усовершенствования врачей), начальник отделения.
Тел.: 89095793415; E-mail: hegay76@mail.ru. ORCID: 0000-
0002-8459-6758

About authors:

Associate Prof. Vladimir V. Salukhov MD, DMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 1 department
(therapy for advanced training of doctors), head of the department. Phone: 89313664210; E-mail: vlasaluk@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1851-0941

Associate Prof. Alexander N. Kovalenko MD, DMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Department
of Infectious Diseases (with a course of medical parasitology),
Associate Prof. Phone: 89119268754; E-mail: ank561@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-7553-0634

Associate Prof. Yury V. Rudakov MD, CMedSci
194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6. Military
Medical Academy named after S.M. Kirov, 1 department (therapy
for advanced training of doctors), Associate Prof. Phone:
89522280496; E-mail: rudakov_yura@mail.ru. ORCID: 0000-
0001-7914-6173

Associate Prof. Vladimir A. Shelukhin MD, CMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Department
of Nephrology and Efferent Therapy, Associate Prof. Phone:
89117131725. ORCID: 0000-0002-8191-5039

Associate Prof. Oleg A. Nagibovich MD, DMedSci
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Research
Center, head of the center. Phone: 89219327929; E-mail: olegnagibovich@mail.ru ORCID: 0000-0002-1520-0860

Kan Elena Albertovna MD
Affiliations: 194044, Russia, St.-Petersburg, Ac. Lebedev st., 6.
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 1 department
(therapy for advanced training of doctors), head of the department. Phone: 89095793415; E-mail: hegay76@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8459-6758

Поступила в редакцию: 26.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 26.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© О.Б. Кузьмин, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь, С.В. Сердюк, 2021
УДК 616.61 : 616.379-008.64]-08 : 547.455 + 664.162

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-33-41

О.Б. Кузьмин, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь, С.В. Сердюк*

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА: НОВЫЙ КЛАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ И НЕДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кафедра фармакологии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

Ингибиторы почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) являются новым классом противодиабетических средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения больных СД 2-го типа. По данным исследования CREDENCE, включение канаглифлозина в лекарственную терапию пациентов с СД 2-го типа не только обеспечивает адекватный контроль уровня глюкозы в крови, но и оказывает выраженный нефропротективный эффект, который проявляется в значительном снижении риска прогрессирования нарушения функции почек у лиц с С2, С3а и С3б стадиями ХБП. Выявление у ингибиторов SGLT2 нефропротективного действия, не зависящего от их антигипергликемического эффекта, предполагает возможность применения препаратов этого класса для медикаментозной терапии пациентов с ХБП недиабетической этиологии. В обзоре представлены данные клинических исследований, посвященных выяснению участия диуретического эффекта и связанного с ним снижения АД и венозного застоя в почках, улучшения гломерулярной гемодинамики и угнетения активности внутрипочечной РАС в механизме нефропротективного действия этих препаратов. В настоящее время проводятся крупномасштабные исследования DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY, результаты которых позволят получить сведения о клинической эффективности и безопасности применения дапаглифлозина и эмпаглифлозина у недиабетических больных с нарушением функции почек разной степени тяжести, включая лиц с С4 стадией ХБП. Первоначальные данные, полученные в исследовании DAPA-CKD, свидетельствуют о том, что дапаглифлозин при добавлении к нефропротективной терапии значительно улучшает почечные исходы не только у больных с СД 2-го типа, но и пациентов с ХБП недиабетического происхождения, включая лиц с гломерулонефритом, гипертонической нефропатией и другими поражениями почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия

O.B. Kuzmin, V.V. Belyanin, N.V. Buchneva, K.N. Landar, S.V. Serdyuk*

SODIUM AND GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS: A NEW CLASS OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETIC AND NON-DIABETIC NEPHROPATHY

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

Inhibitors of renal sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) are a new class of antidiabetic drugs that have recently been introduced into clinical practice for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. According to CREDENCE study, the inclusion of canagliflozin in drug therapy for patients with type 2 diabetes mellitus not only provides adequate control of blood glucose but also has a pronounced nephroprotective effect, which manifests in a significant reduction in the risk of progression of renal dysfunction in patients with stages 2, 3a and 3b CKD. The identification of nephroprotective effects in SGLT2 inhibitors, which is not related to their antihyperglycemic effect, suggests the possibility of using drugs of this class for drug therapy of patients with CKD of non-diabetic etiology. The review presents the data of clinical studies devoted to elucidating the participation of diuretic action and the associated decrease in blood pressure and venous stasis in the kidneys, improving glomerular hemodynamics and inhibiting the activity of intrarenal RAS in the mechanism of nephroprotective action of these drugs. Large-scale DAPA-CKD and EMPA-KIDNEY studies are currently underway, the results of which will provide information on the clinical efficacy and safety of dapagliflozin and empagliflozin in non-diabetic patients with the impaired renal function of varying severity, including those with stage 4 CKD. Initial data obtained in the DAPA-CKD trial indicated that dapagliflozin, when added to nephroprotective therapy, significantly improves renal outcomes not only in

Контактная информация:

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

Corresponding author:

*Kuzmin O.B. 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

patients with type 2 diabetes but also in patients with CKD of non-diabetic origin, including those with glomerulonephritis, hypertensive nephropathy, and other kidney damage.

Keywords: chronic kidney disease, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, diabetic nephropathy, nondiabetic nephropathy

Для цитирования: Кузьмин О.Б., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа: новый класс лекарственных средств для лечения диабетической и недиабетической нефропатии. *Нефрология* 2021;25(4):33-41. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-4-33-41

For citation: Kuzmin O.B., Belyanin V.V., Buchneva N.V., Landar K.N., Serdyuk S.V. Sodium and glucose cotransporter type 2 inhibitors: a new class of drugs for the treatment of diabetic and non-diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):33-41 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2021-25-4-33-41

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин являются препаратами нового класса антигипергликемических средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1]. Лекарственные препараты этого класса специфически подавляют активность белка-переносчика SGLT2, локализованного в апикальной мембране клеток начальной части проксимальных канальцев (ПК) почек, и увеличивают у больных СД 2-го типа выделение с мочой натрия и глюкозы, которое сопровождается повышением диуреза, умеренным антигипергликемическим эффектом и снижением системного АД [2–4].

Недавно опубликованы данные двух крупных мета-анализов результатов EMPA-REG OUTCOME, программы CANVAS и других плацебо-контролируемых клинических исследований, посвященных оценке влияния длительной терапии ингибиторами SGLT2 на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных с СД 2-го типа. Согласно данным одного из них, включавшего 58 265 пациентов, добавление этих препаратов к обычной лекарственной терапии сопровождается снижением на 27% относительного риска ухудшения диабетической нефропатии, на 30% риска перехода хронической болезни почек (ХБП) в конечную стадию заболевания и на 41% и 51% соответственно рисков прогрессирования микро- и макроальбуминурии [5]. По данным другого мета-анализа, включавшего 38 723 больных с СД 2-го типа, длительное назначение ингибиторов SGLT2 снижает у таких лиц на 33% риск достижения почечной суммарной конечной точки (диализ, пересадка почки, смерть от почечных причин) и на 30% риск перехода ХБП в конечную стадию заболевания. Выявлены также доказательства благоприятного действия этих препаратов на почечные клинические исходы во всех группах больных с нарушенной функцией почек, включая пациентов с С3б стадией ХБП [6].

Результаты этих мета-анализов подтвердили, что ингибиторы SGLT2 не только обеспечивают адекватный контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2-го типа, но и в отличие от других антигипергликемических средств значительно снижают риск развития и прогрессирования ХБП. В связи с этим возникает много новых вопросов, главные из которых – какие механизмы лежат в основе нефропротективного действия ингибиторов SGLT2 у больных с СД 2-го типа и могут ли эти препараты оказывать клинически значимый терапевтический эффект у недиабетических больных с ХБП?

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению различных аспектов механизма нефропротективного действия ингибиторов SGLT2 у пациентов с СД 2-го типа и оценке возможности их применения для лекарственной терапии больных с ХБП недиабетического происхождения.

Нефропротективное действие ингибиторов SGLT2 у больных с сахарным диабетом 2-го типа

Первоначальные данные о высокой нефропротективной активности ингибиторов SGLT2 у больных с СД 2-го типа, полученные в крупномасштабном плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME, были подтверждены затем в исследованиях DECLARE-TIMI 58 и программы CANVAS. В этих клинических исследованиях участвовали пациенты с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и относительно сохраненной функцией почек, которые в дополнение к обычной лекарственной терапии, включавшей ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (80–81% участников), в течение 3–4 лет наблюдения получали эмпаглифлозин или другие исследуемые препараты. Результаты этих исследований показали, что эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин не только значительно улучшают у больных с СД 2-го типа сердечно-сосудистые исходы, но и обладают характерным для всего класса ингибиторов SGLT2 выраженным нефропротективным действи-

ем, которое проявляется в существенном снижении риска прогрессирования диабетической нефропатии и смерти от почечных причин (табл. 1).

Наиболее полные сведения о нефропротективных свойствах ингибиторов SGLT2 получены в недавно завершеном исследовании CREDENCE, включавшем 4401 больного СД 2-го типа с СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м² и уровнем альбуминурии ≥ 300 –5000 мг/г креатинина мочи. Все пациенты ранее ≥ 4 нед получали ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) или заменяющие их блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА). Медиана наблюдения составила 2,62 года, так как исследование было остановлено раньше намеченного срока. Включение в медикаментозную терапию канаглифлозина в дозе 100 мг/сут сопровождалось к концу наблюдения по сравнению с группой плацебо снижением на 30% ($p=0,00001$) относительного риска достижения первичного суммарного конечного исхода (удвоение сывороточного креатинина, конечная стадия ХБП, смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин). Одновременно было отмечено уменьшение на 34% ($p<0,001$) риска специфической почечной конечной точки (удвоение сывороточного креатинина, конечная стадия ХБП, смерть от почечных причин) и снижение на 32% ($p=0,002$) риска перехода ХБП в конечную стадию заболевания (см. табл. 1). Выраженное нефропротективное действие канаглифлозина сохранялось во всех выделенных группах больных с С2, С3а и С3б стадиями ХБП, достигая максимума в группе пациентов с СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м², в которой снижение риска достижения почечной конечной точки составило 53%. Значение отношения альбумин/креатинин мочи в группе канаглифлозина к концу наблюдения было на 31% достоверно ниже, чем в группе плацебо. Профиль безопасности лечения канаглифлозином пациентов с СД 2-го типа с ХБП в этом исследовании не отличался от аналогичных показателей в других клинических исследованиях [14, 15].

Весьма благоприятное действие ингибиторов SGLT2 на альбуминурию получило подтверждение и в исследовании DELIGHT, которое было посвящено сравнительной оценке влияния дапаглифлозина и сахаглиптина, нового антигипергликемического препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4, на динамику отношения альбумин/креатинин мочи у больных СД 2-го типа с ХБП. В него было включено 1187 пациентов с СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией на уровне 300–3500 мг/г креатинина. Согласно результатам этого исследования, добавление дапа-

глифлозина в дозе 10 мг/сут к стандартной лекарственной терапии, включавшей иАПФ/БРА, вызывает у таких пациентов к концу 24 нед наблюдения снижение отношения альбумин/креатинин мочи на 21% ($p=0,011$) по сравнению с исходным уровнем [16].

Механизмы нефропротективного действия ингибиторов SGLT2

Выявление у ингибиторов SGLT2 выраженного нефропротективного действия, отличающего эти препараты от ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и других современных противодиабетических средств, предполагает, что в механизм его формирования у больных с СД 2-го типа, помимо умеренного антигипергликемического действия, включаются так же и другие патогенетические факторы. Действительно, препараты этого класса вызывают в организме многочисленные дополнительные фармакологические эффекты, многие из которых могут прямо включаться в механизм, препятствующий развитию и прогрессированию нефропатии не только у пациентов с СД 2-го типа, но и у недиабетических больных с ХБП.

Улучшение системной и гломерулярной гемодинамики

Сейчас становится очевидным, что улучшение почечных клинических исходов при длительном назначении ингибиторов SGLT2 пациентам с СД 2-го типа во многом определяется их благоприятным влиянием на системную и внутривисцеральную гемодинамику.

Прежде всего, это касается антигипертензивного действия ингибиторов SGLT2, которое способствует уменьшению почечного перфузионного давления и препятствует повреждению клубочков почек у гипертензивных больных с СД 2-го типа, особенно у лиц с уже сформировавшейся ранее ХБП. Длительный прием этих препаратов сопровождается снижением офисного систолического и диастолического АД в среднем на 4,0 и 1,6 мм рт. ст. [17] и 24-часового амбулаторного систолического и диастолического АД на 3,76 и 1,83 мм рт. ст. соответственно [18]. Механизм антигипертензивного эффекта ингибиторов SGLT2 не вполне ясен, но предполагается, что он, прежде всего, связан с угнетением реабсорбции и избыточной потерей натрия с мочой, которая сдвигает функциональную кривую перфузионное давление/натрийурез в сторону снижения АД для восстановления прессорного натрийуреза и поддержания нормального объема внутрисосудистой жидкости [19, 20]. Свой вклад в этот механизм вносят также подавление активности симпатического отдела вегетативной

Таблица 1 / Table 1

Результаты основных клинических исследований, продемонстрировавших кардиопротективное и нефропротективное действие ингибиторов SGLT2 у больных с сахарным диабетом 2-го типа
The results of the main clinical studies demonstrating the cardioprotective and nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus

Клиническое исследование	Дизайн	Пациенты	Препарат, начальная (максимальная) доза	Клинические сердечно-сосудистые исходы	Клинические почечные исходы
EMPA-REG OUTCOME (Randomized placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin) [7–9]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 3,1 года	7020 больных с СД 2-го типа с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² Исходная СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² у 17,8 % пациентов Исходная СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ² у 7,7 % пациентов 28,7 % пациентов имели МАУ, 11 % – макроальбуминурию	Эмпаглитрозин 10 мг/сут (25 мг/сут) (n=4124) Плацебо (n=2061)	Снижение на 38 % относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин. ОР 0,62 (95 % ДИ, 0,49–0,77) Снижение на 35 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,65 (95 % ДИ, 0,50–0,85), p=0,002	Снижение на 39 % относительного риска суммарной конечной точки (удвоение креатинина сыворотки крови, переход в конечную стадию ХБП, развитие макроальбуминурии, смерть от почечных причин). ОР 0,61 (95 % ДИ, 0,53–0,70), p<0,001 Снижение на 55 % случаев начала заместительной терапии. ОР 0,45 (95 % ДИ, 0,21–0,97), p=0,04 Замедление на 29 % прогрессирования альбуминурии в группе пациентов с макроальбуминурией (95 % ДИ, 10%–44 %), p=0,0048
Программа CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [10, 11]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 2,4 года	10142 больных с СД 2-го типа с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Средняя исходная СКФ 76,5 мл/мин/1,73 м ² 80,0 % пациентов получали иАПФ/БРА	Канаглифлозин 100 мг/сут (300 мг/сут) (n=5795) Плацебо (n=4347)	Снижение на 13 % относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин. ОР 0,87 (95 % ДИ, 0,72–1,06) Снижение на 33 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,67 (95 % ДИ, 0,52–0,87)	Снижение на 47 % относительного риска суммарной конечной точки (удвоение креатинина сыворотки крови, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин). ОР 0,53 (95 % ДИ, 0,33–0,84) Замедление на 27 % прогрессирования альбуминурии в группе пациентов с МАУ и макроальбуминурией. ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,67–0,79), p=0,02
CREDENCE (Canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation) [14, 15]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 2,62 года	4401 больной с СД 2-го типа с СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м ² и отношением альбумин/креатинин мочи 300–5000 мг/г СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² Средняя исходная СКФ 56,2 мл/мин/1,73 м ² Исходная медиана отношения альбумин/креатинин мочи 927 мг/г Все пациенты получали иАПФ/БРА	Канаглифлозин 100 мг/сут (n=2202) Плацебо (n=2199)	Снижение на 20 % относительного риска суммарной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт). ОР 0,80 (95 % ДИ, 0,67–0,95), p=0,01 Снижение на 39 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,61 (95 % ДИ, 0,47–0,80), p<0,001	Снижение на 34 % относительного риска суммарной конечной конечной точки (удвоение креатинина сыворотки крови, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин). ОР 0,66 (95 % ДИ, 0,53–0,81), p<0,001 Снижение на 32 % относительного риска перехода в конечную стадию ХБП. ОР 0,68 (95 % ДИ, 0,54–0,86), p=0,002
DECLARE-TIMI-58 (DECLARE-TIMI-58 cardiovascular outcomes trial) [12, 13]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 4,2 года	17160 больных с СД 2-го типа, включая лиц с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² Средняя исходная СКФ 85,2 мл/мин/1,73 м ² 23,9 % пациентов имели МАУ, 6,9 % – макроальбуминурию 81,3 % пациентов получали иАПФ/БРА	Дапаглифлозин 5 мг/сут (10 мг/сут) (n=8582) Плацебо (n=8578)	Снижение на 17 % относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,83 (95 % ДИ, 0,73–0,95), p=0,005 Снижение на 27 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,61–0,88)	Снижение на 24 % относительного риска суммарной конечной точки (снижение исходной СКФ ≥ 40 %, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин). ОР 0,76 (95 % ДИ, 0,67–0,87), p<0,0001 Снижение на 59 % относительного риска перехода ХБП в конечную стадию заболевания. ОР 0,41 (95 % ДИ, 0,20–0,82), p=0,012

Примечание. Здесь и в табл. 2: СД – сахарный диабет; ОР – отношение риска; ДИ – доверительный интервал; иАПФ – ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента; БРА – блокатор AT1-ангиотензиновых рецепторов; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
 Note. DM – diabetes mellitus; HR – hazard ratio; DI – confidence interval; iACE – angiotensin 1 converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin 1 receptor blocker; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; MAU – microalbuminuria; GFR – glomerular filtration rate.

нервной системы [21], улучшение нарушенной при АГ эндотелиальной функции сосудов [22] и снижение жесткости периферического артериального сосудистого русла, развивающееся при длительном применении препаратов этого класса [23].

Антигипертензивная реакция, возникающая под влиянием ингибиторов SGLT2, не зависит от уровня глюкозы в крови, сохраняется у больных СД 2-типа с неконтролируемой АГ, получающих длительное время иАПФ/БРА, диуретики и другие антигипертензивные средства [24], и способствует поддержанию целевого АД у большинства таких пациентов с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [25]. По данным, полученным у 327 больных СД 2-го типа с относительно сохраненной функцией почек, антигипертензивный эффект ингибиторов SGLT2 прямо участвует в формировании антиальбинурического действия этих лекарственных препаратов [26].

Другим благоприятным гемодинамическим эффектом, свойственным ингибиторам SGLT2, является снижение венозного застоя в почках [27]. Этот патологический гемодинамический феномен связан с задержкой жидкости в организме и наиболее часто выявляется у гипертензивных больных ХБП с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, характеризующейся повышенной венозной перегрузкой сердца [28]. Длительный венозный застой вызывает в почках ретроградное увеличение интерстициального и внутриклубочкового давления, локальную гипоксию почечной ткани, ее воспалительное и фибротическое повреждение, которое сопровождается нарастающей альбинурией и резким приростом содержания в крови креатинина и цистатина С [29, 30]. Одной из причин снижения венозного застоя в почках при назначении больным СД 2-го типа ингибиторов SGLT2 является их диуретическое действие, которое тесно связано с уменьшением объема внеклеточной жидкости. Оба этих фармакологических эффекта максимально выражены в первые 3 дня, сохраняются в течение 3 мес и постепенно ослабевают к концу 6-го месяца лечения в результате компенсаторной активации РААС [3, 31].

Ингибиторы SGLT2 вызывают также благоприятный сдвиг в гломерулярной гемодинамике, защищающий клубочки от повреждающего действия повышенного АД. Экспериментальные исследования показывают, что эмпаглифлозин, угнетающий реабсорбцию натрия в ПК и увеличивающий его доставку к macula densa, активирует гомеостатический почечный механизм канальцево-клубочковой обратной связи,

препятствующий избыточной потере натрия из организма. Результатом этого является сужение афферентных артериол, которое препятствует увеличению гломерулярного капиллярного давления, вызывающего склеротическое повреждение клубочков [32]. Клинически этот внутрипочечный гемодинамический эффект ингибиторов SGLT2 проявляется в снижении гиперфильтрации у больных СД 2-го типа с начальной стадией диабетической нефропатии [33].

Подавление активности внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы

Котранспортер натрия и глюкозы 2-го типа, локализованный в клетках начальной части ПК и подоцитах клубочков [34], является объектом нейрогормональной регуляции, в которой участвуют симпатические нервы почек, циркулирующая в крови РААС и внутрипочечная РАС. По данным доклинических исследований, симпатические почечные нервы, оказывая прямое стимулирующее влияние на SGLT2 в клетках ПК [35], не только участвуют в регуляции метаболизма глюкозы в почках, но и прямо включаются в механизм его патологической активации при диабетической [36] и недиабетической нефропатии [37]. Аналогичный стимулирующий эффект характерен и для ангиотензина II (Анг II), основного эффекторного пептида РАС [38, 39]. Не исключено поэтому, что избыточная активность SGLT2 может быть одним из звеньев нейрогормонального механизма, который участвует в повреждении клубочков и околоканальцевого интерстиция не только у пациентов с СД 2-го типа, но и при других почечных заболеваниях, ведущих к развитию и прогрессированию ХБП.

Включение ингибиторов SGLT2 в лекарственную терапию у больных с СД 2-го типа вызывает преходящую активацию циркулирующей РААС, которая сохраняется в течение первых 3 мес наблюдения и возвращается к исходным показателям к концу 6 мес лечения [3, 31]. Между тем, спустя 1 мес после назначения этих препаратов, выделение ангиотензиногена с мочой, отражающее активность внутрипочечной РАС, имеет у таких пациентов тенденцию к снижению с 50,4 до 28,8 мкг/г креатинина ($p=0,19$), несмотря на снижение АД и сохраняющееся увеличение диуреза [40]. Эти данные косвенно указывают на способность ингибиторов SGLT2 подавлять у больных СД 2-го типа избыточную активность внутрипочечной РАС, которая играет ключевую роль в тубулоинтерстициальном повреждении почек. Позднее результаты этих клинических наблюдений были подтверждены в экспериментальных условиях,

когда было показано, что препараты этого ряда прямо тормозят стимулируемую глюкозой продукцию ангиотензиногена в изолированных клетках ПК и препятствуют фибротическому повреждению канальцев почек у животных с моделью СД 2-го типа [41, 42]. Недавно установлено, что ингибиторы SGLT2 способны также эффективно замедлять прогрессирование повреждения почек у животных с моделью недиабетической Анг II-зависимой АГ. Длительное назначение таким животным эмпаглифлозина не только подавляет активность SGLT2 в почке, но и, оказывая выраженный антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, существенно замедляет развитие гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза почечной ткани [43].

Клинические исследования эффективности ингибиторов SGLT2 у недиабетических больных с ХБП

Выявление у ингибиторов SGLT2 антигипертензивного действия и других нефропротективных эффектов, не связанных с их антигипергликемическим действием, открывает перспективы применения этих препаратов для лекарственной терапии у больных с ХБП недиабетического происхождения.

В настоящее время проводятся два крупномасштабных клинических исследования, в которых выясняются различные аспекты клинической эффективности и безопасности применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХБП диабетической и недиабетической этиологии (табл. 2).

Одним из них является исследование DAPA-CKD, в котором в течение 4 лет наблюдения оценивается влияние дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут на почечные и сердечно-сосудистые клинические исходы у 4300 недиабетических и диабетических пациентов с С2–С4 стадиями ХБП, получающих стандартную терапию, включающую ингибиторы РАС. По своему составу это исследование существенно отличается от исследования CREDENCE, в котором участвовали только больные с СД 2-го типа с С2–С3 стадиями ХБП и альбуминурией, значительно превышающей 300 мг/г креатинина. Результаты этого исследования позволят не только уточнить особенности нефропротективного действия дапаглифлозина у лиц с СД 2-го типа с ранними стадиями ХБП, но и получить данные относительно влияния этого препарата на почечные исходы у недиабетических больных с более тяжелым нарушением функции почек [44].

Недавно опубликованы первые данные, полученные в исследовании DAPA-CKD у 4304 боль-

ных, рандомизированных в соотношении 1:1 на группу дапаглифлозина и группу плацебо. Среди них 2906 пациентов (68 %) имели диагноз СД 2-го типа и 396 (14 %) – недиабетическую нефропатию различного происхождения. Медиана наблюдения составила 2,4 года. К этому времени установлено, что дапаглифлозин значительно снижает по сравнению с плацебо риск достижения первичной конечной точки (снижение исходной СКФ $\geq 50\%$, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин) как в группе диабетических больных (ОР 0,64; ДИ 0,52–0,79), так и у лиц без СД 2-го типа (ОР 0,50; ДИ 0,35–0,72). Благоприятное действие этого препарата на первичную конечную точку выявлено также в отдельных подгруппах пациентов с диабетической нефропатией (ОР 0,63; ДИ 0,51–0,78), гломерулонефритом (ОР 0,43; ДИ 0,26–0,73), гипертоническим поражением почек (ОР 0,75; ДИ 0,44–1,26) и ХБП от других или неизвестных причин (ОР 0,58; ДИ 0,29–1,19) [45]. Эти данные прямо указывают на то, что дапаглифлозин при добавлении к нефропротективной терапии, включающей иАПФ/БРА, примерно одинаково улучшает риски неблагоприятных почечных исходов у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, включая лиц с гломерулонефритом, гипертонической нефропатией и другими поражениями почек.

В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования EMPA-KIDNEY, которое посвящено выяснению влияния эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут на прогрессирование заболевания почек и сердечно-сосудистые исходы у 6000 недиабетических больных с С2–С4 стадиями ХБП и альбуминурией ≥ 200 мг/г креатинина, длительное время получающих ингибиторы РАС. Медиана наблюдения составляет 3,1 года. Это исследование отличается от исследования CREDENCE включением в состав участников большей группы больных с ХБП недиабетического происхождения с СКФ 20–45 мл/мин/1,73 м² без альбуминурии или с незначительно повышенным уровнем потери альбуминов с мочой. Первичная конечная точка, в отличие от исследования DAPA-CKD, представляет собой суммарный показатель, включающий снижение к концу наблюдения исходной СКФ $\geq 40\%$, переход в конечную стадию ХБП и смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин [46]. Подтверждение в этом исследовании высокой клинической эффективности эмпаглифлозина у пациентов с недиабетической нефропатией позволит рассматривать препараты из группы ингибиторов SGLT2 как новый класс нефропротектив-

Таблица 2 / Table 2

Клинические исследования, посвященные оценке клинической эффективности и безопасности применения ингибиторов SGLT2 у недиабетических больных с хронической болезнью почек

Clinical studies evaluating the clinical efficacy and safety of the of SGLT2 inhibitors use in nondiabetic patients with chronic kidney disease

Клиническое исследование	Дизайн	Пациенты	Препарат, доза	Первичная конечная точка	Вторичная конечная точка	Регистрационный номер в ClinicalTrials.gov
DAPA-CKD (Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in CKD) [44]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Длительность 4 года	4300 пациентов с C2–C4 стадиями ХБП без или с C2 2-го типа Не >30 % пациентов с C2 2-го типа СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м ² Не >10 % пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м ² Отношение альбумин/креатинин мочи ≥200 мг/г Все пациенты получают иАПФ/БРА	Дапаглифлозин 10 мг/сут Плацебо	Суммарный показатель, включающий снижение исходной СКФ ≥50 %, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин	Суммарный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию по поводу ХСН Общая смертность	NC03036150
EMPA-KIDNEY (The study of heart and kidney protection with empagliflozin) [46]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 3,1 года	6000 недиабетических больных с C2–C4 стадиями ХБП СКФ 20–<45 мл/мин/1,73 м ² СКФ 45–<90 мл/мин/1,73 м ² Отношение альбумин/креатинин мочи ≥200 мг/г Все пациенты получают иАПФ/БРА	Эмпаглифлозин 10 мг/сут Плацебо	Суммарный показатель, включающий переход в конечную стадию ХБП, снижение исходной СКФ ≥40 %, смерть от почечных причин, смерть от сердечно-сосудистых причин	Суммарный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию по поводу ХСН Госпитализация по всем причинам Общая смертность	NC03594110

ных лекарственных средств для лечения ХБП недиабетического происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT2 являются новым классом противодиабетических лекарственных средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения больных с СД 2-го типа. По данным исследования CREDENCE, включение канаглифлозина в медикаментозную терапию пациентов с СД 2-го типа не только обеспечивает адекватный контроль уровня глюкозы в крови, но и оказывает выраженный нефропротективный эффект, который проявляется в значительном снижении риска прогрессирования нарушения функции почек у лиц с C2, C3a и C3b стадиями ХБП. В формировании нефропротективного действия ингибиторов SGLT2 участвуют диуретический эффект и связанное с ним снижение АД и венозного застоя в почках, улучшение гломерулярной гемодинамики и, по-видимому, угнетение активности внутрипочечной PAC. Выявление у ингибиторов SGLT2 нефропротективного действия, не зависящего от их антигипергликемического эффекта, предполагает возможность применения препаратов этого класса для медикаментозной терапии пациентов с ХБП недиабетического происхождения. В настоящее время проводятся крупномасштабные исследования DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY, результаты которых позволят получить сведения о клинической эффективности и безопасности применения дапаглифлозина и эмпаглифлозина у недиабетических больных с нарушением функции почек разной степени тяжести, включая лиц с C4 стадией ХБП. Первоначальные данные, полученные в исследовании DAPA-CKD, свидетельствуют о том, что дапаглифлозин при добавлении к нефропротективной терапии значительно улучшает почечные исходы не только у больных с СД 2-го типа, но и у пациентов с недиабетической ХБП, включая лиц с гломерулонефритом, гипертонической нефропатией и другими поражениями почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Davies MJ, D'Allesio DA, Fradkin J et al. Management of in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the Euro-

pean Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12):2461–2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5

2. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75(1):33–59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y

3. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ et al. Effect of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med* 2019;8(6):pii:E779. doi: 10.3390/jcm8060779

4. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6(6):pii:e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007

5. Bae JH, Park EG, Kim S et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2019;9(1):13009. doi: 10.1038/s41598-019-49525-y

6. Neuen BL, Yuong T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(1):845–854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(18):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920

9. Cherney D, Lund SS, Perkins BA et al. The effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59(9):1860–1870. doi: 10.1007/s00125-016-4008-2

10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

11. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomized clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9): 691–704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-7

12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389

13. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effect of dapagliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(8):606–617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9

14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744

15. Weir MR, McCullough PA, Buse JB, Anderson J. Renal and cardiovascular effects of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: perspectives on the canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation trial results. *Am J Nephrol* 2020;51(4):276–288. doi: 10.1159/000506533

16. Pollock C, Stefansson B, Reyner D et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(6):429–441. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30086-5

17. Baker WL, Smyth LR, Riche DM et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(4):262–275. doi: 10.1016/j.jash.2014.01.007

18. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS et al. Effects of sodium-

glucose cotransporter type 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5):pii: e005686. doi: 10.1161/JAHA.117.005686

K19. Im S, Jo CH, Kim GH. Effects of empagliflozin on non-diabetic salt-sensitive hypertension in uninephrectomized rats. *Hypertens Res* 2019;42(12):1905–1915. doi: 10.1038/s41440-019-0326-3

20. Кузьмин ОБ, Бучнева НВ, Пугаева МО. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии. *Нефрология* 2009;13(4):28–36

Kuzmin OB, Buchneva NV, Pugaeva MO. Renal hemodynamic mechanisms development of the hypertensive nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(4):28–36. (In Russ.) doi: 10.24844/1561-6274-2009-13-4-28-36

21. Jordan J, Tank J, Heusser K et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens* 2017;11(9):604–612. doi: 10.1016/j.jash.2017.07.005

22. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycaemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):84. doi: 10.1186/s12933-017-0564-0

23. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amiloride: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens* 2019;37(3):636–642. doi: 10.1097/HJH.0000000000001907

24. Kario K, Okada K, Kato M et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation* 2019;139(18):2089–2097. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076

25. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reduction with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;93(1):231–244. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.017

26. Kobayashi K, Toyoda M, Kaneyama N et al. Relation between blood pressure management and renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetic patients with chronic kidney disease. *J Diabetes Res* 2019;9415313. doi: 10.1155/2019/9415313

27. Koriyama S. A potential mechanism of cardiorenal protection with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: amelioration of renal congestion. *Kidney Blood Press Res* 2019;44(4):449–456. doi: 10.1159/000501081

28. Afsar B, Ortiz A, Covic A et al. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin Kidney J* 2016;9(1):39–47. doi: 10.1093/cjk/sfv124

29. Cops J, Mullens W, Verbrugge FH et al. Selective abdominal venous congestion to investigate cardiorenal interactions in a rat model. *PloS One* 2018;13(5):e0197687

30. Cops J, Mullens W, Verbrugge FH et al. Selective abdominal venous congestion induces adverse renal and hepatic morphological and functional alterations despite a preserved cardiac function. *Sci Rep* 2018;8(1):17757. doi: 10.1038/s41598-018-36189-3

31. Schork A, Saynisch J, Vosseler A et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):46. doi: 10.1186/s12933-019-0852-y

32. Cheney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129(5):587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081

33. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 2: S165–S171. doi: 10.2337/dcS15-3006

34. Cassis P, Locatelli V, Cerullo D et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocytes damage in proteinuric nondiabetic

nephropathy. *JCI Insight* 2018;3(15):pii:98720. doi: 10.1172/jci.insight.98720

35. Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D et al. Effect of selective SGLT2 inhibitor luseogliflozin on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017;44(4):522–525. doi: 10.1111/1440-1681.12725

36. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens* 2017;35(10):2059–2068. doi: 10.1097/HJH.0000000000001434

37. Wan N, Fujisawa Y, Kobara H et al. Effect of an selective SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in nondiabetic model of chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2020;43(6):492–499. doi: 10.1038/s41440-020-0410-8

38. Bautista R, Manning R, Martinez F et al. Angiotensin-II dependent increased expression of Na⁺ glucose cotransporter in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(1):F127–F133. doi: 10.1152/ajprenal.00113.2003

39. Reyes-Pardo H, Bautista R et al. Role of sodium/glucose cotransporter inhibition on a rat model of angiotensin II-dependent kidney damage. *BMC Nephrol* 2019;20(21):292. doi: 10.1186/s12882-019-1490-z

40. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Invest Med* 2017;65(7):1057–1061. doi: 10.1136/jim-2017-000445

41. Woods TC, Satou R, Miyata K et al. Canagliflozin prevents angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury in mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2019;49(4):331–342. doi: 10.1159/000499597

42. Satou R, Cypress MW, Woods TC et al. Blockade of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses high glucose-induced angiotensinogen augmentation in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(1):F67–F75. doi: 10.1152/ajprenal.00402.2019

43. Castoldi G, Carletti R, Ippolito S et al. Renal antifibrotic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Nephrol* 2020;51(2):119–129. doi: 10.1159/000505144

44. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(2):274–282. doi: 10.1093/ndt/gfz290

45. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):22–31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7

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

**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

Белянин Виталий Васильевич, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9128442604; E-mail: vitbelya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1981-179X

Бучнева Наталья Викторовна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9878703415; E-mail: buzap@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4431-9641

Ландарь Лариса Николаевна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9510385128; E-mail: landar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5021-5964

Сердюк Светлана Владимировна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9510385128; E-mail: chubsvet@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4864-5513

About 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

Vitaliy V. Belyanin, 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

Nataliya V. Buchneva, PhD
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9878703415; E-mail: buzap@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4431-9641

Larisa N. Landar, PhD
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9510385128; E-mail: landar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5021-5964

Svetlana V. Serdyuk, PhD
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9325438459; E-mail: chubsvet@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4864-5513

Поступила в редакцию: 24.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 24.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© В.А. Добронравов, А.В. Карунная, 2021
УДК 616-073.27-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-42-47

*В.А. Добронравов**, *А.В. Карунная*

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ОПТИМАЛЬНОГО НАЧАЛА ДИАЛИЗА (МЕТА-АНАЛИЗ ОБСЕРВАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Выживаемость пациентов на диализе остается низкой. В ряде обсервационных исследований показано, что условия начала диализа могут определять отдаленные исходы, включая смертность. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Сравнить смертность пациентов при определенных условиях оптимального (планового) и субоптимального (незапланированного) начала диализа. **МЕТОДЫ.** Используя базы данных MEDLINE и EMBASE с момента создания до июня 2020, мы провели систематический поиск исследований, в которых изучали общую смертность пациентов, соответствующих или несоответствующих предопределенным условиям «оптимального» старта заместительной почечной терапии (ЗПТ): запланированное и незапланированное начало; начало ЗПТ на постоянном доступе и временном; с предшествующим наблюдением нефролога и без такового. В результате систематического поиска, последующего анализа и отбора публикаций в мета-анализ (МА) были включены 8, с числом инцидентных пациентов – 22 755, из них 13 680 – с плановым началом диализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Смертность от всех причин среди пациентов с началом диализа в субоптимальных условиях была выше, чем при оптимальных условиях (46,6 и 34,4 %, $p < 0,001$), а относительный риск (ОР) наступления фатального исхода увеличивался в среднем на 35,1 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 30,8–39,4 %, $p < 0,0001$). Для предупреждения одного смертельного исхода необходимо начать диализ в плановом (оптимальном) режиме у 8 пациентов (95 % ДИ 7–9). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В проведенном МА продемонстрирована связь ургентного начала ЗПТ, использования временного доступа для диализа, отсутствия своевременного предшествующего наблюдения нефролога с повышением смертности пациентов на диализе. Предупреждение начала диализа в этих субоптимальных условиях в широкой клинической практике может быть эффективным инструментом улучшения пациент-ориентированных исходов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диализ, смертность, сроки

*V.A. Dobronravov**, *A.V. Karunnaya*

PREDICTIVE VALUE OF THE CONDITIONS FOR THE OPTIMAL DIALYSIS INITIATION (META-ANALYSIS OF OBSERVATIONAL STUDIES)

Research Institute of Nephrology, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND. The survival of dialysis patients remains unsatisfactory. A number of observational studies have shown that the conditions of initiation of dialysis can influence long-term outcomes, including mortality. **THE AIM.** To compare the mortality of patients under predefined conditions of optimal (planned) and suboptimal (unplanned) dialysis initiation. **METHODS.** Using the MEDLINE and EMBASE databases from inception to June 2020, we conducted a systematic search for studies that examined the overall mortality of patients who met or did not meet the predefined conditions for an “optimal” start of renal replacement therapy (RRT): planned vs. unplanned onset; initiation of substitution therapy on permanent access vs. temporary; with prior observation of the nephrologist vs. without it. As a result of a systematic search, subsequent analysis and selection of publications, 8 studies were included in the meta-analysis (total number of incident patients was 22755; 13680 patients met the conditions of the optimal dialysis start). **RESULTS.** All-cause mortality among patients with the conditions of suboptimal dialysis start was higher than in those with the optimal start (34.4 % vs. 46.6 %, $p < 0,001$) with the increase in the relative risk (RR) of fatal outcome by 35.1 % (95 % confidence interval (CI) 30.8 %-39.4 %, $p < 0.0001$). Estimated number of patients needed to start

Контактная информация:

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

Corresponding author:

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

dialysis in the optimal conditions to prevent 1 death was 8 (95 % CI 7-9). **CONCLUSION.** The meta-analysis demonstrated the relationship between the urgent initiation of RRT, the use of temporary access for dialysis, and the lack of timely prior follow-up by a nephrologist with an increase in mortality. Prevention of dialysis initiation in these suboptimal conditions in real-world clinical practice can be an effective tool for improving patient-centered outcomes.

Keywords: chronic kidney disease, dialysis, mortality, timing

Для цитирования: Добронравов В.А., Карунная А.В. Прогностическое значение условий оптимального начала диализа (мета-анализ обсервационных исследований). *Нефрология* 2021;25(4):42-47. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-42-47

For citation: Dobronravov V.A., Karunnaya A.V. Predictive value of the conditions for the optimal dialysis initiation (Meta-analysis of observational studies). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):42-47 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-42-47

ВВЕДЕНИЕ

Применение при хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии ЗПТ – гемодиализа (ГД) и перитонеального диализа (ПД) – относится к современным, сохраняющим жизнь лечебным технологиям. Вместе с тем, существенного прогресса в улучшении продолжительности жизни у пациентов за последние декады не достигнуто, а 5-летняя кумулятивная выживаемость (в среднем около 50%) [1–4] остается сопоставимой с таковой при прогрессирующих неоплазмах. В этой связи важными представляются исследования модифицируемых факторов, которые могут существенно влиять на пациент-ориентированные исходы ХБП, включая смертность.

В частности, известны ряд факторов, которые имеют непосредственное отношение к вариантам начала ЗПТ и ассоциированы с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Ряд наблюдений позволяют предположить, что сочетание ряда условий может быть оптимальным для начала ЗПТ. Во-первых, это касается своевременности подготовки к диализу под наблюдением нефролога [5–8]. Во-вторых, известно, что в случаях запоздалого обращения к нефрологу чаще используют временные катетеры для экстренного диализа, что является отдельным фактором снижения выживаемости [6–8]. В-третьих, с клинической точки зрения, очевидны резко возрастающие риски летальных исходов, связанных с экстренным, незапланированным началом ЗПТ в условиях тяжелой уремии. В-четвертых, следует принимать во внимание существенное социально-экономическое бремя ХБП как следствие высоких затрат на ЗПТ, существенно возрастающих при несвоевременном начале диализа с осложнениями уремии, требующими пребывания в условиях стационара [9].

В контексте этих наблюдений мы предположили, что существуют определенные условия, которые являются оптимальными для старта диализа и к которым могут быть отнесены следующие: достаточно длительное и регулярное наблюдение

нефролога, предшествующее ЗПТ; начало диализа с готовым для использования постоянным доступом; начало диализа у пациентов без существенных осложнений уремии в амбулаторных или плановых стационарных условиях, не требующих ургентной терапии. Мы также предположили, что эти условия связаны со смертностью пациентов после начала ЗПТ. Поскольку систематических исследований в этой области до настоящего времени представлено не было, для проверки этой гипотезы был выполнен представляемый МА.

МЕТОДЫ

Библиографический поиск и коллекция данных для анализа

Мы провели систематический поиск исследований, в которых изучали общую смертность (от всех причин) пациентов, соответствующих или несоответствующих предопределенным условиям «оптимального» старта ЗПТ: запланированное и незапланированное начало; начало ЗПТ на постоянном доступе и временном; с предшествующим наблюдением нефролога и без такового. Незапланированный диализ определяли как любой случай неожиданного начала диализа независимо от местоположения или предыдущего статуса направления к нефрологу. Термины, которые считали синонимами незапланированного диализа, были: незапрограммированный, срочный и неотложный. Стратегия поиска включала заголовки MESH «хроническая почечная недостаточность», «ХБП» или «диализ» ("kidney failure, chronic", "kidney disease, chronic" or "dialysis"). Эти заголовки были объединены с не относящимися к MESH заголовками «запланированные» или «незапланированные», или «срочные», или «незапланированные», или «незапрограммированные» ("planned" or "unplanned" or "emergent" or "unscheduled" or "non-programmed or "urgent") и заголовком MESH «факторы времени» ("time factors"), а также "dialysis access", "arteriovenous fistula", "dialysis catheters", "nephrologist referral".

С момента создания до июня 2020 года использовали базы данных MEDLINE и EMBASE. Отобранные публикации были далее подвергнуты анализу двух экспертов. В результате систематического поиска, последующего анализа и отбора из 1258 публикаций в МА были включены 8, после исключения нерелевантных исследований, дублирующихся исследований, а также исследований, несоответствующих следующим критериям включения: наличия детальных характеристик исследования, включая полный список литературы, размер выборки, характеристики популяции и сроки последующего наблюдения; наличие сведений о числе выживших и умерших в группах с разным состоянием исследуемого фактора; числа наблюдений не менее 300.

Статистические подходы

Мы определили воздействие как соответствие предопределенным условиям оптимального начала ЗПТ и проводили сравнение исходов в группах пациентов, соответствующих и несоответствующих вышеприведенным условиям.

Для каждого из исследований, включенных в МА, и для объединенной популяции пациентов были определены ОР наступления фатального исхода в сравниваемых группах с применением 2x2 таблиц с расчетом 95 % ДИ [10] и значения p [11]. При этом, стандартное нормальное отклонение (z -значение) рассчитывали как $\ln(OR) / SE \{\ln(OR)\}$, а значение p – область нормального распределения, выходящая за пределы $\pm z$.

Был проведен расчет «числа, необходимого для лечения» (Number Needed to Treat (NNT)) – числа пациентов, которым нужно начать лечение в плановых (оптимальных) условиях (и с неплановым началом), для достижения положительного эффекта (т.е. чтобы один дополнительный пациент избежал фатального исхода после начала ЗПТ) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В МА были включены 8 проспективных и ретроспективных когортных исследований [13–20] с числом инцидентных пациентов 22 755, из них 13 680 – с плановым началом диализа (таблица). В одном исследовании могли быть изучены один или несколько факторов одновременно. В 3 публикациях критерием планового (оптимального) начала ЗПТ был готовый к использованию доступ для ГД или ПД [16, 17, 20], в 3 – отсутствие необходимости ургентного начала ЗПТ из-за жизнеугрожающих осложнений прогрессирующей уремии [15, 18, 19], в 2 – предшествующее наблю-

дение нефролога [13, 14]. В одном исследовании (наиболее представительном) был использован композитный критерий оптимального начала ЗПТ, включавший: как минимум, 6-месячное наблюдение нефролога, наличие действующего доступа для диализа, отсутствие необходимости ургентного начала ЗПТ вследствие осложнений уремии, а также совпадение вида диализа при его старте и спустя 3 мес [14] (см. таблицу).

Для всех исследований продемонстрировано достоверное увеличение риска смертельного исхода для случаев, не удовлетворявших критериям оптимального начала диализа. Смертность от всех причин среди пациентов с незапланированным стартом диализа составила 46,6 % и 34,4 % – при запланированном. В объединенной когорте ОР наступления фатального исхода увеличивался в среднем на 35,1 % (95 % ДИ 30,8–39,4 %, $p < 0,0001$) (рисунок). Расчет NNT показал, что для предупреждения одного смертельного исхода необходимо начать диализ в плановом (оптимальном) режиме у 8 пациентов (95 % ДИ 7–9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты МА определенно указывают на то, что с увеличением риска фатальных исходов в отдаленном периоде связаны все выбранные критерии неоптимального старта ЗПТ – ургентное начало диализа, использование временного доступа для диализа, отсутствие своевременного предшествующего наблюдения нефролога.

По данным ранее проведенного МА, своевременное направление к нефрологу является важным фактором, связанным со смертностью и подготовкой к ЗПТ, однако, не гарантирует оптимального начала последней [5]. Так, в исследованиях, включающих только пациентов, наблюдавшихся нефрологом, незапланированное начало диализа было нередким и было связано с исходно более выраженными метаболическими нарушениями, увеличением госпитализации и смертности, более низким качеством жизни [17, 20–22]. Очевидные причины незапланированного начала диализа, несмотря на наблюдение нефролога, также могут включать: а) развитие острого повреждения почек на фоне ХБП; б) нерешительность и некомплаенс пациента, часто связанные с недостаточной информированностью о болезни; в) дефицит хирургических ресурсов в отношении формирования доступа; г) неоптимальное лечение и диагностику; д) дефицит ресурсов диализа. Анализ, выявление таких факторов и практические действия

Таблица / Table

Основные характеристики исследований, включенных в мета-анализ**Summary of Studies Included in meta-analysis**

Исследование, год, страна	N (P/U), дизайн	Срок наблюдения	Критерии групп сравнения, использованные в МА
Mendelssohn DC et al., 2011, Канада [13]	339 (134/205), проспективное	6 мес	Группа оптимального начала ЗПТ (соблюдение всех критериев): 1. в амбулаторных условиях; 2. с заранее сформированным и готовым к использованию постоянным доступом: для ГД – АВФ или АВГ, для ПД – катетер для ПД; 3. предшествующее наблюдение врачом-нефрологом >12 мес Группа сравнения – несоблюдение ≥1 критерия
Caro Martínez A et al., 2019, Испания (Андалусия) [14]	10692 (5755/4937), ретроспективное	Группа оптимального начала ЗПТ – медиана 7,79 года, группа сравнения – 4,85 года	Группа оптимального начала ЗПТ (соблюдение всех критериев): 1. в плановом порядке с заранее сформированным и готовым к использованию постоянным доступом; 2. совпадение первого метода ЗПТ и зарегистрированного через 90 дней; 3. предшествующее наблюдение врачом-нефрологом ≥6 мес Группа сравнения – несоблюдение ≥1 критерия
Couchoud C et al., 2007, Франция [15]	2879 (1745/1134), проспективное	2 года	Группа планового начала ЗПТ – все случаи, за исключением экстренного начала гемодиализа. Группа сравнения – экстренное начало ЗПТ – проведение первого сеанса гемодиализа по жизненным показаниям в связи с осложнениями ТПН в течение 24 ч от госпитализации пациента в стационар
Gorritz JL et al., 2002, Испания [16]	362 (186/176), ретроспективное	Медиана – 21 мес	Группа планового начала ЗПТ – начало ЗПТ с заранее сформированным постоянным доступом, готовым к использованию. Группа сравнения – отсутствие заранее сформированного доступа или неготовность доступа к началу использования
Metcalfe W et al., 2000, Шотландия [17]	356 (227/129), проспективное	3 мес	Группа планового начала ЗПТ – начало ЗПТ с заранее сформированным доступом, готовым к использованию. Группа сравнения – отсутствие заранее сформированного доступа или неготовность доступа к началу использования
Descamps C et al., 2011, Франция [18]	495 (328/167), проспективное	>1 года	Группа планового начала ЗПТ (соблюдение всех критериев): любое начало ЗПТ за исключением случаев экстренного начала гемодиализа. Группа сравнения – экстренное начало ЗПТ – проведение первого сеанса гемодиализа по жизненным показаниям в связи с осложнениями ТПН
Michel A et al., 2018, Франция [19]	7094 (5024/2070), проспективное	3 года	Группа планового начала ЗПТ – все случаи за исключением экстренного начала гемодиализа. Группа сравнения – экстренное начало ЗПТ – проведение первого сеанса гемодиализа по жизненным показаниям в связи с осложнениями ТПН в течение 24 ч от осмотра врача-нефролога
Lorenzo V et al., 2004, Испания [20]	538 (281/257), проспективное	5 лет	1) Группа планового начала ЗПТ – наблюдение нефролога >3 мес и группа сравнения – наблюдение нефролога <3 мес. 2) Наличие постоянного доступа и центральный катетер

Примечание. N – общее число участников исследования; P – группа оптимального (планового) начала ЗПТ, число участников; U – группа сравнения, число участников; АВФ – артериовенозная фистула; АВГ – артериовенозный графт (АВФ, сформированная с помощью сосудистого протеза).

по их преодолению являются крайне важными аспектами правильной организации нефрологической службы. Центральное значение имеет не столько сам факт консультации нефролога, сколько регулярность контроля клинического статуса, а также своевременность в коррекции терапии. Одна из проблем заключается в том, что частота исследований точно не может быть определена, поскольку она зависит от факторов риска, проводимого лечения и темпов прогрессии ХБП и должна быть персонафицирована в каждом случае как лечебная тактика.

Основная пропорция случаев в данном МА относилась к ГД, что является одним из ограничений исследования. Вместе с тем, известны другие МА,

касающиеся популяции пациентов на ПД [23, 24] и продемонстрировавших неблагоприятное прогностическое значение незапланированного начала ПД в отношении более чем 2-кратного повышения рисков смерти и технических осложнений процедуры. В целом, urgentное начало диализа в равной степени касается ухудшения прогноза у пациентов, начинающих с ПД и ГД [25].

В нескольких крупных МА отчетливо продемонстрировано ухудшение прогноза (включая выживаемость) при начале ГД с использованием в качестве сосудистого доступа центральных катетеров в сравнении с АВ-фистулой или графтом [6–8]. Можно предполагать, что значительная часть случаев, начинающих ГД на временном цен-

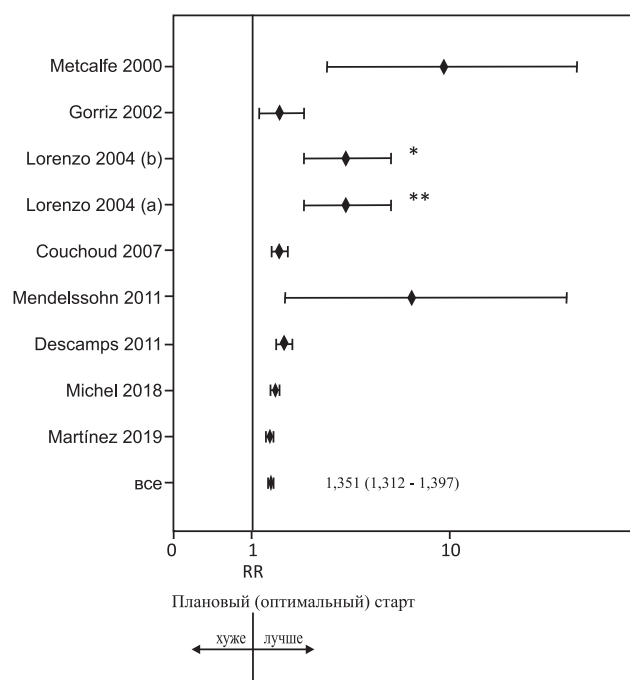


Рисунок 1. Относительный риск (RR) наступления фатального исхода в субоптимальных условиях начала диализа в сравнении с оптимальными условиями (* для планового и ургентного начала; ** для артериовенозной фистулы и катетера).

Figure 1. Relative mortality risk (RR) in suboptimal versus optimal conditions of dialysis initiation (* for planned vs. urgent onset; ** for arteriovenous fistula vs. catheter)

тральном катетере, могла бы быть классифицирована как незапланированный старт диализа. В то же время, большинство исследований, вошедших в эти МА, не были использованы нами, поскольку в них применение того или иного типа доступа для начала ГД не было предопределено как критерий «запланированности» начала ЗПТ. Тем не менее, результаты этих исследований [6–8] можно расценивать как косвенное подтверждение описываемой здесь концепции оптимальных условий для начала диализа.

Исходя из предположения о суммации позитивных прогностических эффектов при сочетании благоприятных в отношении начала диализа условий, мы предлагаем определять случаи такого сочетания как «оптимальные». В этом контексте «оптимальный старт» следует определять при реализации следующих условий: начала диализа при регулярном наблюдении нефролога, без жизнеугрожающих осложнений, со зрелым доступом для ПД или ГД. Напротив, термин «субоптимальный старт» следует применять в отношении пациентов, начинающих лечение диализом в условиях стационара из-за поздних осложнений дисфункции почек и/или без функционирующего постоянного доступа, и/или не начинающих с метода диа-

лиза по своему выбору. Такое определение представляется более точным и интегральным в сравнении с разными критериями «запланированного/незапланированного» старта диализа и, вероятно, имеющим более четкое прогностическое значение, что подтверждается данными этого МА. Мы, как и другие исследователи, считаем, что определение «оптимальности» начала ЗПТ может быть легко акцептировано в клинической и исследовательской практике и стать важным инструментом контроля неблагоприятных исходов в этой категории пациентов [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном МА продемонстрирована связь ургентного начала ЗПТ, использования временно-го доступа для диализа, отсутствия своевременного предшествующего наблюдения нефролога с повышением смертности. Предупреждение таких случаев в широкой клинической практике в рамках выполнения условий оптимального начала диализа может быть эффективным инструментом улучшения пациент-ориентированных исходов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Kramer A, Boenink R, Noordzij M et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J* 2020;13(4):693–709. doi: 10.1093/ckj/sfaa048
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J* 2019;12(5):702–720. doi: 10.1093/ckj/sfz011
3. Бикбов БТ, Томила НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2009;11(3):144–233
4. Бикбов БТ, Томила НА. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998–2009. Report of Russian RRT Registry. *Nephrology and dialysis* 2009;11(3):144–233 (In Russ.)
5. Томила НА, Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2017;19(4, приложение):1–95. doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-19-31
6. Томила НА, Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. *Nephrology and dialysis* 2017;19(4, supplement):1–95 (In Russ.). doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-19-31
7. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE et al. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(12):1063–1070. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.04.024
8. Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):465–473. doi: 10.1681/ASN.2012070643

7. Almasri J, Alsawas M, Mainou M et al. Outcomes of vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2016;64(1):236–243. doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.053
8. Song YH, Cai GY, Xiao YF, Chen XM. Risk factors for mortality in elderly haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020;21(1):377. doi: 10.1186/s12882-020-02026-x
9. McLaughlin K, Manns B, Culleton B et al. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):1122–1128. doi: 10.1053/ajkd.2001.28619
10. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *American Journal of Epidemiology* 1998;147(8):783–790. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009523
11. Sheskin DJ. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall / CRC (2004)
12. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317(7168):1309–1312. doi: 10.1136/bmj.317.7168.1309
13. Mendelssohn DC, Curtis B, Yeates K et al. Suboptimal initiation of dialysis with and without early referral to a nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2959–2965. doi: 10.1093/ndt/gfq843
14. Caro Martínez A, Olry de Labry Lima A et al. Optimal start in dialysis shows increased survival in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2019;14(7):e0219037. doi: 10.1371/journal.pone.0219037
15. Couchoud C, Moranne O, Frimat L et al. Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(11):3246–3254. doi: 10.1093/ndt/gfm400
16. Gorritz JL, Sancho A, Pallardo LM et al. Prognostic significance of programmed dialysis in patients who initiate renal substitutive treatment. Multicenter study in Spain. *Nefrologia* 2002;22(1):49–59
17. Metcalfe W, Khan IH, Prescott GJ et al. Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy? *Kidney Int* 2000;57(6):2539–2545. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00113.x
18. Descamps C, Labeeuw M, Trollet P et al. Confounding factors for early death in incident end-stage renal disease patients: Role of emergency dialysis start. *Hemodial Int* 2011;15(1):23–29. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00513.x
19. Michel A, Pladys A, Bayat S et al. Deleterious effects of dialysis emergency start, insights from the French REIN registry. *BMC Nephrol* 2018;19(1):233. doi: 10.1186/s12882-018-1036-9
20. Lorenzo V, Martn M, Rufino M et al. Predialysis nephrologic care and a functioning arteriovenous fistula at entry are associated with better survival in incident hemodialysis patients: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):999–1007. doi: 10.1053/ajkd.2004.02.012
21. Levin A, Mendelssohn DC. Care & Referral of Adult Patients with Reduced Kidney Function. *Position paper from the Canadian Society of Nephrology*. 2006. [http://www.csnsn.ca/local/files/CSN-Documents/CSN %20Position %20Paper %20Sept2006.pdf](http://www.csnsn.ca/local/files/CSN-Documents/CSN%20Position%20Paper%20Sept2006.pdf)
22. Caskey FJ, Wordsworth S, Ben T et al. Early referral and planned initiation of dialysis: what impact on quality of life? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(7):1330–1338. doi: 10.1093/ndt/gfg156
23. Yin Y, Cao Y, Yuan L. Outcome and Safety of Unplanned-

Start Peritoneal Dialysis according to Break-In Periods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif* 2021;50(2):161–173. doi: 10.1159/000510550

24. Htay H, Johnson DW, Craig JC et al. Urgent-start peritoneal dialysis versus conventional-start peritoneal dialysis for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD012913. doi: 10.1002/14651858.CD012913.pub2

25. Htay H, Johnson DW, Craig JC et al. Urgent-start peritoneal dialysis versus haemodialysis for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1:CD012899. doi: 10.1002/14651858.CD012899.pub2

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

Сведения об авторах:

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

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

About the authors:

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

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

Поступила в редакцию: 29.04.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 29.04.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© М.В. Проскура, Э.К. Петросян, П.Э. Повилайтите, Б.Л. Кушнир, 2021
УДК 616.61 : 612.017.1]-008.1-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-48-56

М.В. Проскура^{1*}, Э.К. Петросян¹, П.Э. Повилайтите², Б.Л. Кушнир¹

ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ IgA-НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

¹Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ²Патологоанатомическое бюро Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Течение, исходы первичной IgA-нефропатии у детей вариабельны. Назначение своевременной терапии лицам с высоким риском позволит отсрочить развитие терминальной почечной недостаточности. **ЦЕЛЬ:** анализ факторов риска прогрессирования и исходов у детей с IgA-нефропатией с учетом клинко-морфологических данных в дебюте и при динамическом наблюдении. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно исследовано 75 детей, медиана наблюдения составила 28 мес. Медиана возраста дебюта составила 9,1 года. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я – больные с идиопатической IgA-нефропатией (n=53), 2-я – больные с пурпурой Шенлейна–Геноха (n=22). Всем пациентам морфологически подтвержден диагноз первичной IgA-нефропатии. Данные нефробиопсии классифицированы по Оксфордской шкале (MEST-C). Анализировались возраст дебюта и первичной госпитализации, уровень протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в дебюте, через 12 мес, по окончании наблюдения, среднее артериальное давление, баллы MEST-C шкалы, лекарственная терапия перед нефробиопсией. Прогрессирование оценивалось по снижению СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Исходы оценены по отсутствию/наличию ремиссии. Проводился поиск факторов, влияющих на СКФ в конце наблюдения. Анализ данных выполнялся с применением t-критерия Стьюдента, Манна–Уитни, χ^2 , Фишера, линейной регрессионной модели, бинарной логистической регрессии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В отличие от взрослых прогностическая ценность MEST-C шкалы у детей не доказана, не сопряжена со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м². СКФ по окончании наблюдения в группе идиопатической IgA-нефропатии была ниже, чем во 2-й группе. Использование множественной линейной регрессии позволяет предсказывать СКФ в среднем через 28 мес наблюдения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Влияние морфологических факторов на исход и течение IgA-нефропатии не доказано. Уровень СКФ в дебюте, среднее АД и возраст первичного обращения оказались независимыми переменными, позволяющими выделить детей с ожидаемым снижением СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² в группу особого диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, пурпура Шенлейна–Геноха, гломерулонефрит, дети, прогрессирование, хроническая болезнь почек, факторы риска

М.В. Proskura^{1*}, E.K. Petrosyan¹, P.E. Povilaitite², B.L. Kushnir¹

RISK FACTORS FOR PROGRESSION IgA-NEPHROPATHY IN CHILDREN

¹Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ²Rostov Region "Pataloanatomical Bureau", Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The course and outcomes of primary IgA nephropathy in children are variable. Early therapy for high-risk individuals can help to delay the development of end-stage renal disease. **THE AIM:** to analysis of risk factors for progression and outcomes in children with IgA nephropathy, taking into account clinical and morphological data at the onset and during follow-up. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective study of 75 children was carried out; the median follow-up was 28 months. The median age of onset was 9.1 years. Patients were divided into 2 groups: 1st – patients with idiopathic IgA nephropathy (n = 53), 2nd – patients with Shenlein-Henoch purpura (n = 22). The diagnosis of primary IgA nephropathy was morphologically confirmed in all patients. Nephrobiopsy data were classified according to the Oxford scale (MEST-C score). The age of onset and first-time admission, the level of proteinuria and glomerular filtration rate (GFR) at the onset, at 12 months, at the end of follow-up, mean arterial blood pressure, MEST-C score, medication before nephrobiopsy were investigated. Progression was determined as a decrease in GFR less than 60 ml/min/1.73 m². Outcomes were assessed by absence/presence of remission. We provided a search for factors influencing GFR at the end of the follow-up. Data analysis was performed using Student's t-test, Mann-Whitney, χ^2 , Fisher, linear regression model, binary logistic regression. **RESULTS.** Unlike adults, the predictive value of the MEST-C score in children has not been proven and is not associated with a decrease in GFR <60 ml/min/1.73 m². GFR at the end of follow-up was lower in the idiopathic IgA nephropathy group than in group 2. The use of multiple linear regression predicts GFR on average after 28 months of observation. **RESULTS.** Unlike adults, the predictive value of the MEST-C scale in children has not been proven and is not associated with a decrease in GFR <60 ml/min/1.73 m². GFR at the end of follow-up was lower in the idiopathic IgA nephropathy group. The use of multiple linear regression predicts GFR on

Контактная информация:

*Проскура М.В. 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

Corresponding author:

* M.V. Proskura 119571, Leninsky Prospect, 117, 119571, Moscow. Phone: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

average after 28 months of observation. **CONCLUSIONS.** The influence of morphological factors on the outcome and course of IgA nephropathy has not been proven. The level of GFR at the onset, mean blood pressure, and the age of the first-time admission turned out to be independent variables, which made it possible to identify children with an expected decrease in GFR less than 90 ml/min / 1.73 m² to the group of specific outpatient follow-up.

Keywords: IgA nephropathy, Schoenlein-Henoch purpura, glomerulonephritis, child, disease progression, chronic kidney disease, risk factors

Для цитирования: Проскура М.В., Петросян Э.К., Повилайтите П.Э., Кушнир Б.Л. Факторы риска прогрессирования IgA-нефропатии у детей. *Нефрология* 2021;25(4):48-56. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-48-56

For citation: Proskura M.V., Petrosyan E.K., Povilaitite P.E., Kushnir B.L. Risk factors for progression IgA-nephropathy in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):48-56 (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2021-25-4-48-56

ВВЕДЕНИЕ

Первичная IgA-нефропатия (IgA-N), которая представлена идиопатической IgA-N и пурпурой Шенлейна-Геноха (ПШГ) [1] является гетерогенной патологией, клинические проявления, течение и исходы которой довольно вариабельны как у детей, так и у взрослых [2]. Частота ее выявления колеблется в зависимости от региона не только благодаря различной генетической предрасположенности к IgA-N [3, 4], но и наличием или отсутствием скрининга латентных форм (микрогематурия, протеинурия) в детском возрасте. Например, в Японии существует программа скрининга школьников, у которых обнаруживают заболевание на начальной стадии – бессимптомной гематурии при наличии или отсутствии протеинурии [5]. В европейских странах частота IgA-N у детей значимо ниже, вероятно, ввиду отсутствия аналогичных программ; данных о распространении IgA-N у детей в РФ в настоящее время нет. В Северной Америке, напротив, протеинурия выше следовой уже является показанием к проведению нефробиопсии, следовательно, выявляемость IgA-N также выше, чем в Европе [4]. Прогрессирование IgA-N, вплоть до терминальной почечной недостаточности (тПН), у детей значительно медленнее, чем у взрослых, хотя некоторые и достигают ее до 18 лет [6, 7], и у данного положения существуют несколько объяснений. Во-первых, в детском возрасте диагностика заболевания более ранняя (самостоятельный скрининг родителями измененных анализов мочи у детей и обращение к педиатру и/или нефрологу). Это сопровождается ранним началом терапии и впоследствии удлиняет период сохранной функции почек. Во-вторых, у части детей неуклонное прогрессирование отмечается уже после 18 лет, таким образом, они уже входят в группу взрослых пациентов и не учитываются в педиатрической практике [8]. Нельзя не упомянуть и о тех детях, у которых прогрессирование не произойдет, так как в литературе описаны случаи спонтанной ремиссии IgA-N [9]. Учи-

тая вариативность течения заболевания, целью нашего исследования был поиск тех ранних предикторов прогрессирования, которые позволили бы улучшить исходы IgA-N. При своевременной терапии у лиц с высоким риском возможно предотвратить необратимую утрату функционирующей почечной паренхимы вследствие склероза и, тем самым, можно отсрочить формирование тПН [10].

Несколько недавно проведенных исследований больных с IgA-N для прогнозирования риска прогрессирования заболевания рассматривали различные клинические и морфологические критерии, используя Оксфордскую шкалу (MEST-C) [11–15]. Ряд исследований включали в себя ограниченное число пациентов, конечных и суррогатных точек [16–18], в связи с чем их результаты при использовании многофакторного регрессионного анализа Кокса оказались статистически незначимыми [16]. Наиболее объективным для оценки сопоставимости результатов по IgA-N нами было выбрано ретроспективное многоцентровое исследование анализа 174 случаев европейской группы VALIGA [19], которое проводилось для валидации Оксфордской шкалы (MEST-C) у детей. У пациентов отмечалась широкая вариабельность как клинических, так и морфологических проявлений. Исход оценивался по достижении тПН или снижении СКФ на 50% от исходной, а также по кривой снижения СКФ в динамике [19].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При ретроспективном анализе в исследование вошли 75 детей (табл. 1), медиана возраста первичной госпитализации в РДКБ составила 12,0 лет (от 3,0 до 17,0; Q₁–Q₃ 7,0–14,2), медиана наблюдения составила 28 (12–38) мес. Медиана возраста дебюта составила 9,1 года (от 2,0 до 16,0; Q₁–Q₃ 6,0–12,5). Дети были разделены на 2 группы: 1-я – больные с идиопатической IgA-нефропатией (n=53), 2-я – больные с пурпурой Шенлейна-Геноха (n=22). Все пациенты прошли полное обследование по нефрологическому

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование
Characteristics of patients included in the study

Показатель	Идиопатическая IgA-нефропатия n=53	Пурпура Шенлейна-Геноха n=22
Соотношение мальчиков/девочек	33/20	10/12
Длительность наблюдения в РДКБ, мес. (Me, Q ₁ –Q ₃)	27 (20–37)	29 (23–35)
Форма дебюта заболевания, %:		
изолированный мочевого синдром (микрогематурия и протеинурия)	41,5	31,8
изолированный мочевого синдром (макрогематурия)	22,6	13,6
нефритический синдром	13,2	27,3
нефротический синдром	18,9	27,3
быстро прогрессирующий гломерулонефрит	1,9	0
острое почечное повреждение	1,9	0
Уровень протеинурии в дебюте, г/сут/1,73 м ²	0,90 (0,5–2,0)	0,98 (0,4–1,2)
Среднее АД в дебюте, мм рт. ст. (M, 95 % CI)	85,0 (81,6–88,3)	82,2 (76,9–87,6)
СКФ в дебюте заболевания, мл/мин/1,73 м ² (M±SD, 95 % CI)	97,7±26,9 (90,3–105,1)	111,1±23,3 (102,1–120,2)
Лекарственная терапия, проводившаяся до биопсии почки (%):		
иАПФ, БРА	1,5	0,9
иммуносупрессивная терапия ^{1*}	2,8	0,9

1* – глюкокортикостероиды, микофенолата мофетил, циклоспорин А, циклофосфамид.

1* – glucocorticosteroids, mycophenolate mofetil, cyclosporin A, cyclophosphamide.

профилю (осмотр, сбор анамнеза, лабораторное, инструментальное, морфологическое обследование). При сборе анамнеза уточнялась форма дебюта заболевания: изолированный мочевого синдром (ИМС) в виде сочетания микрогематурии (ГУ) и следовой протеинурии (ПУ), ИМС в виде рецидивирующей макрогематурии (м-ГУ), нефритический синдром (НефС), нефротический синдром (НС) с гематурией (ГУ) и/или артериальной гипертензией (АГ), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН), острое почечное повреждение (ОПП). Также учитывалось, у какой части пациентов за период наблюдения в РДКБ, дебют которых протекал с ИМС, заболевание трансформировалось в виде развития НефС или смешанного НС, т.е. наблюдалась смена клинической формы на более тяжелую.

Оценивалась лекарственная терапия, предшествовавшая биопсии: использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и/или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)], иммуносупрессивных препаратов – глюкокортикостероидов (преднизолон/метилпреднизолон), а также других препаратов (микофенолатамофетил, такролимус, циклоспорин А, циклофосфамид). В лабораторных показателях учитывались: уровень ПУ в дебюте (г/сут 1,73 м²), среднее артериальное давление (ср. АД) в дебюте, рассчитанное как 1/3 пульсового давления (систолическое АД – диастолическое АД) + диастолическое АД; наличие/от-

сутствие артериальной гипертензии на момент проведения нефробиопсии. Расчет СКФ производился по улучшенной формуле Шварца [20].

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Нефробиоптат был исследован с помощью световой, электронной микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования. У всех пациентов с установленным диагнозом первичной IgA-N данные световой микроскопии были оценены по Оксфордской шкале (MEST-C) (табл. 2).

По результатам полученных больными баллов

Таблица 2 / Table 2

**Оксфордская классификация
IgA-нефропатии**
Oxford classification of IgA nephropathy

M – мезангиальная гиперклеточность	M ₀	≤ 50 % клубочков
	M ₁	> 50 % клубочков
E – эндокапиллярная гиперклеточность	E ₀	Отсутствует
	E ₁	Присутствует
S – сегментарный гломерулосклероз	S ₀	Отсутствует
	S ₁	Присутствует
T – канальцевая атрофия / интерстициальный фиброз	T ₀	Присутствует в менее 25 % площади
	T ₁	Присутствует в 25 % до 50 % площади
	T ₂	Присутствует в более 50 % площади
C – полулуния	C ₀	Отсутствуют
	C ₁	Присутствуют в ≤25 % клубочков
	C ₂	Присутствуют в > 25 % клубочков

MEST-C шкалы проводился анализ влияния отдельных её показателей на скорость клубочковой фильтрации дебюта, динамику её снижения, конечную СКФ и исход заболевания. Учитывалась сумма MEST-C баллов, а также принадлежность к одной и четырех морфологических групп MEST-C, сформированной по следующему принципу: пациенты с преобладанием гиперклеточности (M_1 и/или E_1), пациенты с преимущественно склеротическими изменениями (S_1 и/или C_1 , и/или T_1) и пациенты с сочетанием гиперклеточности и склероза (по шкале имели min 1 балл по M/E и min 1 балл по S, T или C), а также пациенты, имевшие по результатам нефробиопсии $M_0E_0S_0T_0C_0$. Прогрессирование оценивалось по динамике снижения СКФ за период наблюдения в РДКБ и достижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² ввиду отсутствия пациентов, достигших за 12 мес наблюдения терминальной почечной недостаточности. В исследование были включены пациенты с периодом наблюдения в

РДКБ не менее 12 мес. Исходы классифицированы по достижении ремиссии или её отсутствию.

Данные описывались с применением описательной параметрической и непараметрической статистики. Анализ данных выполнялся с применением t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, χ^2 , точного критерия Фишера, линейной регрессионной модели, бинарной логистической регрессии. Различия признавались значимыми при значении критерия p менее 0,05. Вычисления производились с применением программы «SPSS Statistics v.26.0» ("SPSS Inc IBM Company", США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 75 пациентов с первичной IgA-N, из которых 53 ребенка были с идиопатической IgA-N, 22 – с пурпурой Шенляйна-Геноха, были оценены клинично-лабораторные показатели, представленные в табл. 3.

В результате сравнения данных у обеих групп выявлены статистически значимые различия воз-

Таблица 3 / Table 3

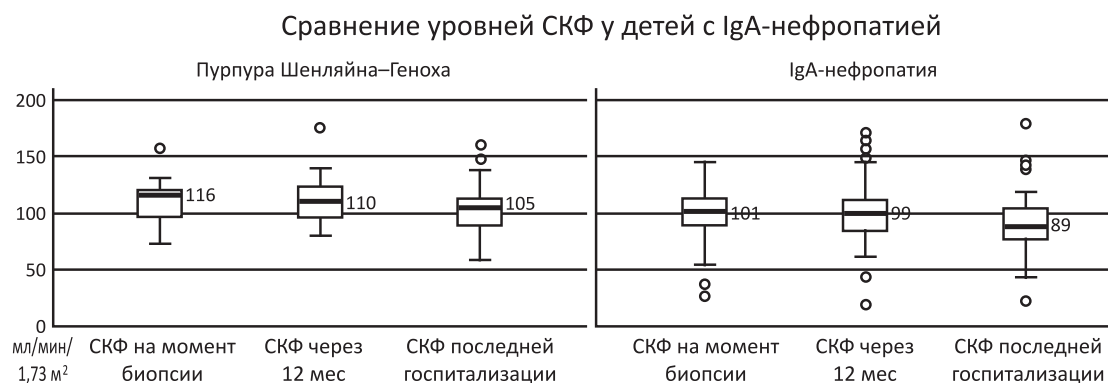
Сравнение клинично-лабораторных показателей в двух группах детей с первичной IgA-нефропатией

Comparison of clinical and laboratory data in two groups of children with primary IgA nephropathy

Показатель	IgA-нефропатия (n=53)	Пурпура Шенляйна-Геноха (n=22)	p
Возраст дебюта заболевания, лет (Me, min-max, Q_1 - Q_3)	11,0 (от 2,0 до 16,0; 7,0-13,1)	6,0 (от 2,0 до 14,0; 5,0-11,0)	0,003*
Возраст при поступлении, лет (Me, min-max, Q_1 - Q_3)	13,0 (от 3,0 до 17,0; 9,0-14,9)	7,3 (от 5,0 до 14,6; 6,0-12,5)	0,002*
Соотношение мальчиков/девочек	33/20	10/12	0,21
Длительность наблюдения в РДКБ, мес (Me, Q_1 - Q_3)	27 (20-37)	29 (23-35)	0,48
Форма дебюта заболевания, %:			
изолированный мочевого синдром (микрогематурия и протеинурия)	41,5	31,8	0,45
изолированный мочевого синдром (макрогематурия)	22,6	13,6	0,53
нефритический синдром	13,2	27,3	0,18
нефротический синдром	18,9	27,3	0,53
быстро прогрессирующий гломерулонефрит	1,9	0	-
острое почечное повреждение	1,9	0	-
Трансформация ИМС за период наблюдения в НефС/НС (%)	44,2	54,5	0,45
Уровень протеинурии в дебюте, г/сут/1,73 м ² (Me, Q_1 - Q_3)	0,90 (0,5-2,0)	0,98 (0,4-1,2)	0,74
Наличие персистирующей ПУ (более 6 мес) в анамнезе (%)	52,8	31,8	0,097
Среднее АД в дебюте, мм рт. ст. (M, 95 % CI)	85,0 (81,6-88,3)	82,2 (76,9-87,6)	0,54
Наличие АГ (%)	34,0	27,3	0,78
СКФ в дебюте заболевания, мл/мин/1,73 м ² (M $\pm$ SD, 95 % CI)	97,7 $\pm$ 26,9 (90,3-105,1)	111,1 $\pm$ 23,3 (102,1-120,2)	0,07
СКФ через 12 мес от начала наблюдения (мл/мин/1,73 м ² (M $\pm$ SD, 95 % CI)	100,0 $\pm$ 26,9 (92,5-107,6)	111,0 $\pm$ 23,3 (100,3-121,6)	0,11
СКФ последней госпитализации, мл/мин/1,73 м ² (M $\pm$ SD, 95 % CI)	89,4 $\pm$ 26,1 (82,1-96,8)	105,6 $\pm$ 23,9 (94,7-116,5)	0,017*
Лекарственная терапия, проводившаяся до биопсии почки (%):			
иАПФ, БРА	61,5	40,9	0,13
иммуносупрессивная терапия ^{1*}	52,8	90,9	0,02*

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

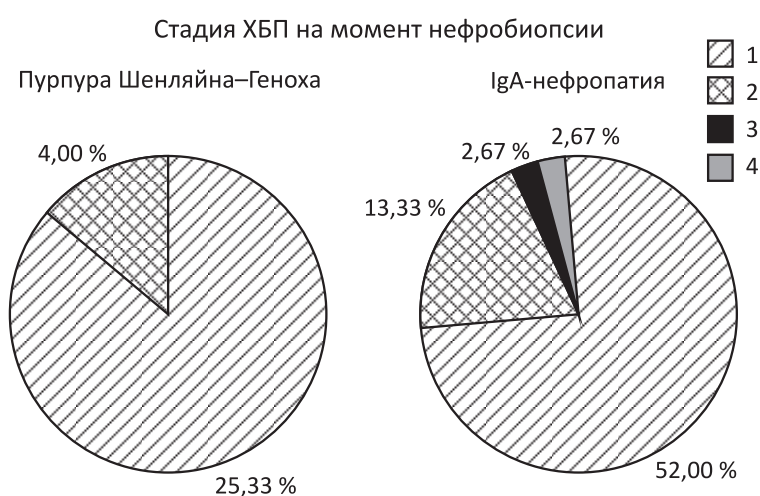
* Differences are statistically significant (p < 0.05).



раста дебюта, возраста при первичном поступлении в стационар и использовании иммуносупрессивной терапии до проведения нефробиопсии. Возраст дебюта детей с пурпурой Шенляйна-Геноха, а также возраст первичной госпитализации в РДКБ был меньше, чем у детей с идиопатической IgA-нефропатией ($p=0,003$ и $p=0,002$ соответственно). Иммуносупрессивная терапия до проведения нефробиопсии чаще была использована в группе ПШГ ($p=0,02$).

СКФ в дебюте и через 12 мес от начала наблюдения в обеих группах статистически значимо не отличалась, однако скорость клубочковой фильтрации последней госпитализации в группе IgA-N была ниже, чем у детей с ПШГ, и составила $89,4 \pm 26,1$ мл/мин/1,73 м² (95% CI 82,1–96,8), $p=0,017$. На рис. 1 представлена динамика изменения скорости клубочковой фильтрации на всём протяжении наблюдения. Статистически значимых отличий в группах 1 и 2 выявлено не было ($p=0,2$).

Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при последней госпитализации в РДКБ в группе 1 отмечалось у 5 (9,4%) пациентов (3 ребенка находились на 3а стадии ХБП, 1 – имел стадию 3б, 1–4 стадию ХБП). В группе 2 один пациент достиг СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и оказался на 3а стадии хронической болезни почек. ТПН за весь период наблюдения в РДКБ ни в одной из групп пациентов зарегистрирована не была. Значимых различий в динамике СКФ между группами получено не было ($p=0,2$).



На рис. 2 и 3 представлено графическое изображение изменения распределения стадий ХБП в обеих группах от момента биопсии до окончания наблюдения.

У 60% детей к моменту окончания наблюдения СКФ оставалась в пределах нормальных значений, 32% имели СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м²; 6,8% пациентов достигли 3а и 3б стадий ХБП, и у 1,3% СКФ была менее 30 мл/мин/1,73 м². При анализе распределения стадий ХБП в обеих группах были выявлены статистически значимые различия на 1 и 2 стадиях: доля ХБП 1 у детей с ПШГ была больше, чем при идиопатической IgA-нефропатии (p=0,013), а доля ХБП 2, напротив, меньше (p=0,028), т.е., в целом, прогрессирование заболевания в группе 1 было более выраженным, так как большая часть детей с идиопатической IgA-нефропатией продемонстрировали снижение СКФ за период наблюдения.

Сумма баллов Оксфордской шкалы в группах 1 и 2 представлена на табл. 3.

Среди 1-й группы M₀ наблюдалось у 10, M₁ у 43, E₀ у 45, E₁ у 8, S₀ у 16, S₁ у 37, T₀ у 46, T₁ у 7, C₀ у 49, C₁ у 4. В группе 2 M₀ наблюдалось у 4 детей, M₁ у 18 детей, E₀ у 17 детей, E₁ у 5 детей, S₀ у 12 детей, S₁ у 10 детей, T₀ у 20 детей, T₁ у 2 паци-

Таблица 4 / Table 4

Сумма баллов Оксфордской шкалы (n=75)
Oxford scale score (n = 75)

Количество баллов	Диагноз		p
	IgA-нефропатия (n=53)	Пурпура Шенлейна-Геноха (n=22)	
0	4 (7,5%)	1 (4,5%)	>0,005
1	12 (22,6%)	6 (27,3%)	
2	26 (49,1%)	11 (50,0%)	
3	9 (17,0%)	1 (4,5%)	
4	2 (3,8%)	3 (13,6%)	

Таблица 5 / Table 5

Сравнение морфологических групп по MEST-C шкале у детей с первичной IgA-нефропатией

Comparison of morphological groups using the MEST-C scale in children with primary IgA-nephropathy

Морфологическая группа	Диагноз		p
	IgA-нефропатия (n=53)	Пурпура Шенлейна-Геноха (n=22)	
M ₀ E ₀ S ₀ T ₀ C ₀	4 (7,5%)	1 (4,5%)	>0,005
M ₁ E ₁ S ₀ T ₀ C ₀	11 (20,8%)	5 (22,7%)	
M ₀ E ₀ S ₁ T ₁ C ₁	6 (11,3%)	3 (13,6%)	
M _n E _n S _n T _n C _n	32 (60,4%)	13 (59,1%)	

Таблица 6 / Table 6

Соотношение ремиссии с диагнозом первичной IgA-нефропатии (n=75)
Ratio of remission with the diagnosis of primary IgA-nephropathy (n = 75)

Ремиссия	Диагноз		p
	Идиопатическая IgA-нефропатия	Пурпура Шенлейна-Геноха	
Нет	4 (7,5%)	1 (4,5%)	0,72
Полная	37 (69,8%)	19 (86,4%)	0,68
Частичная	12 (22,6%)	2 (9,1%)	0,061

ентов, C₀ у 14 пациентов, C₁ у 8 пациентов. При сравнении значений каждого показателя (0 или 1 балл) по MEST-C шкале статистически значимо отличалось число полулуний в биоптате: у детей с ПШГ C₁ встречалось чаще (p=0,004) (табл. 5).

Учитывая ранее указанную Оксфордскую классификацию, были сформированы следующие морфологические группы пациентов, представленные в табл. 4.

При оценке зависимости СКФ последней госпитализации от различных клиничко-лабораторных факторов было получено следующее уравнение множественной линейной регрессии (1):

$$Y_{\text{СКФ}} = 108,564 + 0,365 \times X_{\text{СКФ1}} - 1,441 \times X_{\text{ВОЗР}} - 0,415 \times X_{\text{СР.АД}}, \quad (1)$$

где Y_{СКФ} – скорость клубочковой фильтрации последней госпитализации (мл/мин/1,73 м²), X_{СКФ1} – СКФ на момент нефробиопсии (мл/мин/1,73 м²), X_{ВОЗР} – возраст первичного обращения в стационар (лет), X_{СР.АД} – среднее артериальное давление (мм рт. ст.). Полученная модель была статистически значимой (p<0,001), характеризовалась коэффициентом корреляции r_{xy}=0,551, что свидетельствовало о наличии заметной связи по шкале Чеддока зависимой (Y_{СКФ}) и независимых (X) переменных.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, увеличение скорости клубочковой фильтрации на момент биопсии на 1 мл сопровождалось увеличением СКФ последней госпитализации на 0,37 мл, увеличение возраста первичного обращения на 1 год сопровождалось уменьшением СКФ последней госпитализации на 1,44 мл, увеличение среднего АД на 1 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением СКФ последней госпитализации на 0,42 мл. Коэффициент детерминации R² свидетельствовал об учете в вышеуказанной модели 30,3% факторов от общего числа всех факторов, определяющих СКФ последней госпитализации.

С целью попытки формирования прогностической модели использовалась бинарная логистическая регрессия, с помощью которой оценивалось влияние на исход (наличие/отсутствие ремиссии) всех клинико-лабораторных и морфологических факторов. Достоверных моделей с достаточным уровнем чувствительности и специфичности получено не было.

Исходы в обеих группах представлены в табл. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

IgA-нефропатия у детей среди первичных гломерулонефритов занимает третье место [22], а во взрослом возрасте уже лидирует [21]. В Европе по данным результатов нефробиопсий всех детей с гломерулонефритами IgA-N обнаруживается в 20% случаев [23]. Ранняя диагностика заболевания, диспансерное наблюдение детей, своевременное лечение, а также выявление ранних предикторов прогрессирования болезни крайне важно в практике педиатра. Это позволит отсрочить формирование терминальной почечной недостаточности, необходимость проведения заместительной почечной терапии [10, 19], которая возникает примерно у 20% больных после достижения возраста 20 лет [23].

Учитывая современную клиническую классификацию IgA-нефропатии, включающую в себя идиопатическую IgA-нефропатию и пурпуру Шенляйна–Геноха, полученные различия в клинико-лабораторных данных, а также в исходах этих заболеваний помогают выделить идиопатическую IgA-нефропатию как нозологию с более непредсказуемым и неблагоприятным прогнозом у детей. ПШГ, как заболевание с более яркой клинической картиной, дебют которого достоверно раньше наблюдался в группе исследуемых, вероятно, являлось более весомой причиной обращения за медицинской помощью, о чем свидетельствует более раннее (на 0,7 года) поступление детей с ПШГ в стационар. По этой же причине тактика ведения детей из 2-й группы включала статистически значимое раннее (до проведения биопсии) назначение иммуносупрессивных препаратов, оказывающих непосредственное влияние на активность заболевания, а затем и на прогноз.

Вероятно, не форма дебюта, как таковая, могла оказать положительное влияние на исход, а именно обращаемость, зависевшая от формы дебюта, являлась предиктором лучшего прогноза в связи с ранним лечением и комплаентностью родителей.

Такие клинические характеристики, как уровень протеинурии, среднее артериальное давление, СКФ в дебюте у детей не оказались статистически значимыми, т.е. не повлияли на исход в отличие от взрослых. Это в свою очередь может быть объяснено возрастной гетерогенностью исследованных групп и необходимостью кластеризации детей с первичной IgA-нефропатией с выделением более однородных по массо-ростовым и возрастным показателям групп. В рамках данных групп влияние вышеуказанных факторов может оказаться значимым, а также позволит выделить конкретные «пороговые» величины ПУ, АД и СКФ, на которые можно будет ориентироваться врачам практического здравоохранения.

Принимая во внимание скорость клубочковой фильтрации в трех точках – на момент биопсии, через 12 мес от начала наблюдения и в конце наблюдения, значимые различия получены для последней точки при статистически незначимом отличии периода наблюдения в РДКБ, т.е. СКФ третьей точки в обеих группах была получена через сходные периоды наблюдения (в мес), а значит более низкое значение СКФ в группе IgA-нефропатии можно считать валидным.

С помощью уравнения множественной линейной регрессии возможно предсказывать скорость клубочковой фильтрации в среднем через 28 мес наблюдения, что, в свою очередь, позволит обнаружить детей с предполагаемым снижением СКФ <90 мл/мин/1,73 м² и выделить этих пациентов в группу диспансерного учета.

Влияние клинических, лабораторных, а также морфологических показателей в различной их комбинации при попытке формирования прогностической модели снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² не позволило достичь статистически значимого результата, вероятно, по причине достижения этой точки лишь у 8,1% ввиду низкой скорости прогрессирования в детском возрасте. Наличие фокального гломерулярного склероза (S) или полулуний (C) значимого влияния ни на достижение конечной точки, ни на исход заболевания в обеих группах не имели. Это положение, противоречащее таковому у взрослых пациентов, может иметь ряд объяснений. Во-первых, процедура забора материала при пункционной нефробиопсии не мультифокальна, толщина пункционной иглы отличается в возрастных группах, поэтому присутствие отдельных полулуний или фокально склерозированных клубочков не отражает их реальную распространенность в обеих почках. Во-вторых, количество клубочков, которое ис-

следует врач-патологоанатом в микропрепарате, варьирует от пациента к пациенту. В-третьих, по мере роста детей и увеличения объема почечной паренхимы пропорционально физическому развитию достоверно предсказать прогноз статистически сложно. Это потребует выделения небольших подгрупп по возрастам в каждой из когорт и оценки полученных результатов на статистически значимых по числу и неоднородных подгруппах, что возможно лишь при проведении многоцентрового исследования.

Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в качестве конечной точки продиктовано в нашем исследовании тем, что при последней госпитализации в РДКБ лишь 8,1 % пациентов её достигли. В японском валидационном исследовании [17] также использовали раннюю конечную точку – снижение СКФ менее 60/мл/мин/1,73 м², однако, другие авторы [14, 15] использовали комбинированную конечную точку (достижение ТПН и снижение СКФ на 50% от исходной). Это, с одной стороны, затрудняет сравнение результатов, но с другой стороны – может быть показателем более благоприятного исхода японских пациентов и меньшей скоростью прогрессирования благодаря своевременному оказанию медицинской помощи на амбулаторном (скрининг) и стационарном этапах либо более легких случаев заболевания, оказавшихся в исследуемой группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе морфологических данных достоверных факторов, влияющих на исход и течение IgA-нефропатии, не было обнаружено. Однако такие клинические характеристики пациентов, как уровень СКФ в дебюте, среднее АД и возраст первичного обращения, оказались независимыми факторами, влияющими на СКФ за 28 мес (>2 лет) наблюдения, что позволит прицельно выделить детей с риском снижения СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² для диспансерного наблюдения. Это делает возможным более ранний старт лекарственной терапии для сохранения максимально возможного объема функционирующей почечной паренхимы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Delos Santos NM, Wyatt R: Pediatric IgA nephropathies: clinical aspects and therapeutic approaches. *J Semin Nephrol* 2004;24(3):269–286. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.007
2. Nicoara O, Twombly K. Immunoglobulin A Nephropathy and Immunoglobulin A Vasculitis. *Pediatric Clinics of North America* 2019;66(1):101–110. doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.008
3. Li M, Yu X.-Q. Genetic Determinants of IgA Nephropathy: Eastern Perspective. *Seminars in Nephrology* 2018;38(5):455–460. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.015
4. Neugut YD, Kiryluk K. Genetic Determinants of IgA Nephropathy: Western Perspective. *Seminars in Nephrology* 2018;38(5):443–454. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.014
5. Tomino Y. Diagnosis and treatment of patients with IgA nephropathy in Japan. *Kidney Research and Clinical Practice* 2016;35(4):197–203. doi: 10.1016/j.krcp.2016.09.001
6. Coppo R. Clinical and histological risk factors for progression of IgA nephropathy: an update in children, young and adult patients. *Journal of Nephrology* 2016;30(3):33–346. doi: 10.1007/s40620-016-0360-z
7. Maliakkal JG, Hicks MJ, Michael M et al. Renal Survival in Children with Glomerulonephritis with Crescents: A Pediatric Nephrology Research Consortium Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(8):2385. doi: 10.3390/jcm9082385
8. Diciolla M, Binetti G, Di Noia T et al. Patient classification and outcome prediction in IgA nephropathy. *Computers in Biology and Medicine* 2015;66:27–286. doi: 10.1016/j.compbiomed.2015.09.003
9. ShimaY, Nakanishi K, Hama T et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2013;28:71–76
10. Locatelli F, Del Vecchio L, Ponticelli C. Should we really STOP treating patients with IgA nephropathy with steroids? *Physiology International* 2018;105(2):101–109. doi: 10.1556/2060.105.2018.2.10
11. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
12. Soares MFS, Roberts ISD. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Seminars in Nephrology* 2018;38(5):477–484. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.017
13. Maixnerova D, Reily C, Bian Q et al. Markers for the progression of IgA nephropathy. *Journal of Nephrology* 2016;29(4):535–541. doi: 10.1007/s40620-016-0299-0
14. Coppo R, D'Arrigo G, Tripepi G et al. ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Is there long-term value of pathology scoring in immunoglobulin A nephropathy? A validation study of the Oxford Classification for IgA Nephropathy (VALIGA) update. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(6):1002–1009. doi: 10.1093/ndt/gfy302
15. Xu K, Zhang L, Ding J et al. Value of the Oxford classification of IgA nephropathy in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Nephrol* 2018;31(2):279–286. doi: 10.1007/s40620-017-0457-z
16. Edström Halling S, Söderberg MP, Berg UB. Predictors of outcome in paediatric Ig A nephropathy with regard to clinical and histopathological variables (Oxford classification). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:715–722. doi: 10.1093/ndt/gfr339
17. ShimaY, Nakanishi K, Hama T et al. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:783–792. doi: 10.1007/s00467-011-2061-0
18. Le W, Zeng CH, Liu Z et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy for pediatric patients from China. *BMC Nephrol* 2012;13:158. doi: 10.1186/1471-2369-13-158
19. Coppo R, Lofaro D, Camilla RR et al. Risk factors for progression in children and young adults with IgA nephropathy: an analysis of 261 cases from the VALIGA European cohort. *Pediatr Nephrol* 2017;32(1):139–150. doi: 10.1007/s00467-016-3469-3
20. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287
21. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12(4):677–686. doi: 10.2215/cjn.07420716
22. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):414–430. doi: 10.1093/ndt/gfq665Coppo R. Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Dis (Basel)* 2019;5(3):182–188. doi: 10.1159/000495751

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

Сведения об авторах:

Проскура Мария Владимировна
119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ, аспирант. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук
119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

Кушнир Берта Леонидовна
119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117/2. Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач-патологоанатом. Тел.: (+7) 910 401-60-63; E-mail: kushnir.bera@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0511-8222

Повилайте Патриция Эдмундовна, канд. биол. наук
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170а. Ростовской области Патологоанатомическое бюро, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, зав. отд. высокотехнологичных методов диагностики ГБУ РО «ПАБ». Тел.: (+7) 918 554-98-35; E-mail: povpe@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0934-0349

About the authors:

Mariia V. Proskura
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin PF, postgraduate. Phone: (+7) 495 936-91-30; E-mail: md.proskura@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1517-0251

Prof. Edita K. Petrosyan
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Hospital Pediatrics named after academician V.A. Tabolin PF, professor. Phone: (+7) 495 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

Berta L. Kushnir
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117, build 2. Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, pathologist. Phone: (+7) 910 401-60-63; E-mail: kushnir.bera@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0511-8222

Patrisia E. Povilaitite
344015, State Institution of Health, Rostov Region, "Pataloanatomical Bureau", Blagodatnaya str., 170a, 344015, Rostov-on-Don, Russian Federation, doctor of clinical and laboratory diagnostics. Phone: (+7) 918 554-98-35; E-mail: povpe@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0934-0349

Поступила в редакцию: 20.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 20.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© Э.Ф. Баринов, Х.В. Григорян, Ю.Ю. Малинин, 2021
УДК 616.379-008.64 : 616.613-003.7-06

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-57-63

Э.Ф. Баринов*, Х.В. Григорян, Ю.Ю. Малинин

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕФРОЛИТИАЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. До настоящего времени отсутствует понимание особенностей клинического течения и причин прогрессирования развития осложнений нефролитиаза (НЛТ), ассоциированного с сахарным диабетом (СД), что ограничивает разработку эффективных методов лечения пациентов с данной патологией почек. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучить молекулярные механизмы развития гематурии и лейкоцитурии при коморбидности нефролитиаза с СД 2-го типа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В работе проанализированы клинично-инструментальные и лабораторные данные 196 пациентов с НЛТ; в исследование включены 48 (24,5%) пациентов, у которых имела место коморбидность НЛТ с СД 2-го типа. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ. Для анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов (Тц) использовали агонисты: АТФ, ФАТ и коллаген (Sigma) в концентрациях EC50, вызывающих агрегацию на уровне 50% у здоровых лиц. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 48 пациентов, у которых НЛТ ассоциирована с СД 2-го типа, микрогематурия имела место у 27 (56,2%) пациентов, у 21 (43,8%) – макрогематурия. При микроскопии мочи у пациентов с коморбидностью НЛТ выявлено большее количество эритроцитов ($p=0,014$); в данной когорте больных чаще встречалась макрогематурия ($p=0,034$) и лейкоцитурия ($p=0,003$). Развитие осложнений нефролитиаза происходило на фоне повышения реактивности P2X-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($p<0,001$) Тц по сравнению с таковой у больных с НЛТ без СД. Прогрессирование лейкоцитурии сопровождалось увеличением выраженности гематурии и проявлялось возрастанием активности GPVI-рецепторов ($p<0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Влияние СД на патогенез осложнений НЛТ связано с усилением ишемии тканей почки, системной воспалительной реакции и ремоделирования стенки сосудов. Активность P2X-, ФАТ- и GPVI-рецепторов тромбоцитов можно рассматривать как систему потенциальных биомаркеров и прогностических факторов развития осложнений при коморбидности НЛТ с СД 2 типа.

Ключевые слова: нефролитиаз, СД 2 типа, гематурия, лейкоцитурия, рецепторы тромбоцитов

E.F. Barinov*, Kh.V. Grigoryan, Y.Yu. Malinin

MOLECULAR MECHANISMS OF COMPLICATIONS DEVELOPMENT OF NEPHROLITHIASIS ASSOCIATED WITH DIABETES TYPE 2

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

ABSTRACT

BACKGROUND. Until recently there is no understanding of the clinical features and the reasons for the progression of complications of diabetes-associated nephrolithiasis (NLT) which limits the development of effective treatment for patients with this kidney pathology. **THE AIM** was to investigate the molecular mechanisms of hematuria and leukocyturia in the comorbidity of nephrolithiasis with type 2 diabetes. **PATIENTS AND METHODS.** The study analyzed the clinical, instrumental, and laboratory data of 196 patients with NLT; the study included 48 (24.5%) patients with comorbidity of NLT with type 2 diabetes. All patients at the stage of hospitalization underwent a comprehensive clinical and laboratory examination according to the traditional scheme adopted for the diagnosis of NLT. ATP, PAF, and collagen (Sigma) agonists at EC50 concentrations causing aggregation at the 50% level in healthy individuals were used to analyze the functional activity of platelet (PLT) receptors. PLT aggregation was assessed by the turbidimetric method using a ChronoLog analyzer (USA). **RESULTS.** Microhematuria occurred in 27 (56.2%) patients and gross hematuria in 21 (43.8%) patients out of 48 patients with type 2 diabetes-associated NLT. Microscopy of urine in patients with comorbidity of NLT revealed a greater number of erythrocytes ($P = 0.014$); gross hematuria ($P = 0.034$) and leukocyturia ($p=0,003$) were more common in this cohort of patients. NLT complications occurred against the background of increased reactivity of P2X receptors, PAF receptor, and GPVI receptor ($p < 0.001$) of PLT compared with that in

Контактная информация:

*Баринов Э.Ф. 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, профессор. Тел.: (+38) 050 069 0470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242

Corresponding author:

*E.F. Barinov. 83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38)0500690470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242

patients with NLT without DM. The progression of leukocyturia was accompanied by increased severity of hematuria and was manifested by increased activity of GPVI receptors ($p < 0.001$). **CONCLUSION.** The influence of diabetes on the pathogenesis of NLT complications is associated with increased ischemia of kidney tissue, systemic inflammatory response, and vascular wall remodeling. The activity of P2X, PAF, and GPVI platelet receptors could be considered as a system of potential biomarkers and prognostic factors of complications in the comorbidity of NLT with type 2 diabetes.

Keywords: nephrolithiasis, type 2 diabetes, hematuria, leukocyturia, platelet receptors

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Молекулярные механизмы развития осложнений нефролитиаза, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа. *Нефрология* 2021;25(4):57-63. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-57-63

For citation: Barinov E.F., Grigoryan Kh.V., Malinin Y.Yu. Molecular mechanisms of complications development of nephrolithiasis associated with diabetes type 2. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):57-63 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-57-63

Факторами риска развития и прогрессирования нефролитиаза (НЛТ) считаются пожилой возраст, мужской пол, гипергликемия и диета, связанная с повышенным содержанием натрия и низким уровнем калия, магния и цитрата [1, 2]. Традиционно развитие гематурии при НЛТ связывают с размерами конкремента, наличием инфекции в мочевыводящих путях (МВП), иногда с состоянием системы гемостаза и т.п. Априори считается, что механическое повреждение слизистой оболочки МВП конкрементом является ключевым фактором патогенеза гематурии (повреждение сосудов). Однако в данном контексте более корректно учитывать инициацию воспалительной реакции [3], которая может проявляться инфильтрацией периваскулярной ткани лейкоцитами с последующей альтерацией стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Сахарный диабет (СД) считается фактором риска нефролитиаза [4], однако, причины этого явления не выяснены. Из наиболее известных гипотез можно упомянуть связь гипергликемии с инфекцией МВП [5], гендерную реактивность организма [6], снижение pH мочи [7]. Известно, что СД может проявляться гематурией, связанной с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием стенки сосудов [8], в том числе – с функцией нейтрофилов [9]. Логично предположить, что коморбидность НЛТ и диабета может сопровождаться увеличением тяжести гематурии и воспалительной реакции в слизистой оболочке МВП, тем более, если эти осложнения взаимосвязаны. В настоящее время этот вопрос не получил должного отражения в литературе, более того, сложно оценить какие молекулярные механизмы вовлечены в развитие осложнений при данной коморбидности НЛТ. Перспективными индикаторами механизмов развития гематурии и воспалительной реакции при НЛТ может быть функциональная активность пуриновых (P2X-, P2Y1-, P2Y12-), ФАТ-рецепторов и GP VI-рецепторов, участие

которых в воспалении и ремоделировании сосудистой стенки не вызывает сомнений [10, 11]. В этом контексте анализ рецепторного аппарата тромбоцитов (Тц) *in vitro* представляется перспективным, поскольку позволяет анализировать механизмы гемостаза и развития воспаления при действии основных факторов риска НЛТ и СД.

Цель исследования – изучить молекулярные механизмы развития гематурии и лейкоцитурии при коморбидности нефролитиаза с СД 2 типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы клиничко-инструментальные и лабораторные данные 196 пациентов с НЛТ. В когорте были 92 мужчины, средний возраст – $57,5 \pm 1,5$ года и 104 женщины, средний возраст – $57,2 \pm 1,4$ года. У 121 (61,7%) пациента с НЛТ отсутствовали СД и АГ, и у 48 (24,5%) имела место коморбидность НЛТ с СД 2 типа, у 21 (10,7%) – выявлена артериальная гипертензия и у 6 (3,1%) больных обнаружено сочетание СД 2 типа и артериальной гипертензии. В исследование включены 48 (24,5%) пациентов, у которых имела место только коморбидность НЛТ с СД 2 типа; из них в когорте представлено 20 (41,7%) мужчин и 28 (58,3%) женщин, средний возраст $55,4 \pm 3,4$ и $59,9 \pm 2,4$ года соответственно. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клиничко-лабораторные исследования, экскреторная урография, ультразвуковое исследование и компьютерная томография, микробиологический посев мочи), что позволяло диагностировать фазу ремиссии и рецидива ХОПН. Индикатором лейкоцитурии было увеличение количества лейкоцитов в моче выше >10 на 100 клеток в поле зрения, которое учитывалось при микроскопии осадка. Микрогематурию определяли при наличии 3 и более эритроцитов в поле зрения

при микроскопии осадка мочи; макрогематурия диагностировалась, если количество эритроцитов составляло $\frac{1}{2}$ и более поля зрения. Диагноз СД 2 типа устанавливался согласно критериям ВОЗ (ВОЗ, 2018). Концентрацию глюкозы оценивали глюкозооксидантным методом на спектрофотометре SPECORD-200 (Германия).

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [12]. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). Тромбоциты у больных с ХИМ использовали в качестве модели для оценки функциональной активности пуринового P2X-рецептора и ФАТ-рецептора, принимающих участие в модуляции развития воспалительной реакции, и GPVI-рецептора к коллагену IV-типа, отражающего ремоделирование сосудистой стенки. В исследовании использовали АТФ, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и коллаген (Sigma). В контрольной серии исследования на Тц здоровых волонтеров путем построения кривой доза–ответ определялась эффективная концентрация агониста (EC50), которая вызывала агрегацию на уровне $50,0 \pm 5,0\%$ (нормореактивность Тц). Для АТФ эффективная концентрация составила 500 мкМ, ФАТ – 150,0 мкМ, коллагена (1,0 мг/мл). Представленный выбор рецепторов обусловлен следующими соображениями: АТФ – локальный агонист, который накапливается в плотных гранулах Тц, поддерживает аутокринную стимуляцию Тц и паракринную активацию лейкоцитов путем стимуляции P2X-рецептора, следствием чего является открытие лиганд-зависимого Ca^{2+} -канала. Целесообразность анализа P2X-рецептора при коморбидности НЛТ с СД 2 типа обусловлена его участием во взаимодействии Тц и лейкоцитов путем формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА), обеспечивающих реализацию воспалительной реакции. ФАТ – паракринный фактор, обеспечивающий стимуляцию Тц, а также взаимодействие лейкоцитов и Тц. Агрегация Тц развивается при активации Gq-белка, связанного с ФАТ-рецептором. Уровень ФАТ в плазме считается: биомаркером воспаления; модулятором местных цитокиновых сетей. Растворимый коллаген IV типа – системный фактор, отражающий влияние концентрации растворимого коллагена в крови и/или экспрессии коллагена базальной мембраны сосудов на тромбоцитарное звено гемостаза. Агрегация обеспечивается активацией GPVI-рецептора, ассоциированного с тирозинкиназой. Интерес к GPVI-рецептору при

коморбидности НЛТ с СД 2 типа связан с его участием в: ремоделировании (синтезе и деградации) молекул внеклеточного матрикса, которые представлены в базальной мембране стенки сосудов; ремоделировании внеклеточного матрикса почки, связанного с развитием воспалительной реакции. Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького».

Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ($\bar{X}$) или его медианы (Me) и соответствующей ошибки средней арифметической (m). При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае различия закона распределения от нормального). Для выявления связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона или показатель ранговой корреляции Спирмена. Отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$. При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc v.19.8 («MedCalc Software», Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 121 (61,7%) пациента с НЛТ отсутствовал СД; средний возраст больных составил $55,7 \pm 3,1$ года. Уровень глюкозы в крови натощак составил $5,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Конкременты располагались у 38 (31,4%) пациентов в лоханке, у 31 (25,6%) – в верхней трети и у 52 (43,0%) больных – в средней и нижней трети мочеточника. У 44 (36,4%) пациентов диагностирована фаза рецидива и у 77 (63,6%) – фаза ремиссии ХОПН; 41 (33,9%) пациент принимал НПВП. Макрогематурия ($27,2 \pm 3,0\%$; 95% ДИ 21,2–33,3%) имела место у 90 (74,4%) пациентов, макрогематурия – у 31 (25,6%) больного. Из 48 пациентов, у которых НЛТ ассоциирована с СД 2 типа, в 37 (77,1%) случаях имела место легкая степень тяжести течения диабета – уровень глюкозы крови натощак $7,3 \pm 0,2$ ммоль/л (95% ДИ 7,0–7,6 ммоль/л); в 10 (20,8%) – выявлена средняя степень тяжести – $8,5 \pm 0,2$ ммоль/л (95% ДИ 7,9–9,1 ммоль/л), в 1 (2,1%) случае – тяжелая степень тяжести диабета. Конкременты располагались у 13 (27,1%) пациентов в лоханке, у 12 (25,0%) – в верхней трети и у 23 (47,9%) пациентов – в средней и нижней трети мочеточника. У 28 (58,3%) пациентов была фаза рецидива и у 20 (41,7%) – фаза ремиссии ХОПН;

НПВП принимали 27 (56,3 %) пациентов. Микрогематурия имела место у 27 (56,2 %) пациентов, у 21 (43,8 %) – макрогематурия. У пациентов с коморбидностью НЛТ и СД 2 типа при анализе мочи выявлено большее количество эритроцитов (на 66,3 %; $p=0,014$), а также чаще встречалась макрогематурия ($p=0,034$) по сравнению с пациентами, у которых имел место только НЛТ.

Гипотеза – если реактивность рецепторов на клетках-мишенях при коморбидности НЛТ с СД 2 типа отличается от таковой при наличии только НЛТ, то молекулярные механизмы, связанные с гипергликемией, могут быть фактором риска выраженности гематурии и тяжести воспалительной реакции, вызванных наличием конкрементов в МВП. *Исследовательский вопрос* – активность каких рецепторов Тц модулируется при наличии СД у пациентов с НЛТ? Сопоставление активности рецепторов Тц у пациентов с НЛТ при наличии и отсутствии СД (табл. 1) свидетельствует, что гипергликемия сопровождается повышением реактивности Р2Х-рецепторов (на 17,2 %, $p<0,001$), ФАТ-рецептора (на 12,9 %, $p<0,001$) и GPVI-рецептора (на 26,8 % $p<0,001$) по сравнению с таковой у больных с НЛТ без гипергликемии. Таким образом, влияние СД 2 типа на патогенез осложнений НЛТ связано: а) с ишемией тканей почки, сопровождающейся повышением содержания внеклеточных нуклеотидов и стимуляцией пуриновых Р2Х-рецепторов; б) развитием системной воспалительной реакции, сопровождающейся стимуляцией ФАТ-рецепторов Тц со стороны активированных лейкоцитов; в) ремоделированием стенки сосудов, которое проявляется повышением уровня в крови растворимого коллагена и стимуляцией GPVI-рецепторов. Молекулярные механизмы патогенеза, связанные с данными рецепторами, в конечном счете, могут потенцировать осложнения, вызванные наличием конкрементов в МВП.

Исследовательский вопрос – проявляется ли выраженность лейкоцитурии изменением активности рецепторов на Тц у пациентов с коморбидностью НЛТ и СД 2 типа? Для решения этой задачи на первом этапе анализа сопоставили количество лейкоцитов в моче у пациентов с НЛТ и НЛТ, ассоциированным с СД 2 типа. Оказалось, что при коморбидности НЛТ лейкоцитурия была в 2,3 раза выше ($p=0,003$), чем при наличии только НЛТ, $26,8\pm 4,5$ (размах min–max 13,0–100,0 лейкоцитов в п/зр) и $11,7\pm 0,9$ (размах min–max 10,0–50,0 лейкоцитов в п/зр) соответственно. На втором этапе пациентов распределили на две под-

Таблица 1 / Table 1

Различия индуцированной АТц (%) у больных с НЛТ при наличии и отсутствии СД
Differences of induced PLT aggregation (%) in patients with NLT with and without diabetes

Индуктор	НЛТ (n=121)		НЛТ+СД 2 типа (n=48)	
АТц	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АТФ (500 мкмоль)	$51,8\pm 1,2$	18,0–61,0	$60,7\pm 0,7$ $p<0,001$	50,0–67,0
ФАТ (150,0 мкмоль)	$59,6\pm 1,2$	44,0–80,0	$67,3\pm 1,8$ $p<0,001$	40,0–80,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	$47,7\pm 1,4$	17,0–76,0	$60,5\pm 1,7$ $p<0,001$	47,0–71,0

Примечание. p – вероятность различий АТц при ассоциации НЛТ с СД 2 типа относительно таковой у пациентов с НЛТ без СД. Note. p is the probability of PLT aggregation differences for NLT association with type 2 diabetes vs. patients with NLT without diabetes.

Таблица 2 / Table 2

Различия индуцированной АТц (%) при различной выраженности лейкоцитурии у больных с коморбидностью НЛТ и СД 2 типа
Differences of induced PLT aggregation (%) with different severity of leukocyturia in patients with comorbidity of NLT and type 2 diabetes

Индуктор	Подгруппа А (лейкоцитурия ≤ 15 в п/зр; n=28)		Подгруппа Б (лейкоцитурия > 15 в п/зр; n=20)	
АТц	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АТФ (500 мкмоль)	$58,0\pm 1,2$	50,0–65,0	$59,0\pm 1,3$	45,0–65,0
ФАТ (150,0 мкмоль)	$61,1\pm 2,6$	40,0–80,0	$65,8\pm 1,5$ $p_{\text{АТФ-ФАТ}}<0,01$	50,0–80,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	$59,6\pm 1,6$	50,0–69,0	$67,2\pm 1,0^{***}$ $p_{\text{АТФ-Коллаг}}<0,01$	60,0–73,0

Примечание. p – вероятность различий АТц с разными агонистами; *** вероятность различий АТц при различной выраженности лейкоцитурии.

Note. p is the probability of differences between PLT aggregation and different agonists; *** the probability of PLT aggregation differences for different severity of leukocyturia.

группы: А – с легкой степенью лейкоцитурии (менее или равно 15 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи) и Б – со средней + тяжелой степенью лейкоцитурии (более 15 лейкоцитов в поле зрения). Оказалось, что в подгруппе А активность всех рецепторов была сопоставимой ($p>0,05$), тогда как в подгруппе Б активность ФАТ– и GPVI-рецепторов превышала активность Р2Х-рецептора на 11,5 и 13,9 % ($p<0,01$) соответственно (табл. 2).

Необходимо выделить более высокую активность GPVI-рецепторов в подгруппе Б (на 12,7 %; $p<0,001$) по сравнению с таковой в подгруппе А. Вероятно, усиление деградации базальной мембраны стенки сосудов микроциркуляторного русла

является следствием возрастания тяжести воспаления в слизистой оболочке МВП. Выявленный уровень гиперреактивности рецепторов может быть как следствием воздействия на клетки-мишени патогенетических факторов гипергликемии, так и результатом взаимодействия рецепторов. Проверка данной гипотезы показала, что в подгруппе А имела связь между активностью ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($r=0,448$; $p<0,05$). Больше разнообразие взаимодействия рецепторов обнаружено в подгруппе Б. Во-первых, обнаружена корреляция между активностью P2X-рецептора и ФАТ-рецептора ($r=0,322$; $p<0,05$), что свидетельствует о связи между ишемией тканей почки и активацией лейкоцитов. Во-вторых, выявлена взаимосвязь между активностью P2X-рецептора и GPVI-рецептора ($r=0,430$; $p<0,05$), отражающая зависимость ишемии почки от ремоделирования стенки сосуда. В-третьих, сила связи между активностью ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($r=0,534$; $p<0,05$) была выше таковой в подгруппе А, что отражает увеличение зависимости деградации базальной мембраны стенки сосудов от функциональной активности лейкоцитов. Обнаруженные корреляции отражают функционирование патогенетических механизмов при ассоциации НЛТ и СД 2 типа с участием P2X, ФАТ- и GPVI-рецепторов. Вероятно, гипергликемия провоцирует повышение активности Тц лейкоцитов, что сопровождается ремоделированием и увеличением проницаемости стенки капилляров, посткапиллярных венул, следствием чего может быть усиление ишемии почки.

Гипотеза – если при прогрессировании лейкоцитурии происходит деградация коллагена базальной мембраны сосудов и повышается проницаемость сосудистой стенки, то возможно усиление гематурии. Проведенные исследования показали, что в подгруппе А у 23 (82,2%) пациентов имела место микрогематурия (до 100 эритроцитов в п/зр), у 2 (7,1%) пациентов макрогематурия и в 3 (10,7%) случаях гематурия отсутствовала. В подгруппе Б у 13 (65%) больных имела место микрогематурия и у 7 (35%) – макрогематурия. Обращает на себя внимание увеличение ($p=0,039$) частоты макрогематурии в подгруппе Б. Выраженность микрогематурии в подгруппе Б была в 5 раз выше, чем в подгруппе А, $76,6\pm5,2$ (95% ДИ 64,7–88,5%) и $15,5\pm3,3$ (95% ДИ 8,6–22,3%) соответственно. Таким образом, при коморбидности НЛТ и СД 2 типа возрастает риск гематурии, связанной с активацией рецепторов на Тц и лейкоцитах, что сопровождается деградацией коллагена IV-типа базальной мембраны сосудов и диapedезом эритроцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время Тц рассматриваются в виде адресатов и игроков, несущих и трансдуцирующих нарушение обмена веществ в сосудистое повреждение [13]. В этом контексте представляют интерес: а) гипергликемия, гликемическая изменчивость и резистентность к инсулину в качестве детерминант и предикторов активации Тц [14]; б) воспалительные медиаторы, секретируемые Тц, растворимый CD40-лиганд, растворимый CD36, Dickkopf-1 и, возможно, (sRAGE), которые расширяют функциональный репертуар Тц от участников гемостаза и тромбоза до мощных амплифайеров воспаления, способствующих высвобождению цитокинов и хемокинов, активации клеток и клеточно-клеточных взаимодействий [15]. Проведенное исследование выявило влияние СД 2 типа на патогенез НЛТ, которое проявлялось гиперреактивностью P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($p<0,001$). Ранее [16] сообщили о повышении активности рецепторов Тц у пациентов с диабетом, что сопровождалось тромбогенезом. Механизмы гиперреактивности Тц при СД связаны с: модуляцией пуринергической передачи сигналов [17]; повышением экспрессии P2Y₁₂-рецептора [18]; стимуляцией фермента Rac1 и нарушением продукции NO [19]; снижением в Тц уровня глутатиона, экспрессии глутатион-пероксидазы и супероксид дисмутаза вследствие высокого уровня метилглиоксана [20]. Отмеченная стимуляция P2X-рецепторов Тц может быть обусловлена повышением внеклеточного уровня пуринов вследствие перманентной гипоксии/ ишемии тканей почки при наличии НЛТ и диабета [21]. Эндогенные лиганды для пуриновых рецепторов (АТР, АДФ и аденозин) могут высвобождаться из разных типов клеток сосудистой стенки, а также из циркулирующих эритроцитов и тромбоцитов, причем ферменты-эктонуклеотидазы, отвечающие за конверсию пуринов, представлены на поверхности эндотелия [22]. Анализируя возможные последствия стимуляции P2X-рецепторов, следует упомянуть поддержание воспалительного процесса, который реализуется в результате взаимодействия Тц и лейкоцитов [23]; вазоконстрикцию, связанную с паракринным влиянием АТФ и АДФ на эндотелий и гладкие миоциты стенки сосудов [24].

При анализе механизмов воспалительной реакции заслуживает внимания активность ФАТ-рецепторов, поскольку их лиганд ФАТ: а) секретируется лейкоцитами и традиционно рассматривается как индикатор активности нейтрофи-

лов [25]; б) является индуктором формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при развитии воспаления [26]; в) считается провоспалительным медиатором и модулятором местных цитокиновых сетей [27]. В случае коморбидности НЛТ с СД гиперреактивность ФАТ-рецепторов на клетках-мишенях не только поддерживает системную воспалительную реакцию, но и может сопровождаться: снижением СКФ, появлением макроальбуминурии [28]; развитием микроангиопатии вследствие нарушения функции эндотелия [29]; повышением синтеза внеклеточного матрикса поскольку в фибробластах активируется внутриклеточный сигнальный путь протеинкиназа С – трансформирующий фактор роста $\beta 1$ [30].

Обнаруженное повышение активности GPVI-рецептора у пациентов с коморбидностью НЛТ, вероятно, обусловлено связыванием с индуктором матриксных металлопротеиназ (ММР) внеклеточного матрикса (EMMPRIN; CD147), который экспрессируется в тромбоцитах и лейкоцитах [31]. Kazushi Tsuda et al. [32] обращают внимание на особую роль внеклеточного матрикса при воспалении. Наибольший интерес представляет состояние коллагеновых волокон базальной мембраны (коллаген IV-типа) стенки сосуда и внеклеточного матрикса интерстициальной соединительной ткани (стромы органа). Большинство исследователей склоняются к мысли, что деградация белков внеклеточного матрикса почки и повышение проницаемости гистогематического барьера связаны с активацией ММР. При коморбидности НЛТ с СД гиперреактивность GPVI-рецептора к коллагену IV типа представляет интерес в связи с анализом причин гематурии. В этой связи необходимо упомянуть исследование [33], в котором было показано, что повышенный уровень коллагена IV-типа в сыворотке связан с ремоделированием кровеносных сосудов. Убедительные доказательства влияния ремоделирования сосудистой стенки на ее проницаемость приводят [34]. В этой связи СД может рассматриваться как важный фактор риска гематурии, поскольку высокий уровень глюкозы индуцирует экспрессию коллагена IV-типа, фибронектина и ламинина через путь сигнализации PI3K / Akt, что сопровождается ремоделированием стенки сосудов [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация НЛТ и СД 2 типа сопровождается увеличением выраженности микрогематурии и лейкоцитурии, возрастанием частоты случаев макрогематурии. Влияние диабета на патогенез осложнений НЛТ связано с усилением ишемии

тканей почки, системной воспалительной реакции и ремоделирования стенки сосудов, что проявлялось гиперреактивностью P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора на Тц. В данном контексте активность указанных рецепторов можно рассматривать как систему потенциальных биомаркеров и прогностических факторов развития осложнений при коморбидности НЛТ с СД 2 типа. Дальнейший анализ молекулярных механизмов взаимодействия и потенцирования воспаления и повышения проницаемости гистогематического и гистоуремического барьеров в слизистой оболочке МВП и гематурии позволит разработать новые стратегии профилактики и лечения осложнений при НЛТ, ассоциированном с СД 2 типа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Kim S, Chang Y, Jung H. et al. Glycemic Status, Insulin Resistance, and the Risk of Nephrolithiasis: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2020;76(5):658–668. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.013
2. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T. et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87(2):105–120. doi: 10.4081/aiua.2015.2.105
3. Olcucu MT, Teke K, Yalcin S. Characterizing the Association Between Toll-like Receptor Subtypes and Nephrolithiasis With Renal Inflammation in an Animal Model. *Urology* 2018;111:238. doi: 10.1016/j.urology.2017.09.026
4. Mefford JM, Tungate RM, Amini L et al. Comparison of Urolithiasis in the Presence and Absence of Microscopic Hematuria in the Emergency Department. *West J Emerg Med* 2017;18(4):775–779. doi: 10.5811/westjem.2017.4.33018
5. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber B et al. Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1363–1372. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.020
6. Lin B-B, Huang R-H, Lin B-L et al. Associations between nephrolithiasis and diabetes mellitus, hypertension and gallstones: A meta-analysis of cohort studies. *Nephrology (Carlton)* 2020;25(9):691–699. doi: 10.1111/nep.13740
7. Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol* 2020;202(5):953–965. doi: 10.1007/s00203-020-01818-x
8. Kim S, Chang Y, Jung H-S et al. Glycemic Status, Insulin Resistance, and the Risk of Nephrolithiasis: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2020;76(5):658–668. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.013
9. Carbone A, Salhi YA, Tasca A et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(4):393–400. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03113-2
10. Wang H-F, Yu Q-Q, Zheng R-F et al. Inhibition of vascular adventitial remodeling by netrin-1 in diabetic rats. *J Endocrinol* 2020;244(3):445–458. doi: 10.1530/JOE-19-0258
11. Binet F, Cagnone G, Crespo-Garcia S et al. Neutrophil extracellular traps target senescent vasculature for tissue remodeling in retinopathy. *Science* 2020;369(6506):eaay5356. doi: 10.1126/science.aay5356
12. Correa-Costa M, Andrade-Oliveira V, Braga TT et al. Activation of platelet-activating factor receptor exacerbates renal inflammation and promotes fibrosis. *Lab Invest* 2014;94(4):455–466. doi: 10.1038/labinvest.2013.155
13. Dwyer KM, Kishore BK, Robson S. Conversion of extracellular ATP into adenosine: a master switch in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(9):509–524. doi: 10.1038/s41581-020-0304-7

14. Harrison P, Mackie I, Mumford A. British Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Brit Journal of Haematology* 2011;155(1):30–44
 15. Buch A, Kaur S, Nair R et al. Platelet Volume Indices as Predictive Biomarkers for Diabetic Complications in Type 2 Diabetic Patients. *J Lab Physicians* 2017;9(2):84–88. doi: 10.4103/0974-2727.199625
 16. Arthur JF, Jandeleit-Dahm K, Andrews RK. Platelet Hyper-reactivity in Diabetes: Focus on GPVI Signaling-Are Useful Drugs Already Available? *Diabetes* 2017;66(1):7–13. doi: 10.2337/db16-1098
 17. Tokarz A, Szuścik I, Kuśnierz-Cabala B et al. Extracellular Vesicles Participate in the Transport of Cytokines and Angiogenic Factors in Diabetic Patients With Ocular Complications. *Folia Med Cracov* 2015;55(4):35–48
 18. Shilpi K, Potekar RM. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018;34(1):115–120. doi: 10.1007/s12288-017-0825-9
 19. Pereira ADS, de Oliveira LS, Lopes TF et al. Effect of gallic acid on purinergic signaling in lymphocytes, platelets, and serum of diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2018;101:30–36. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.029
 20. Hu L, Chang L, Zhang Y et al. Platelets Express Activated P2Y12 Receptor in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation* 2017;136(9):817–833. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.116.026995
 21. Schiattarella GG, Carrizzo A, Ildardi F et al. Rac1 Modulates Endothelial Function and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc* 2018;7(8):pii:e007322. doi: 10.1161/JAHA.117.007322
 22. Wang B, Yee Aw T, Stokes KY. N-acetylcysteine attenuates systemic platelet activation and cerebral vessel thrombosis in diabetes. *Redox Biol* 2018;14:218–228. doi: 10.1016/j.redox.2017.09.005
 23. Gong D-J, Wang L, Yan Y-Y et al. Diabetes aggravates renal ischemia and reperfusion injury in rats by exacerbating oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Ren Fail* 2019;41(1):750–761. doi: 10.1080/0886022X.2019.1643737
 24. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res* 2017;120(1):207–228. doi: 10.1161/CIRCRES-AHA.116.309726
 25. Wang W, Hu D, Feng Y et al. Paxillin mediates ATP-induced activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome. *BMC Biol* 2020;18(1):182. doi: 10.1186/s12915-020-00918-w
 26. Baudel MM-A, Espinosa-Tanguma R, Nieves-Cintrón M et al. Purinergic Signaling During Hyperglycemia in Vascular Smooth Muscle Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:329. doi: 10.3389/fendo.2020.00329
 27. Quiroga J, Alarcón P, Manosalva C et al. Mitochondria-derived ATP participates in the formation of neutrophil extracellular traps induced by platelet-activating factor through purinergic signaling in cows. *Dev Comp Immunol* 2020;113:103768. doi: 10.1016/j.dci.2020.103768
 28. Finsterbusch M, Schrottmaier WC, Kral-Pointner J et al. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets* 2018;29(7):677–685. doi: 10.1080/09537104.2018.1430358
 29. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I et al. Forty Years Since the Structural Elucidation of Platelet-Activating Factor (PAF): Historical, Current, and Future Research Perspectives *Molecules* 2019;24(23):4414. doi: 10.3390/molecules24234414
 30. Darestani SG, Kurano M, Shinnakasu A et al. Association between changes in the mRNA expression of platelet-activating factor receptor in peripheral blood mononuclear cells and progression of diabetic nephropathy. *Diabetol Int* 2019;11(1):11–18. doi: 10.1007/s13340-019-00394-w
 31. Kurano M, Darestani SG, Shinnakasu A et al. mRNA expression of platelet activating factor receptor (PAFR) in peripheral blood mononuclear cells is associated with albuminuria and vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:124–133. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.028
 32. Zhou S-X, Huo D-M, He X-Y et al. High glucose/lysophosphatidylcholine levels stimulate extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy via platelet-activating factor receptor. *Mol Med Rep* 2018;17(2):2366–2372. doi: 10.3892/mmr.2017.8102
 33. Pennings GJ, Yong AS, Wong C et al. Circulating levels of soluble EMMPRIN (CD147) correlate with levels of soluble glycoprotein VI in human plasma. *Platelets* 2014;25(8):639–642. doi: 10.3109/09537104.2013.852660
 34. Tsuda K. Angiotensin 1-7 and the Sympathetic Nervous System in Hypertensive Kidney Disease. *Am J Hypertens* 2019;32(10):e3. doi: 10.1093/ajh/hpz114
 35. Motegi S-I, Sekiguchi A, Fujiwara Ch et al. Possible association of elevated serum collagen type IV level with skin sclerosis in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2017;44(2):167–172. doi: 10.1111/1346-8138.13564
 36. Xie Y, Wang Y, Ding H et al. Highly glycosylated CD147 promotes hemorrhagic transformation after rt-PA treatment in diabetes: a novel therapeutic target. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):72. doi: 10.1186/s12974-019-1460-1
 37. Kostov K, Blazhev A. Use of Glycated Hemoglobin (A1c) as a Biomarker for Vascular Risk in Type 2 Diabetes: Its Relationship with Matrix Metalloproteinases-2, -9 and the Metabolism of Collagen IV and Elastin. *Medicina (Kaunas)* 2020;56(5):E231. doi: 10.3390/medicina56050231
- Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**
- Сведения об авторах:**
Проф. Барinov Эдуард Федорович, д-р мед. наук
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. Тел.: (+38) 050 069 0470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242
- Григорян Хачен Владимирович, канд. мед. наук
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра урологии. Тел.: (+38) 050 208 0622; e-mail: khachengrigroryan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8785-1662
- Малинин Юрий Юртевич, канд. мед. наук
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра урологии. Тел.: (+38) 050 764 4183 ; e-mail: jora2@list.ru. ORCID: 0000--0002-7809-5260
- About the authors:**
Prof. Eduard F. Barinov MD, PhD, DMedSci
83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38)0500690470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242
- Khachen V. Grigoryan, MD, PhD
83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38) 050 208 0622; e-mail: khachengrigroryan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8785-1662
- Yuri Yu. Malinin MD, PhD
83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38) 050 764 4183; e-mail: jora2@list.ru. ORCID: 0000-0002-7809-5260
- Поступила в редакцию: 19.02.2021
Принята в печать: 14.06.2021
Article received: 19.02.2021
Accepted for publication: 14.06.2021

© В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, А.В. Смирнов, О.В. Галкина, В.И. Трофимов, 2021
УДК 616.248 : 616.61-001] : 577.088

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-64-70

В.Н. Минеев^{1,2}, Т.С. Васильева³, А.В. Смирнов^{4,5}, О.В. Галкина⁵,
В.И. Трофимов^{1,2}*

УРОВЕНЬ КИМ-1 В МОЧЕ ПРИ НАЧАЛЬНОМ СНИЖЕНИИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Кафедра госпитальной терапии имени акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³Городская поликлиника № 34, Санкт-Петербург, Россия; ⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁵Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Ранее нами была постулирована общность патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП). Молекула-1 поражения почек (КИМ-1) рассматривается в качестве раннего биомаркера повреждения проксимальных почечных канальцев. В доступной литературе имеется единственное клиническое исследование КИМ-1 при БА у детей. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценить уровни КИМ-1 при различных вариантах БА. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 24 больных с БА. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по CKD-EPI. Концентрацию молекулы повреждения почек-1 (КИМ-1) в моче определяли методом иммуноферментного анализа. Альбумин в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом. VEGF-A в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (сэндвич вариант). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В моче больных с БА выявлена КИМ-1, причем её содержание у больных с неаллергическим вариантом значимо выше, чем у больных с аллергическим вариантом заболевания. Проведен факторный анализ, было выявлено: компонента КИМ-1 с высокой позитивной факторной нагрузкой связана с такой ключевой характеристикой БА, как тяжесть течения заболевания, а также с высокой негативной факторной нагрузкой – с компонентой скорости клубочковой фильтрации; компонента КИМ-1 с высокой позитивной факторной нагрузкой связана с наличием лекарственной непереносимости у больных БА; компонента микроальбуминурии негативно связана с тяжестью течения БА, а также с компонентами КИМ-1, VEGF-A, что, по-видимому, связано с применением при тяжелом течении БА системных глюкокортикоидов; компонента КИМ-1 позитивно связана с компонентой VEGF-A, что может указывать на возможное участие КИМ-1 в гипоксическом повреждении почек при БА. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют предполагать, что при БА, прежде всего, при неаллергическом варианте заболевания и тяжелом течении БА формируется повреждение почек, выявляемое с помощью молекулы-1 повреждения почек КИМ-1.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, молекула-1 повреждения почек, КИМ-1, VEGF-A

V.N. Mineev^{1,2}, T.S. Vasilieva³, A.V. Smirnov^{4,5}, O.V. Galkina⁵, V.I. Trofimov^{1,2}* KIM-1 LEVEL IN URINE WITH INITIAL REDUCTION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH VARIOUS BRONCHIAL ASTHMA VARIANTS

¹Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, ²Research Institute of rheumatology and allergology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ³City State Outpatient Clinic № 34, Saint-Petersburg, Russia; ⁴Department of propaedeutics of internal diseases, ⁵Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Previously, we postulated the common pathogenetic mechanisms in bronchial asthma (BA) and chronic kidney disease (CKD). The kidney injury molecule-1 (KIM-1) is considered as an early biomarker of the proximal renal tu-

Контактная информация:

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

Corresponding author:

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

bules damage. In the available literature, there is only one clinical study of KIM-1 in children BA. *THE AIM* of the study is to assess KIM-1 levels in different variants of BA. *PATIENTS AND METHODS*. The 24 BA patients were examined. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was calculated. The concentration of the kidney injury molecule -1 (KIM-1) in urine was determined by enzyme immunoassay. Urinary albumin was determined by the immunoturbidimetric method. VEGF-A in serum was determined by enzyme immunoassay (sandwich variant). *RESULTS*. In the urine of BA patients, KIM-1 was detected, and its level in patients with a non-allergic variant is significantly higher than in patients with an allergic variant of the disease. Factor analysis was carried out, the following was revealed: the KIM-1 component with a high positive factor load is associated with a key characteristic of BA such as the severity of the disease course, as well as with a high negative factor load – with a component of the glomerular filtration rate; the KIM-1 component with a high positive factor load is associated with the presence of drug intolerance in BA patients; the microalbuminuria component is negatively associated with the severity of BA disease course, as well as with the components KIM-1, VEGF-A, which seems to be associated with the use of systemic glucocorticoids in severe BA disease course; the KIM-1 component is positively associated with the VEGF-A component, which may indicate possible KIM-1 involvement in hypoxic kidney injury in BA. *CONCLUSION*. The obtained data suggest that in BA, first of all, in a non-allergic variant of the disease and in a severe course of BA, kidney injury is formed, detected using kidney injury molecule-1 KIM-1.

Keywords: bronchial asthma, chronic kidney disease, kidney injury molecule-1, KIM-1, VEGF-A

Для цитирования: Минеев В.Н., Васильева Т.С., Смирнов А.В., Галкина О.В., Трофимов В.И. Уровень КИМ-1 в моче при начальном снижении скорости клубочковой фильтрации у больных с различными вариантами бронхиальной астмы. *Нефрология* 2021;25(4):64-70. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-64-70

For citation: Mineev V.N., Vasilieva T.S., Smirnov A.V., Galkina O.V., Trofimov V.I. KIM-1 level in urine with initial reduction of glomerular filtration rate in patients with various bronchial asthma variants. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):64-70 (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2021-25-4-64-70

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами была постулирована общность ряда патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) [1], рассмотрены риски развития ХБП у пациентов с БА [2], выявлено снижение клубочковой фильтрации в зависимости от клинко-патогенетического варианта заболевания [3].

В качестве патогенетически значимых молекул при БА и ХБП могут представлять интерес так называемые биомаркеры повреждения почек, которые являются молекулами, участвующими в целом ряде общебиологических процессов (воспаление, иммунное реагирование, апоптоз, фиброзирование и т. п.). Среди них обращает внимание малоизученный (имеется единственная работа при БА у детей [4]) или, точнее, совсем не изученный при БА такой биомаркер, как молекула-1 поражения почек (КИМ-1).

В настоящее время КИМ-1 рассматривается в качестве раннего биомаркера повреждения проксимальных почечных канальцев при остром повреждении почек, а также появляются данные, указывающие на вовлечении этого биомаркера в развитие ХБП и почечного фиброза [5, 6].

Важно, что патогенетическая роль КИМ-1 обсуждается также с иммунологических позиций при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, а также при некоторых аллергических заболеваниях (астма, атопический дерматит) [6]. В доступной литературе

имеется единственное клиническое исследование КИМ-1 при бронхиальной астме у детей [4].

Цель исследования – оценить уровни КИМ-1 при различных вариантах бронхиальной астмы и сопоставить их с клинко-функциональными и лабораторными показателями при начальном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 24 больных с бронхиальной астмой (8 больных с аллергическим вариантом, 16 больных с неаллергическим вариантом заболевания). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2020). Все обследованные больные с БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты. Исследования уровней КИМ-1, VEGF-A, альбумина в моче проводили в лаборатории биохимического гомеостаза организма (зав. лабораторией, канд. биол. наук О.В. Галкина) НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Средний возраст больных с БА составил: с аллергическим вариантом – $59,6 \pm 4,8$ года, с не-

аллергическим вариантом – $61,1 \pm 3,1$; $p > 0,05$. Распределение обследованных лиц по полу в группах не различалось, преобладали лица женского пола: 87,7% – среди больных с БА. Длительность заболевания в среднем составляла: 10,5 лет.

Структура обследованных больных по тяжести течения бронхиальной астмы: легкое течение – 4 больных, средней тяжести – 17 больных, тяжелое – 3 больных.

Показатель $ОФВ_1$ (% от должного) составил для обследованных больных с БА 72,1%, что, в целом, характеризовал умеренные отклонения от соответствующих нормальных показателей.

Практически все больные с БА получали глюкокортикостероидные гормоны, причем применяли комбинированную наиболее безопасную и эффективную к настоящему времени ингаляционную терапию: будесонид и формотерол.

Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Концентрацию молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) в моче определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) наборами «Human Urinary TIM-1/KIM-1/HAVCR» (R&D systems, США). Нормальным уровнем KIM-1 в моче, принятым в лаборатории биохимического гомеостаза организма НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, считали диапазон от 0 до 1,0 нг/мл. Альбумин в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Furuno 90» (Япония) наборами ООО «Витал Девелопмент Корпорейшен» (Россия).

VEGF-A в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, сэндвич вариант) наборами «Human VEGF-A Platinum ELISA» («Bender MedSystems», Австрия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и средней ошибки ($M \pm m$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs).

Факторный анализ использовали для сокращения числа переменных и определения структуры взаимосвязей между ними. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные исследования KIM-1, альбумина в моче и рСКФ при различных вариантах бронхиальной астмы.

Как видно из табл. 1, уровни KIM-1 в моче у больных с бронхиальной астмой находятся в пределах нормальных значений. Тем не менее, отметим, что уровни KIM-1 в моче у больных с неаллергическим вариантом заболевания значимо выше, чем у больных с аллергическим вариантом.

Уровни альбумина в моче у больных с бронхиальной астмой также находятся в пределах нормальных значений, хотя у больных с неаллергическим вариантом заболевания они выше, чем у таковых с аллергическим вариантом.

Что касается скорости клубочковой фильтрации, то ее средние уровни (см. табл. 1) снижены при обоих вариантах БА (несколько больше при неаллергическом варианте). Отметим, что снижение уровней скорости клубочковой фильтрации, наиболее выраженное при неаллергическом варианте БА, было ранее выявлено нами на большем клиническом материале [3].

Учитывая цель нашего исследования не только оценить уровни KIM-1 при различных вариантах БА, но и сопоставить их с показателями, характеризующими БА СКФ, было решено оценить, насколько такой биомаркер, как KIM-1, может быть связан с проявлениями заболевания. С этой целью было принято решение провести факторный анализ, который, как известно, позволяет при изуче-

Таблица 1 / Table 1

Уровни KIM-1 (нг/мл) и альбумина (мг/л) в моче, рСКФ (мл/мин/1,73 м²) при различных вариантах бронхиальной астмы

Levels of KIM-1 (ng/ml) and albumin (mg/l) in the urine, eGFR (ml/min/1,73 m²) in various variants of bronchial asthma

Варианты БА	Уровни KIM-1	Уровни альбумина в моче	рСКФ
Аллергический вариант (1)	$0,14 \pm 0,05$ n=8	$8,1 \pm 5,7$ n=8	$88,2 \pm 3,8$ n=8
Неаллергический вариант (2)	$0,36 \pm 0,07$ n=16 $p_{1-2}=0,02$	$9,1 \pm 4,3$ n=16 $p_{1-2}=0,05$	$75,5 \pm 4,7$ n=16 $p_{1-2} > 0,05$

нии взаимосвязями переменных выявлять «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса факторы, а также измерять их.

Необходимо подчеркнуть, что в ходе проведения факторного анализа выполнялась проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,0001$); значение критерия адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина составило 0,624, что свидетельствует о приемлемой адекватности примененного нами факторного анализа.

В факторный анализ включены (табл. 2) как показатели, характеризующие ключевые характеристики бронхиальной астмы (клинико-патогенетический вариант, тяжесть течения забо-

левания, наличие коморбидной кардиологической патологии), так и показатели, отражающие скорость клубочковой фильтрации и величину альбуминурии [7], наличие артериальной гипертензии (фактор риска снижения СКФ, детерминанта повреждения почек и сердца [8]), а также биомаркеры почечного повреждения (повреждения проксимальных канальцев – KIM-1) и ангиогенеза, связанного с гипоксией, – VEGF-A [9, 10].

Как видно из табл. 2, факторный анализ позволил выделить 4 фактора (объясняемая ими дисперсия 69,5 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фактор 1 отражает взаимоотношения компонент, характеризующих тяжесть течения бронхи-

Таблица 2 / Table 2

Результаты факторного анализа при бронхиальной астме
Results of factor analysis in bronchial asthma

Фактор 1, дисперсия 28,4 %		Фактор 2, дисперсия 16,4 %		Фактор 3, дисперсия 14,4 %		Фактор 4, дисперсия 10,3 %	
Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	0,870	Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	0,825	Альбумин в моче (мг/л)	–0,711	VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	0,857
Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	0,822	Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,762	Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,657	Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	0,530
KIM-1 в моче (нг/мл)	0,519	Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	0,550	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,642	KIM-1 в моче (нг/мл)	0,340
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	–0,493	KIM-1 в моче (нг/мл)	0,423	Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	–0,417	Альбумин в моче (мг/л)	–0,181
Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,437	Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	0,126	KIM-1 в моче (нг/мл)	0,310	Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	0,181
Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,229	Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,125	VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	0,188	Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	–0,138
VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	0,153	Альбумин в моче (мг/л)	–0,110	Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,165	Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	–0,104
Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	0,074	VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	–0,097	Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	–0,056	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,082
Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	–0,073	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	–0,050	Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	0,045	Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	0,051
Альбумин в моче (мг/л)	–0,015	Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	–0,020	Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	0,035	Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,039

Примечание. В понятие «кардиологическая патология» включали: ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническую болезнь; в понятие «лекарственная непереносимость» включали: любые клинические проявления в анамнезе, связанные с приемом лекарств, преимущественно, с антибиотиков и нестероидных противовоспалительных лекарств.

альной астмы: наличие коморбидной кардиологической патологии, сочетание БА с полипозным риносинуситом, который сопровождается непереносимостью к нестероидным противовоспалительным препаратам, а единственно эффективным классом лекарств являются глюкокортикоиды.

Вместе с тем, с учетом того, что в фактор 1 входит компонента биомаркера почечного повреждения KIM-1 с позитивной факторной нагрузкой 0,519, а также компонента СКФ с негативной нагрузкой -0,493, то фактор 1 вполне обоснованно можно рассматривать с позиции концепции кардиоренального континуума, разработанной ранее нефрологами [11]. Более того, рассмотрение кардиоренального континуума с точки зрения патогенеза бронхиальной астмы (см. табл. 2) позволяет расширить представление о континууме как о «древовидном» континууме [12], когда имеется общность патогенетических механизмов, которые захватывают другие органы и системы. Несомненно, что такой подход отвечает принципам превентивного подхода, постулированного в современной нефрологии [13].

Что касается участия KIM-1 в патогенезе бронхиальной астмы, то это, несомненно, важное направление будущих исследований, если учесть известные данные об участии этой молекулы в иммунном ответе, опосредуемом целым рядом иммунных клеток, в частности, эффекторными CD4(+) Т-лимфоцитами-хелперами: Th1, Th2, Th17, а также макрофагами, дендритными клетками [6].

В недавнем обзоре [6] рассмотрены молекулярные механизмы участия KIM-1 в иммунных процессах при таких тяжелых аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, а также при ОПП и ХБП.

Фактор 2 отражает характеристику неаллергического (так называемого инфекционного-зависимого) клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы и включает с позитивной факторной нагрузкой компоненты лекарственной непереносимости, полипозного риносинусита и уровня молекулы повреждения почек KIM-1.

Фактор 3, как и фактор 2, также характеризует вариант заболевания, но со стороны показателя, отражающего состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционной емкости проксимальных канальцев – такого многогранного показателя, как альбуминурия [7]. Однако, вопреки ожидаемому, в факторе 3 компонента признака «альбумин в моче» с негативной факторной нагрузкой объединена с компонентой с позитив-

ной факторной нагрузкой, характеризующей тяжесть течения бронхиальной астмы.

Кроме этого, в фактор 3 входит с позитивной факторной нагрузкой компонента СКФ.

Закономерно встал вопрос, какой общий патогенетический механизм объединяет все эти три компоненты? Однозначно ответить на этот вопрос нельзя, тем более, что ни величина СКФ, ни величина альбуминурии не соответствуют критериям ХБП. Выявлено лишь начальное снижение СКФ. Можно высказать гипотезу о том, что таким общим механизмом может быть применение глюкокортикоидов по следующим двум причинам.

Во-вторых, вопрос о связи между альбуминурией и применением кортикостероидов в литературе ставился еще в 2003 году [14], причем обсуждение этого вопроса строилось в отношении как системных, так и топических кортикостероидов, в частности, при бронхиальной астме. Важно, что причины выявления альбуминурии при применении кортикостероидов остаются пока неясными [14]. Во всяком случае две из трех причин, которые приводятся в упомянутой работе [14], не имеют отношения к нашему исследованию, поскольку ни наличие сопутствующих кардиологических заболеваний, ни лекарственная непереносимость не обладают достаточным факторным весом, который близок к нулю (см. табл. 2) при факторном анализе.

Третье предположение, приводимое в работе [14], касающееся прямого воздействия кортикостероидов на почечную экскрецию альбумина с помощью неизвестных механизмов, требует, несомненно, дальнейших исследований.

Любопытно, что имеются данные о том, повышенный уровень кортизола даже в диапазоне нормальных величин у больных с сахарным диабетом и предиабетом может быть связан с микроальбуминурией [15].

Фактор 4 отражает, как и фактор 2, характеристику неаллергического клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы, но еще с одной стороны – со стороны гипоксии как фактора-триггера ангиогенеза с участием VEGF-A – процесса, который является важным патогенетическим фактором не только для прогрессирования ремоделирования при бронхиальной астме [10], но при снижении СКФ [9, 16].

В этом отношении любопытно название одной из обзорных статей, посвященной патогенезу бронхиальной астмы: «Астма не только болезнь бронхов, но также и *сосудистое* (выделено курсивом в оригинале) заболевание» («Asthma is not

only an airway disease, but also a *vascular* disease») [17].

Весьма важно также, что в фактор 4 входит с позитивной факторной нагрузкой компонента KIM-1, что указывает на возможное участие молекулы KIM-1 в гипоксическом повреждении почек.

Действительно, на клеточной модели проксимальных канальцев почек человека в условиях хронической гипоксии в 5% CO₂-инкубаторе [18] было показано, что уровень экспрессии KIM-1 коррелирует с тканевой гипоксией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами в моче больных с бронхиальной астмой выявлена так называемая молекула повреждения почек-1 (KIM-1) в диапазоне нормальных значений. Однако её содержание у больных с неаллергическим вариантом статистически выше, чем у больных с аллергическим вариантом заболевания.

Одним из важных выводов является выявленная при факторном анализе взаимосвязь уровня KIM-1 с наиболее тяжелым вариантом бронхиальной астмы – неаллергическим вариантом заболевания.

Полученные данные могут рассматриваться как с позиций кардиоренального континуума, так и с расширительных позиций («древовидный» континуум) с включением пульмонологической патологии и молекулы KIM-1 в качестве одного из общих патогенетических звеньев этого континуума.

Ограничениями нашего исследования биомаркера повреждения проксимальных почечных канальцев KIM-1, проведенного впервые у взрослых больных с бронхиальной астмой, являются следующие.

Во-первых, необходимо увеличение объема исследований не только по количеству больных с различными особенностями этого многоликового заболевания, но и по спектру известных биомаркеров почечного повреждения.

Во-вторых, необходимы дополнительные расширенные исследования биомаркеров в динамике патологического процесса (в фазе обострения, ремиссии заболевания), а также в зависимости от характера патогенетической лекарственной терапии.

Думается, что высказанная нами ранее гипотеза об общности патогенетических механизмов при бронхиальной астме и ХБП [1] будет наполняться экспериментальным содержанием, свидетельствующим о формировании межоргано-го “crosstalk” между этими двумя состояниями, включая ранние стадии их развития.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова ОМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015;19(2):27–32. doi: 10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89
1. Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova OM. Asthma and chronic kidney disease (general mechanisms). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):27–32. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89
2. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017;21(4):40–47. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47
2. Mineev VN, Vasiljeva TS, Deev DM. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):40–47. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47
3. Минеев ВН, Зеленкова ЗА, Садовникова ОМ. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2015;(5):593–599. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
3. Mineev VN, Zelenkova ZA, Sadovnikova OM. Glomerular filtration rate in different phenotypes of bronchial asthma. *Pulmonologiya* 2015;25(5):593–599. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
4. Demir AD, Goknar N, Oktem F et al. Renal tubular function and urinary N-acetyl-β-d-glucosaminidase and kidney injury molecule-1 levels in asthmatic children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(4):626–631. doi: 10.1177/0394632016651448
5. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Белянин ВВ и др. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2017;21(2):24–32. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
5. Kuzmin OB, Zhezha VV, Belaynin VV et al. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):24–32. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
6. Song J, Yu J, Prayogo GW et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res* 2019;11(3):1219–1229
7. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Каюков ИГ. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. *Нефрология* 2009;13(3):33–38. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-3-33-38
7. Dobronravov VA, Smirnov AV, Kayukov IG. Manysided albuminuria: aspects of clinical value. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(3):33–38. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-3-33-38
8. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
8. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):89–115. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
9. Maeshima Y, Makino H. Angiogenesis and chronic kidney disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;3:13. doi: 10.1186/1755-1536-3-13
10. Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(1):1–9
11. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>

Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardioresenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>

12. Минеев В.Н. Континуумы в клинической медицине. *Медицинский академический журнал*. 2016; 16(3):19–28. doi:10.17816/MAJ16319-28

Mineev VN. Continuums in clinical medicine. *Medical academic journal*. 2016;16(3):19–28. doi: 10.17816/MAJ16319-28

13. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;8(3):7–14. doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14

Smirnov AV, Kayukov IG, Essaian AM et al. Preventive approach in nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(3):7–14. (In Russ.) doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14

14. Monster TBM, Janssen WMT, de Jong PE, de Jong-van de Berg LTW. Corticosteroid use and its association with microalbuminuria in the adult population. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16(6):349–353. doi: 10.1016/S1094-5539(03)00104-4

15. Zhang X, Deng X, Zhou J et al. The association of serum cortisol level with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *Int J Med Sci* 2020;17(18):2998–3004. doi: 10.7150/ijms.48742

16. Морозова ОЛ, Мальцева ЛД, Макарова ВД. VEGF – маркер гипоксии при повреждении почек различного генеза. *Патогенез* 2018;16(2):62–69. doi: 10.25557/2310-0435.2018.02.62-69

Morozova OL, Maltseva LD, Makarova VD. VEGF as a biomarker for hypoxia in kidney injury of different origins. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2018; 16(2): 62–69 (in Russ). doi: 10.25557/2310-0435.2018.02.62-69

17. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther* 2015;148:17–33. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.010

18. Lin Q, Chen Y, Lv J et al. Kidney injury molecule-1 expression in IgA nephropathy and its correlation with hypoxia and tubulointerstitial inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(8):F885–95. doi: 10.1152/ajprenal.00331.2013

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

Сведения об авторах:

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

Васильева Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Зверинская, д. 15. Городская поликлиника № 34, врач общей практики. Тел.: +7(921)359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8765-1583

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор научно-исследовательского института нефрологии. Тел.:

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

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зав. лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +79213855286, e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Проф. Трофимов Василий Иванович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, директор НИИ ревматологии и аллергологии. Тел.: +7(921)913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6430-6960

About the authors:

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

Tatiana S. Vasilieva, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, polyclinic No. 34, general practitioner. Phone: 8(921) 359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8765-1583

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17. First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Director of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone: (812)3386901; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Olga V. Galkina, MD, PhD.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, head of laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone +7(921)3855286, e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Prof. Vasily I. Trofimov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Director of the Research Institute of Rheumatology and Allergology. Phone. +7(921)913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Поступила в редакцию: 29.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 29.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, О.Н. Береснева, 2021
УДК 616.1 : 663.6 : 553.682] : 57.084.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-71-81

Г.Т. Иванова^{1*}, М.М. Парастаева², О.Н. Береснева²

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МАГНИЯ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СПОНТАННО- ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

¹Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия; ² Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Магний – второй по распространенности внутриклеточный катион, является кофактором для более 300 ферментов, влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы посредством различных механизмов, в частности, через действие на гладко-мышечные клетки сосудов, модуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регуляцию натриевого и кальциевого гомеостаза. Поэтому поддержание нормального уровня магния в крови является актуальной задачей, а потребление питьевой воды, обогащенной магнием, может рассматриваться как метод коррекции недостаточного поступления экзогенного магния. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** оценить влияние потребления питьевой воды с различным содержанием ионов магния и комплекса магния с кальцием на состояние сердечно-сосудистой системы крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Самцы крыс линии SHR с 6–7-недельного возраста в течение двух месяцев получали питьевую воду различного состава: в первой группе (hCa+Mg) – с повышенным содержанием кальция и магния (120 мг/л Ca²⁺ и 45 мг/л Mg²⁺), во второй (nCa+Mg) – нормализованную по минеральному составу питьевую воду (60 мг/л Ca²⁺ и 25 мг/л Mg²⁺), в третьей (hMg) – обогащенную Mg²⁺ (45 мг/л), в четвертой (control) контрольной группе – петербургскую водопроводную воду с низким содержанием минералов (8 мг/л Ca²⁺ и 3 мг/л Mg²⁺). Крыс линии WKY были разделены на 2 группы: одна группа (hMg) получала воду, обогащенную Mg²⁺ (45 мг/л), контрольная WKY (control) группа – воду с низким содержанием минералов (8 мг/л Ca²⁺ и 3 мг/л Mg²⁺). Через 2 мес у крыс измеряли АД на хвосте манжеточным методом, анализировали уровень мочевины, холестерина, общего кальция и альбумина в сыворотке крови, рассчитывали индексы массы левого желудочка (ИМЛЖ) и массы миокарда (ИММ). Авторитмическую сократительную активность воротной вены (BV) регистрировали методом миографии (in vitro) в изометрическом режиме. Анализировали: частоту, общую и максимальную амплитуды фазно-тонических сокращений, площадь под кривой сокращений за 1 мин, характеризующую выполняемую веной работу. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс SHR обогащение питьевой воды только Mg²⁺ имело менее выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с группой hCa²⁺+Mg²⁺. У крыс WKY обогащение воды магнием не влияло на АД. Модификация минерального состава питьевой воды не влияла на ИММ и ИМЛЖ как у крыс SHR, так и у WKY. Выявлены межлинейные различия сократительной активности BV крыс контрольных групп (амплитуда сокращений BV крыс SHR была в 2,6 раза выше, чем WKY). Потребление обогащенной минералами воды уменьшало амплитуду сокращений BV. Наибольшее снижение было отмечено в группе hMg²⁺ (у SHR в 2,6 раза, у WKY в 1,5 раза по сравнению с контролем соответствующей линии). Величина выполняемой BV работы у контрольных SHR была больше, чем у контрольных крыс линии WKY, а обогащение воды магнием вызывало уменьшение выполняемой BV работы только у крыс линии SHR (на 55,6 %). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Потребление крысами питьевой воды, обогащенной только магнием, имеет антигипертензивный эффект, однако, угнетает спонтанную сократительную активность BV. Целесообразно использовать комплекс магния с кальцием, который снижает АД, но при этом обеспечивает сохранение адекватного уровня сократительной активности BV.

Ключевые слова: воротная вена, спонтанная сократительная активность, магний, артериальная гипертензия, артериальное давление, крысы, экспериментальное исследование

Г.Т. Иванова^{1*}, М.М. Парастаева², О.Н. Береснева²

EFFECT OF THE LEVEL OF MAGNESIUM IN DRINKING WATER ON THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF SPONTANEOUS HYPERTENSIVE RATS

¹ Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, Saint Petersburg; ² Russia Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Контактная информация:

*Иванова Г.Т., 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Тел.: 8(812)3280701. E-mail: tazhim@list.ru . ORCID: 0000-0003-0188-5173

Corresponding author:

*Ivanova G.T. 199034, Russia. Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Magnesium is the second most common intracellular cation, is a cofactor for more than 300 enzymes, affects the functional state of the cardiovascular system through various mechanisms, in particular, through the action on the smooth muscle cells of the vessels, modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, regulation of sodium and calcium homeostasis. Therefore, maintaining a normal level of magnesium in the blood is an urgent task, and the consumption of drinking water enriched with magnesium can be considered as a method of correcting an insufficient intake of exogenous magnesium. **THE AIM.** The purpose of the study was determined – to evaluate the effect of drinking water with different contents of magnesium ions and a complex of magnesium with calcium on the state of the cardiovascular system of rats with genetically determined arterial hypertension. **MATERIALS AND METHODS.** From 6–7 weeks of age, male SHR rats received drinking water of various compositions for two months: in the first group (hCa+Mg) – with increased content of calcium and magnesium (120 mg/l Ca^{2+} and 45 mg/l Mg^{2+}), the second (nCa+Mg) – drinking water normalized by mineral composition (60 mg/l Ca^{2+} and 25 mg/l Mg^{2+}), in the third (hMg) – enriched Mg^{2+} (45 mg/l), the fourth (control) control group – St. Petersburg tap water with a low mineral content (8 mg/l Ca^{2+} and 3 mg/l Mg^{2+}). WKY rats were divided into 2 groups: one group (hMg) received water enriched with Mg^{2+} (45 mg/l), the control WKY (control) group received water with a low mineral content (8 mg/l Ca^{2+} and 3 mg/l Mg^{2+}). After 2 months, the blood pressure of rats on the tail was measured by the cuff method, the level of urea, cholesterol, total calcium, and albumin in the blood serum was analyzed, left ventricular mass index (LVMI) and myocardial mass index (MMI) were calculated. The spontaneous contractile activity of the portal vein (PV) was recorded by myography (in vitro) in isometric mode. The following were analyzed: frequency, total and maximum amplitude of phase-tonic contractions, the area under the contraction curve in 1 min, which characterizes the work performed by the vein. (%). **RESULTS.** Enrichment of drinking water with Ca^{2+} and Mg^{2+} had a more pronounced antihypertensive effect in SHR rats compared with the hMg $^{2+}$ group. In WKY rats, magnesium enrichment of water did not affect blood pressure. Modification of the mineral composition of drinking water did not affect MMI and LVMI in both SHR and WKY rats. Interlinear differences were found in the contractile activity of PV in control rats (the amplitude of PV contractions in SHR rats was greater than WKY. Consumption of water enriched with minerals decreased the amplitude of PV contractions, the largest decrease was in the hMg $^{2+}$ group (in SHR, 2.6 times, in WKY, 1.5 times as compared to the control of the corresponding line). The value of the work performed by the PV in the control SHR rats was greater than in the control rats of the WKY line, and the enrichment of water with magnesium caused a decrease in the work performed by the PV only in rats SHR lines (by 55.6 %), but not for WKY. **CONCLUSIONS.** In rats, the consumption of drinking water enriched only with magnesium has an antihypertensive effect; however, it suppresses the spontaneous contractile activity of PV. It is advisable to use a complex of magnesium with calcium, which lowers blood pressure, but maintains an adequate level of contractile activity of the PV.

Keywords: portal vein, spontaneous contractile activity, magnesium, arterial hypertension, blood pressure, rats, experimental study

Для цитирования: Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Береснева О.Н. Влияние уровня магния в питьевой воде на состояние сердечно-сосудистой системы спонтанно-гипертензивных крыс. *Нефрология* 2021;25(4):71-81. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-71-81

For citation: Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Beresneva O.N. Effect of the level of magnesium in drinking water on the state of the cardiovascular system of spontaneous hypertensive rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):71-81 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-71-81

ВВЕДЕНИЕ

Магний является одним из важнейших элементов, участвующих в регуляции многих физиологических и патологических процессов, однако, на вопрос о значении для организма недостаточного поступления экзогенного магния с пищей и особенно с питьевой водой, до сих пор нет однозначного ответа. Так, одни исследователи отметили некоторое снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при увеличении поступления данного катиона с водой [1], однако, не выявили корреляций между уровнем магния в воде и величиной артериального давления (АД). Другие – показали обратную зависимость между уровнем потребления магния и риском развития артериальной гипертензии (АГ) [2–4]. Различия в результатах можно объяснить как разнообразием методов исследований, так и особенностями питания людей в разных странах и социальных группах.

Несмотря на большое количество исследований, подтвердивших антигипертензивный эффект

увеличения магния в рационе [5–8], механизмы, лежащие в его основе, до конца не изучены. Поскольку магний является кофактором для более 300 ферментов [9] и вторым по распространенности внутриклеточным катионом [10, 11], то рассматривают различные регуляторные пути влияния магния на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в частности, его эффекты на жесткость сосудов и, следовательно, на сосудистое сопротивление [7, 12], а также непосредственное влияние магния на обмен кальция в клетках [13, 14]. Имеются сведения о влиянии недостатка магния на функцию эндотелия, в результате чего нарушается эндотелийзависимая релаксация сосудов [2, 15]. Баланс магния в организме во многом определяется несколькими факторами: количеством, поступившим с пищей и водой, эффективностью кишечной абсорбции, экскрецией Mg^{2+} почками, а также состоянием пула магния, включенного в костную ткань [14, 16].

Несмотря на то, что 90% магния организм по-

лучает с пищей и лишь 10% – с водой [11], добавление магния в питьевую воду может рассматриваться в качестве одного из методов коррекции его недостаточного поступления [17], поскольку минеральные вещества, растворенные в воде, имеют большую биологическую доступность, эффективнее усваиваются желудочно-кишечным трактом. Однако основное внимание исследователи, как правило, уделяют либо повышению уровня кальция в воде, либо добавлению в питьевую воду комплекса кальция с магнием. Исследования, посвященные изучению роли именно водного пула магния, остаются немногочисленными. Следует также отметить, что магний оказывает влияние на состояние кальциевого гомеостаза. В частности, показано, что недостаточное поступление экзогенного магния приводит к снижению уровня K^+ в клетках и накоплению там Ca^{2+} через его действие на Na^+/K^+ -насос, что способствует перегрузке клеток Ca^{2+} , в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [18]. Увеличение потребления магния, напротив, ассоциируется с уменьшением кальцификации сосудов [19, 20].

Хроническая болезнь почек сопровождается развитием магний-зависимых нарушений, таких как артериальная АГ, аритмии, кальцификация сосудов [21, 22]. Экспериментальные исследования показали, что недостаточное поступление пищевого магния ухудшает состояние почечных канальцев нефрона при почечной патологии [23], а его пищевые добавки оказывают нефропротективный эффект у крыс с уремией [24]. Кроме того, увеличение поступления магния *per os* при развитии уремии приводит к снижению уровня АД и предотвращению кальцификации сосудов [19, 25].

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью поиска эффективных диетических воздействий, позволяющих не только предупреждать рост АД, но и оказывать протекторное действие на сердце и сосуды при уже имеющейся АГ.

Учитывая большое значение ионов магния для нормального функционирования организма, его участие в огромном количестве физиологических и патологических процессов, лучшую биодоступность растворенных в воде минералов, а также кардиопротективный эффект магния при гипертонической болезни и патологии почек, была определена цель исследования – оценить влияние потребления питьевой воды с различным содержанием ионов магния и комплекса кальция с магнием на состояние сердечно-сосудистой системы

крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самцах спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR и нормотензивных крыс линии WKY, служащих генетическим контролем для крыс SHR [26]. Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН, поддержанной Программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций. В эксперимент были включены молодые крысы в возрасте 6–7 нед. Исходная масса крыс линии SHR составляла 118 ± 11 г, линии WKY – 136 ± 14 г. Длительность эксперимента составляла 2 мес. Крысы обеих генетических линий были случайным образом распределены на группы. Крыс SHR разделили на 4 группы: в первой (hCa+Mg) группе ($n=8$) животные получали питьевую воду с повышенным содержанием кальция и магния (120 мг/л Ca^{2+} и 45 мг/л Mg^{2+}), во второй (nCa+Mg, $n=9$) – нормализованную по минеральному составу питьевую воду (60 мг/л Ca^{2+} и 25 мг/л Mg^{2+}), в третьей (hMg, $n=9$) – воду, обогащенную Mg^{2+} (45 мг/л). Контролем к ним служили животные четвертой группы (control SHR, $n=10$), получавшие петербургскую водопроводную воду с низкой концентрацией минералов (8 мг/л Ca^{2+} и 3 мг/л Mg^{2+}). Крысы линии WKY были разделены на 2 группы: пятая (hMg) группа ($n=8$) получала питьевую воду, обогащенную Mg^{2+} (45 мг/л), шестая (control, $n=8$) контрольная WKY группа – маломинерализованную петербургскую водопроводную воду (8 мг/л Ca^{2+} и 3 мг/л Mg^{2+}). Все животные потребляли стандартную диету, имели свободный доступ к воде и корму и содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом дне.

За сутки до окончания эксперимента у бодрствующих крыс измеряли системное АД на хвосте манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ELEMA» (Швеция). Для каждой крысы выполняли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последующих измерений [27].

Эвтаназию животных осуществляли посредством декапитации, во время которой отбирали образцы крови для последующего биохимического анализа. Уровни мочевины, общего холестерина, общего кальция и альбумина определяли унифицированными методами с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Ис-

следование выполняли в лаборатории Городской поликлиники №60, поликлиническое отделение №89, г. Пушкин.

После выведения из эксперимента у крыс определяли общую массу миокарда и массу левого желудочка и рассчитывали индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) и индекс массы миокарда (ИММ), как соотношение массы миокарда левого желудочка или массы всего сердца к массе животного (мг/г) [28].

Для исследования авторитмической сократительной активности воротной вены (ВВ) применяли метод миографии (in vitro). С этой целью после декапитации у животных выделяли фрагмент ВВ. Препарат помещали в ванночку рабочей камеры, перфузируемую оксигенированным (95 % O_2 и 5 % CO_2) раствором Кребса. Длину сегмента строго контролировали. Регистрацию сократительной активности вены осуществляли в изометрическом режиме с помощью механотрона 6МХТС. Одновременно с записью на самописце осуществляли регистрацию сократительной активности ВВ на компьютере по специальной программе. Были проанализированы следующие параметры: частота спонтанных сокращений, общая амплитуда фазно-тонических сокращений, максимальная амплитуда сокращений, площадь под кривой сокращений за 1 мин, характеризующая выполняемую ВВ работу [29].

Исследования выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 3-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», рекомендациями Комиссии по биоэтике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН при одобрении этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Центральные тенденции оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных пере-

менных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что состав питьевой воды оказывает влияние на величину АД животных экспериментальных групп (рис. 1).

Через 2 мес эксперимента наибольший уровень АД в условиях потребления маломинерализованной питьевой воды наблюдался у крыс с генетически детерминированной АГ: АД у контрольных животных линии SHR было на 31 % больше, чем у крыс WKY. Обогащение питьевой воды кальцием и магнием снижало АД у спонтанно-гипертензивных крыс на 16,3 % по сравнению с контрольной группой, а добавка только магния – на 9,9 % соответственно. При этом значимых различий в уровне АД между группами SHR, по-

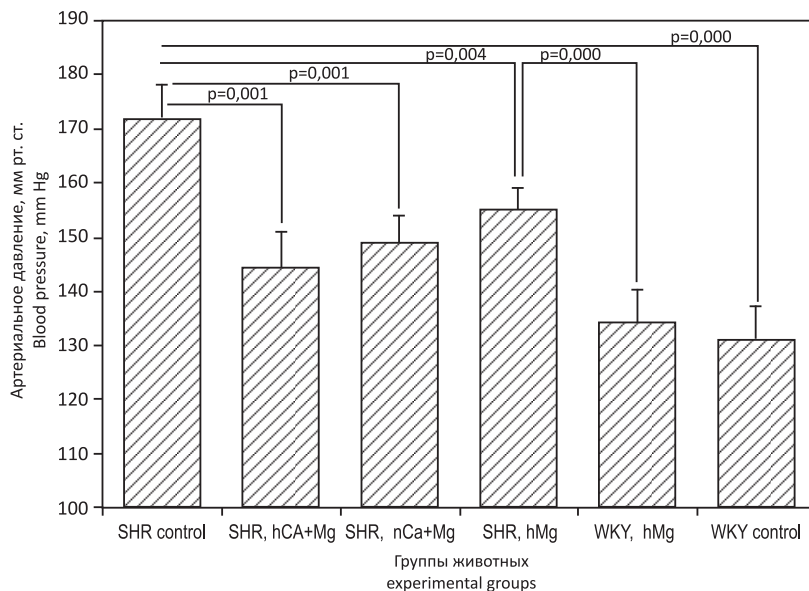


Рисунок 1. Уровень артериального давления у крыс, получавших питьевую воду с различным содержанием кальция и магния. Экспериментальные группы: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p – значимость различий между группами.

Figure 1. The level of blood pressure in rats receiving drinking water with different contents of calcium and magnesium. Experimental groups: control – low-mineralized water (8 mg / l Ca^{2+} , 3 mg / l Mg^{2+}), hca + mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p – the significance of differences between groups.

лучавших питьевую воду, обогащенную как комплексом кальция и магния, так и только магнием, не выявлено. Потребление крысами линии WKY воды с повышенным содержанием магния не влияло на уровень АД, его величина не отличалась от показателя контрольной группы (см. рис. 1). Стоит отметить, что обогащение питьевой воды исследуемыми минералами не влияло на частоту сердечных сокращений у экспериментальных животных.

Минеральный состав питьевой воды не оказывал влияние на общий кальций и альбумин крови крыс всех исследуемых групп (таблица). У крыс SHR уровень мочевины в сыворотке крови был больше в группах, получавших модифицированную по составу воду, по сравнению с контрольной группой, содержащейся на маломинерализованной воде. Однако все показатели уровня мочевины крови находились в пределах нормальных референсных значений для крыс данной генетической линии. У крыс линии WKY добавление магния в питьевую воду не оказывало значимого действия на концентрацию мочевины крови (см. таблицу).

Интересно, что потребление спонтанно-гипертензивными крысами обогащенной минералами воды приводило к снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, однако, этот эффект отсутствовал у крыс линии WKY. Кроме того, уровень общего холестерина был выше у крыс WKY, чем у SHR.

После выведения из эксперимента у всех животных определяли общую массу миокарда, массу левого желудочка, а также массу тела и рассчитывали ИММ и ИМЛЖ. Показано, что на данных сроках наблюдения исследуемый минеральный состав питьевой воды не оказывал существенного влияния на процессы ремоделирования миокарда. Различия по ИММ и ИМЛЖ определялись в основном межлинейными физиологическими особенностями. Так, ИММ у контрольных крыс линии SHR был на 17,9% выше, чем у нормотензивного WKY-контроля ($p=0.000$), а ИМЛЖ – на 15,5% ($p=0.001$) (рис. 2, А, Б). У крыс, получавших обогащенную магнием или комплексом кальция с магнием питьевую воду, не выявлено значимых различий ИМЛЖ и ИММ по сравнению с контролем соответствующей линии. Интересно, что при потреблении крысами воды, обогащенной магнием, также были обнаружены межлинейные различия: ИМЛЖ у крыс SHR был выше на 9,7%, чем у WKY ($p=0.000$), а ИММ – на 20,1% соответственно ($p=0.000$).

Исследование также показало влияние степени минерализации питьевой воды на характер авторитмической сократительной активности ВВ. Выявлено, что величина анализируемых показателей спонтанной сократительной активности ВВ зависит как от линии животного, так и от минерального состава воды. Наибольшему влиянию подверглась амплитуда фазно-тонических сокра-

Таблица / Table

Биохимические показатели крови у крыс, получавших питьевую воду с различным содержанием магния и кальция

Biochemical parameters of the blood of rats receiving drinking water with different contents of magnesium and calcium

Группы Groups	SHR control	SHR, hCa+Mg	SHR, nCa+ Mg	SHR, hMg	WKY, hMg	WKY control
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	4,92±0,12	6,20±0,09 $p^1=0.021$ $p^2=0.008$	6,83±0,02 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	6,79±0,17 $p^1=0.001$ $p^2=0.001$	4,92±0,55	4,50±0,49
Холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	1,09±0,07 $p^2=0.000$	0,75±0,08 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	0,83±0,08 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	0,84±0,09 $p^1=0.000$ $p^2=0.000$	1,50±0,11 $p^1=0.000$	1,57±0,14 $p^1=0.000$
Общий кальций, ммоль/л Total calcium, mmol/l	2,23±0,12	2,16±0,09	2,13±0,02	2,22±0,17	2,33±0,03	2,32±0,20
Альбумин, г/л Albumin, g/l	25,8±1,8	25,2±3,5	27,0±1,1	28,9±1,3	27,5±3,2	28,6±4,2

Примечание. Control – контрольная группа, получавшая маломинерализованную воду (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – группа, получавшая высокоминерализованную воду (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – группа, получавшая воду с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – группа, получавшая воду с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p^1 – различия значимы по сравнению с группой SHR-контроль. p^2 – различия значимы по сравнению с группой WKY-контроля.

Legend: control – the control group that received low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p^1 – the differences are significant compared to the SHR control group; p^2 – the differences are significant compared to the WKY-control group.

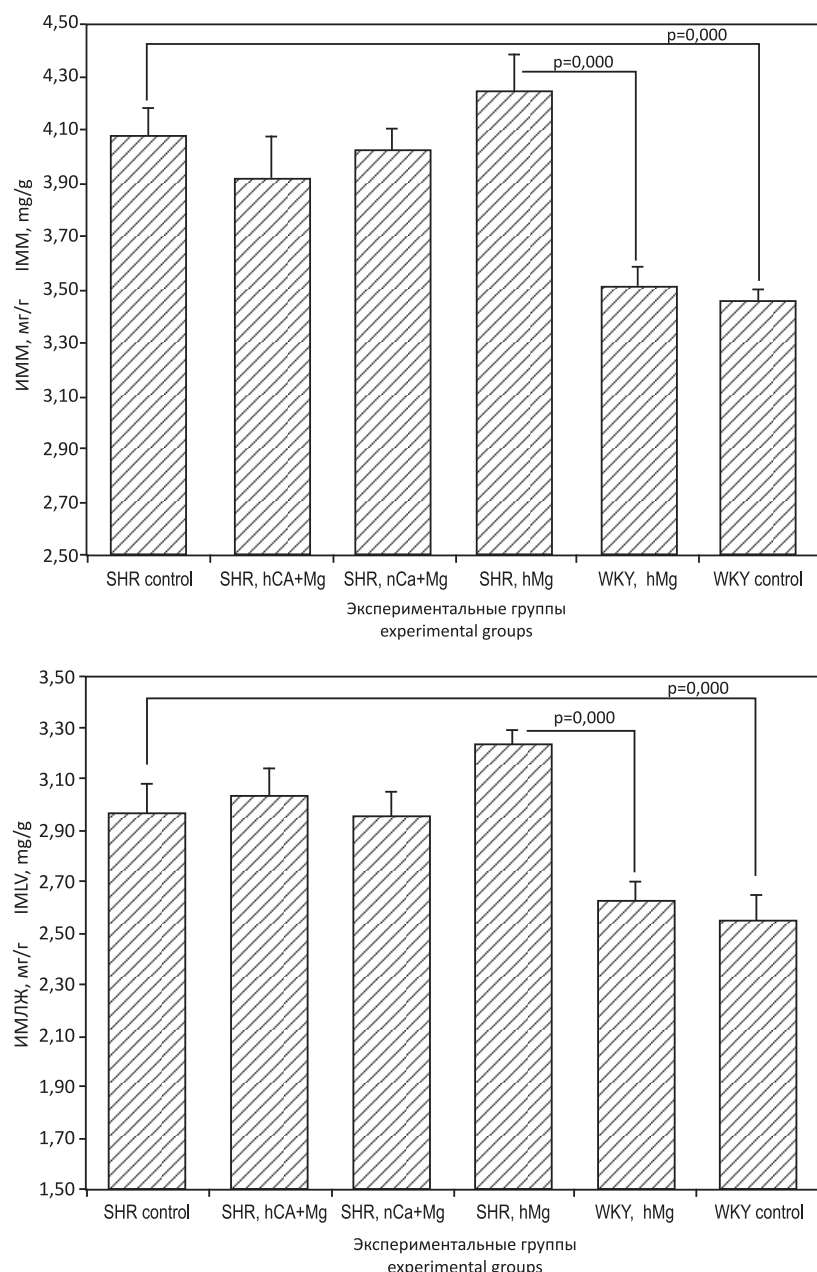


Рисунок 2. Индексы массы миокарда (А) и миокарда левого желудочка (Б) у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция. Группы животных: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p – значимость различий между группами.

Figure 2. Myocardial (A) and left ventricular myocardial (B) mass indices of rats received drinking water with various concentrations of magnesium and calcium. Groups of animals: control – low-mineralized (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa+Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p – the significance of differences between groups.

щений ВВ (рис. 3). Общая амплитуда сокращений у контрольных животных различалась в зависимости от линии: у крыс SHR она была в среднем в 1,6 раза выше, чем у крыс WKY (см. рис. 3, А). Увеличение содержания в питьевой воде исследуемых микроэлементов снижало общую амплиту-

ду сокращений ВВ у крыс, однако, степень изменений зависела от концентрации минералов. Наибольшее влияние оказывало потребление крысами воды с высоким содержанием магния.

Общая амплитуда фазнотонических сокращений ВВ у крыс SHR, получавших воду с увеличенным содержанием магния, была меньше в среднем в 2,6 раза, чем у контрольной SHR группы, и значимо не отличалась от показателей у крыс WKY, также получавших обогащенную магнием воду. Следует отметить, что у крыс WKY добавление магния в питьевую воду снижало амплитуду спонтанных сокращений ВВ в среднем в 1,5 раза относительно показателя соответствующей контрольной группы.

Изменения максимальной амплитуды сокращений ВВ были аналогичны общей амплитуде (см. рис. 3,Б). При этом контрольная группа крыс SHR имела максимальную амплитуду сокращений в 1,6 раза больше, чем контрольная WKY группа. Обогащение питьевой воды магнием снижало максимальную амплитуду сокращений ВВ у крыс линии SHR до уровня, характерного для нормотензивной WKY группы, также получавшей воду с повышенным содержанием магния. Величина максимальной амплитуды сокращений ВВ у этих WKY крыс была меньше в 1,6 раза, чем у контрольных животных данной генетической линии.

Следует отметить, что частота спонтанных сокращений ВВ значимо не отличалась у крыс всех исследованных групп (рис. 4).

Добавление магния в питьевую воду также значимо влияло на такой показатель авторитмической

сократительной активности, как выполняемая ВВ работа (рис. 5), причем выраженность изменений зависела от линии животных. Так, величина выполняемой веной работы у контрольных SHR, содержащихся на практически лишенной минералами воде, была в 1,9 раза больше, чем у контроль-

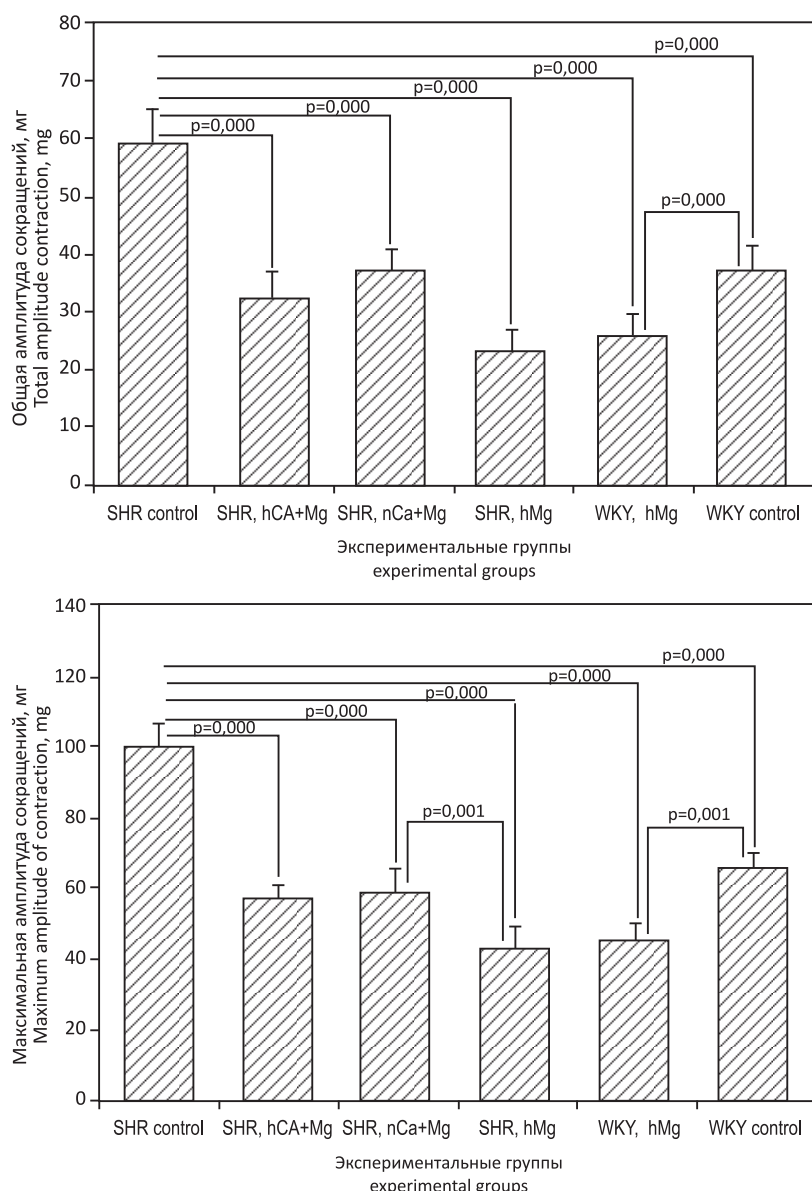


Рисунок 3. Амплитуда сокращений воротной вены у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция: А – общая амплитуда фазно-тонических сокращений воротной вены, Б – максимальная амплитуда сокращений воротной вены. Группы животных: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p – значимость различий между группами.

Figure 3. Amplitude of contractions of the portal vein of rats, receiving drinking water with different concentrations of magnesium and calcium: A – total amplitude contractions of the portal vein, B – maximum amplitude of contractions of the portal vein. Groups of animals: control – low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa+Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p – the significance of differences between groups.

ных WKY, а обогащение питьевой воды магнием уменьшало значение данного показателя только у крыс линии SHR (в среднем на 55,6%, $p=0,000$), но не у WKY. Причем, снижение величины выполняемой ВВ работы у крыс SHR было наиболее выражено при добавлении только магния в питьевую воду, а обогащение воды комплексом кальция

и магния оказывало менее выраженный эффект на данный показатель.

На рис. 6–9 представлены записи авторитмической сократительной активности ВВ контрольных крыс линий SHR и WKY и животных, получавших питьевую воду с высоким содержанием магния.

Таким образом, потребление крысами линии SHR с 6-недельного возраста в течение 2 мес обогащенной минералами воды имело выраженный антигипертензивный эффект, не связанный с изменением гипертрофии миокарда, а также модифицировало авторитмическую сократительную активность воротной вены. Обогащение питьевой воды основными минералами снижало уровень холестерина у спонтанно-гипертензивных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь между содержанием ионов кальция и магния в питьевой воде и заболеваемостью артериальной гипертензией [30, 31]. Установлено, что недостаток экзогенного магния приводит к повышению уровня АД [5–7]. В то же время, экспериментальные исследования показали гипотензивное действие диеты с высоким содержанием магния у крыс SHR, получавших гипернатриевую диету [32, 33]. Кроме того, наши предыдущие исследования выявили антигипертензивный эффект питьевой воды, обогащенной кальцием и магнием (120 мг/л Ca^{2+} и 45 мг/л Mg^{2+}) у крыс стока Wistar, подвергнутых экспериментальному уменьшению количества функционирующих нефронов [34].

Учитывая, что наибольшей биодоступностью обладают именно растворенные в воде минералы, коррекция минерального состава питьевой воды может иметь существенное значение в плане профилактики и лечения минералдефицитных состояний, а также АГ. Анализ полученных нами данных подтвердил, что не только увеличение диетического магния, но и модифика-

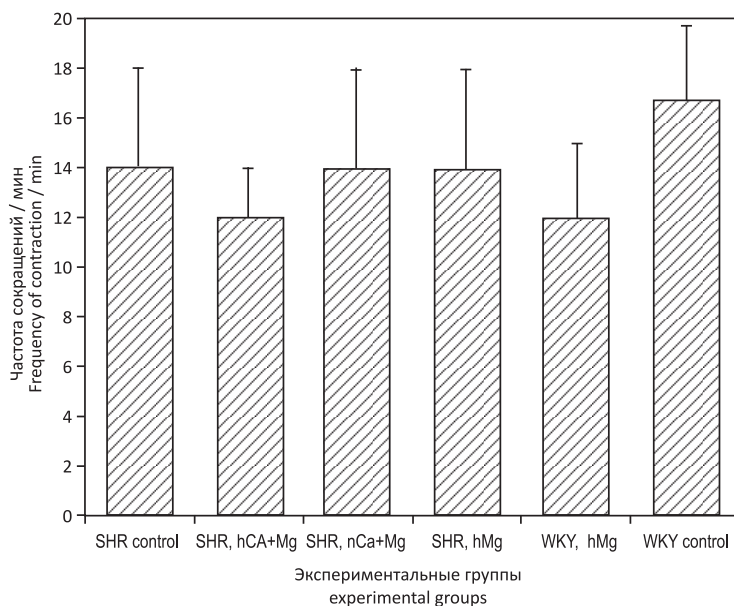


Рисунок 4. Частота спонтанных сокращений воротной вены у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция. Экспериментальные группы: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). $p > 0,05$ во всех случаях.

Figure 4. The frequency of spontaneous contractions of the portal vein in rats receiving drinking water with different concentrations of magnesium and calcium. Experimental groups: control – low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). $p > 0,05$.

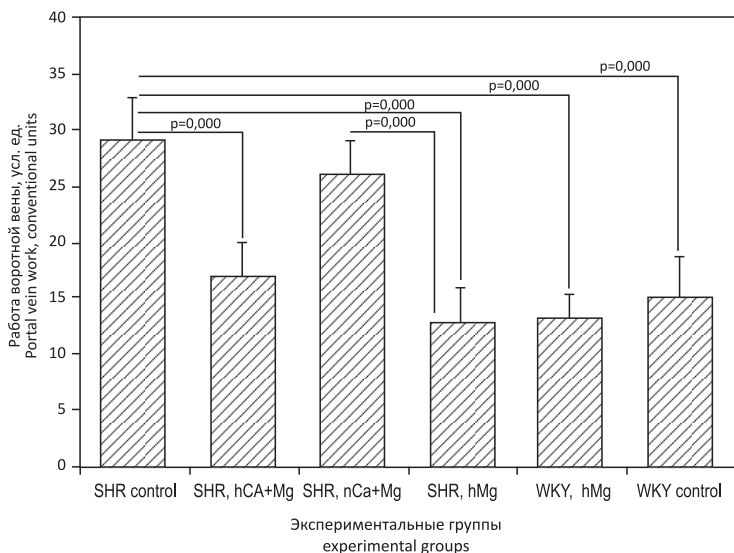


Рисунок 5. Выполняемая воротной веной работа у крыс, получавших питьевую воду с различной концентрацией магния и кальция. Экспериментальные группы: control – маломинерализованная вода (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}), hCa+Mg – высокоминерализованная вода (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}), nCa+Mg – вода с нормальным уровнем минералов (80 мг/л Ca^{2+} , 25 мг/л Mg^{2+}), hMg – вода с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}). p – значимость различий между группами.

Figure 5. Work done by the portal vein of rats, receiving drinking water with different concentrations of magnesium and calcium. Experimental groups: control – low-mineralized water (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}), hCa+Mg – highly mineralized water (120 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}), nCa + Mg – water with a normal level of minerals (80 mg/l Ca^{2+} , 25 mg/l Mg^{2+}), hMg – water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}). p – the significance of differences between groups.

ция ионного состава питьевой воды (при сохранении стандартной диеты) может оказывать антигипертензивный эффект.

Так, потребление в течение двух месяцев обогащенной магнием либо композицией кальция и магния воды замедляло развитие гипертензии у молодых крыс линии SHR. Уровень АД у них был ниже на 15 % по сравнению с группой этой же линии, содержащейся на маломинерализованной питьевой воде, и значимо не отличался от АД, характерного для контрольных к линии SHR крыс WKY. Следует отметить, что антигипертензивный эффект питьевой воды с высоким содержанием магния проявлялся при исходно повышенном уровне АД (у животных с генетически детерминированной АГ) и отсутствовал у крыс WKY с нормальной величиной АД. Исходя из условий эксперимента, согласно которым крысы начинали получать модифицированную по минеральному составу питьевую воду с момента перехода к дефинитивному питанию в раннем возрасте (6 недель), когда процесс роста АД у спонтанно гипертензивных крыс еще не завершен, мы полагаем, что обогащение питьевой воды минералами замедляет или предупреждает дальнейший прогрессивный рост АД. Стоит подчеркнуть, что добавление только магния в питьевую воду имеет немного меньший, но статистически не отличающийся от влияния композиции кальция и магния эффект. Таким образом, обогащение питьевой воды магнием и/или кальцием может рассматриваться в качестве превентивной меры, предупреждающей развитие артериальной гипертензии в регионах с недостаточной минерализацией природных источников питьевой воды.

Снижение АД в исследованных группах не было однозначно ассоциировано с интенсивностью процессов ремоделирования миокарда. Индекс массы миокарда у экспериментальных животных, являющийся показателем гипертрофических изменений сердца, не зависел от состава питьевой воды. Так, не было выявлено достоверных различий ИММ и ИМЛЖ между группами одной линии при содержании животных на различной

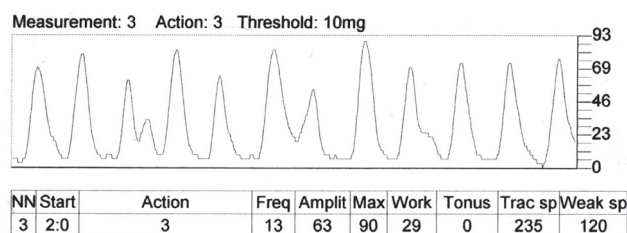


Рисунок 6. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии SHR, получавшей питьевую воду с низким содержанием кальция и магния (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}).

Figure 6. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of SHR rat received drinking water with a low calcium and magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}).

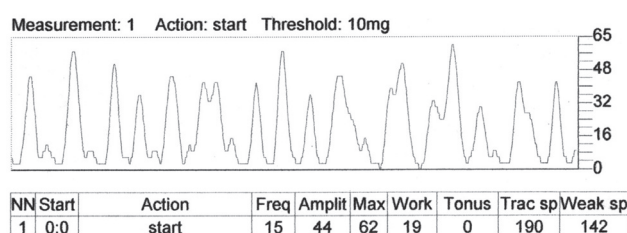


Рисунок 7. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии WKY, получавшей питьевую воду с низким содержанием кальция и магния (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+}).

Figure 7. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of WKY rat received drinking water with a low calcium and magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 3 mg/l Mg^{2+}).

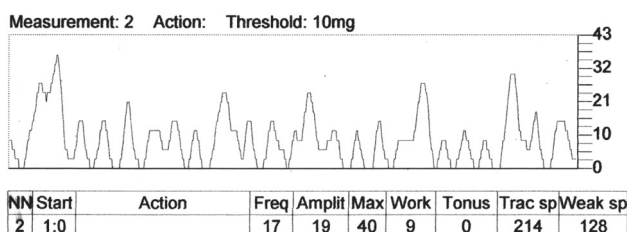


Рисунок 8. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии SHR, получавшей питьевую воду с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}).
Figure 8. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of an SHR rat receiving drinking water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}).

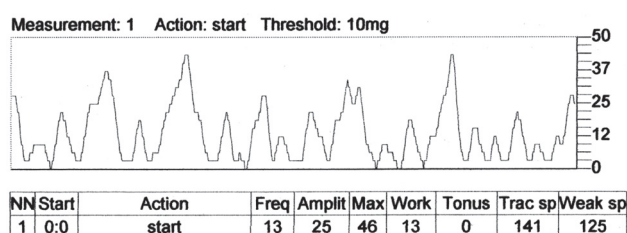


Рисунок 9. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены у крысы линии WKY, получавшей питьевую воду с высоким содержанием магния (8 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+}).
Figure 9. Recording of the spontaneous contractile activity of the portal vein of an WKY rat receiving drinking water with a high magnesium content (8 mg/l Ca^{2+} , 45 mg/l Mg^{2+}).

по составу воде. Однако величина ИММ и ИМЛЖ зависела от генетической линии: у крыс со спонтанной гипертензией он был значимо больше, чем у нормотензивных WKY крыс, что является следствием физиологических особенностей сердечно-сосудистой системы у крыс SHR в условиях прогрессирования гипертензии [35]. Таким образом, можно заключить, что увеличение поступления магния или комплекса магния с кальцием с питьевой водой у спонтанногипертензивных крыс SHR на данном сроке предупреждает или тормозит развитие артериальной гипертензии без влияния на процессы ремоделирования миокарда.

Для оценки механизмов действия минеральных добавок питьевой воды на функциональное состояние сосудов были проведены эксперименты по изучению параметров авторитмической сократительной активности ВВ у крыс. Поскольку развитие АГ во многом определяется состоянием внутриклеточного гомеостаза и транспортных систем ГМК сосудов и кардиомиоцитов, а магний является одним из факторов, влияющих на транспорт таких ионов, как K^+ , Na^+ , Ca^{2+} [17], мы использовали изолированный фрагмент ВВ в качестве модели для изучения процессов в ГМК, связанных с работой ионных каналов [29, 36, 37], и сравнили зависимость показателей спонтанной сократительной активности ВВ у крыс от минерального состава потребляемой питьевой воды.

Анализ полученных данных показал, что водный режим может значительно влиять на состояние сосудов. Развитие гипертензии у крыс минералдефицитной группы сопровождалось увеличением сократительной активности ВВ: ростом общей амплитуды фазно-тонических сокращений, максимальной амплитуды фазных сокращений и выполняемой веной работы, что указывает на нарушение работы, прежде всего, кальциевых транспортирующих систем [36]. Увеличение поступления с питьевой водой комплекса магния и кальция снижало авторитмическую сократительную активность (общую и максимальную амплитуды сокращений, а также выполняемую веной работу) ВВ у крыс с генетически детерминированной гипертензией. При этом, параметры сократительной активности достигали уровня, сходного с таковыми у нормотензивного контроля линии WKY, несмотря на межлинейные различия исходных параметров сократительной активности ВВ. Таким образом, снижение амплитуды фазно-тонических сокращений ВВ у спонтанногипертензивных крыс, получавших обогащенную кальцием и магнием воду, до контрольного уровня, характерно

го для нормотензивных крыс линии WKY, может демонстрировать нормализацию связанных с кальцием внутриклеточных процессов в гладкомышечных клетках воротной вены [18]. Обогащение питьевой воды только магнием еще более снижало функциональную активность исследуемых сосудов по сравнению с кальций-магниевым комплексом, нивелируя различия между линиями. Однако, по нашему мнению, это чрезмерное угнетение сократительной активности ВВ (амплитуды сокращений и выполняемой веной работы) может иметь негативные последствия. В этом случае, по-видимому, проявилось действие недостатка кальция, поскольку сократительная активность ВВ во многом зависит от состояния кальциевого гомеостаза ГМК [38–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что потребление крысами питьевой воды, обогащенной только магнием, дает антигипертензивный эффект, однако, угнетает спонтанную сократительную активность ВВ, что может свидетельствовать об ухудшении функционального состояния сосудов. Для крыс с генетически детерминированной АГ, имеющих патологически высокую спонтанную сократительную активность ВВ, целесообразно использовать комплекс магния с кальцием, который также замедляет рост АД, но при этом снижает сократительную активность ВВ до нормального физиологического уровня. У спонтанно-гипертензивных крыс антигипертензивный эффект обогащения воды ионами магния и кальция в определенной мере может быть реализован через нормализацию процессов распределения внутриклеточного кальция, предотвращения перегрузки кальцием гладкомышечных клеток сосудов, стабилизацией связанных с кальцием ионотранспортирующих систем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Catling LA, Abubakar I, Lake IR et al. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *J Water Health* 2008;6(4):433–442. doi: 10.2166/wh.2008.054
2. Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez M, Rodríguez-Ortiz ME. Magnesium replacement to protect cardiovascular and kidney damage? Lack of prospective clinical trials. *Int J Mol Sci* 2018;19(3):664. doi: 10.3390/ijms19030664
3. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:411–418. doi: 10.1038/ejcn.2012.4
4. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002;15:691–696. doi: 10.1016/s0895-7061(02)02964-3
5. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC et al. Effects of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Hypertension* 2016;68(2):324–333. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664
6. Han H, Fang X, Wei X et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2017;16(1):26. doi: 10.1186/s12937-017-0247-4
7. Dibaba DT, Xun P, Song Y et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017;106(3):921–929. doi: 10.3945/ajcn.117.155291
8. Joris PJ, Plat J, Bakker SJ, Mensink RP. Long-term magnesium supplementation improves arterial stiffness in overweight and obese adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1260–1266. doi: 10.3945/ajcn.116.131466
9. Reddy ST, Soman SS, Yee J. Magnesium balance and measurement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):224–229. doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.00
10. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1–46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014
11. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000;294:1–26. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00258-2
12. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res* 2007;20(2):107–129
13. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart* 2018;5(1):e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668
14. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Adv Nutr* 2016;7(1):199–201. doi: 10.3945/an.115.008524
15. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A et al. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23(3):131–137. doi: 10.1684/mrh.2010.0214
16. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of drug-induced hypomagnesaemia. *Drug Saf* 2020;43(9): 867–880. doi:10.1007/s40264-020-00947-y
17. Rosanoff A. The high heart health value of drinking-water magnesium. *Med Hypotheses* 2013;81(6):1063–1065. doi: 10.1016/j.mehy.2013.10.003
18. Zelt JG, McCabe KM, Svaiger B et al. Magnesium modifies the impact of calcitriol treatment on vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;355(3):451–462. doi: 10.1124/jpet.115.228106
19. Ter Braake AD, Smit AE, Bos C et al. Magnesium prevents vascular calcification in Klotho deficiency. *Kidney Int* 2020;97(3):487–501. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.034
20. Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS One* 2017;12(6):e0178872. doi: 10.1371/journal.pone.0178872
21. Rodelo-Haad C, Pendón-Ruiz de Mier MV, Díaz-Tocados JM et al. The Role of disturbed Mg homeostasis in chronic kidney disease comorbidities. *Front Cell Dev Biol* 2020;(8):543099. doi: 10.3389/fcell.2020.543099
22. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Magnesium and progression of chronic kidney disease: benefits beyond cardiovascular protection? *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(3):274–280. doi: 10.1053/j.ackd.2017.11.001
23. Sakaguchi Y, Hamano T, Matsui I et al. Low magnesium diet aggravates phosphate-induced kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(8):1310–1319. doi: 10.1093/ndt/gfy358
24. Díaz-Tocados JM, Peralta-Ramírez A, Rodríguez-Ortiz ME et al. Dietary magnesium supplementation prevents and reverses vascular and soft tissue calcifications in uremic rats. *Kidney Int*

2017; 92(5):1084–1099. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.011

25. Rebholz CM, Tin A, Liu Y et al. Dietary magnesium and kidney function decline: the healthy aging in neighborhoods of diversity across the life Span study. *Am J Nephro*. 2016;44(5):381–387. doi: 10.1159/000450861

26. Conde MV, Gonzalez MC, Quintana-Villamandos B et al. Liver growth factor treatment restores cell-extracellular matrix balance in resistance arteries and improves left ventricular hypertrophy in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301(3):H1153–65. doi: 10.1152/ajpheart.00886.2010

27. Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на состояние миокарда и коронарного русла у молодых крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2015;14(4):66–73. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-66-73

Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM et al. Influence of age and nephron mass reduction on the myocardium and coronary arteries in young rats. *Regional blood circulation and microcirculation* 2015;14(4): 66–73 (In Russ.)

28. Okoshi K, Ribeiro HB, Okoshi MP et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004;45(4):647–656. doi: 10.1536/jhj.45.647

29. Береснева ОН, Барабанова ВВ, Каюков ИГ и др. Влияние фуросемида на сократительную активность воротной вены крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2000;4(2):60–63

Beresneva ON, Barabanova VV, Kayukov IG et al. Effect of furosemide on the contractile activity of the portal vein in rats with experimental chronic renal failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2000;4(2):60–63 (In Russ.)

30. Rosborg I, Kozisek F (Eds.) Drinking water minerals and mineral balance (second ed.), Springer International Publishing, London 2020. doi:10.1007/978-3-030-18034-8

31. Kozisek F. Regulations for calcium, magnesium or hardness in drinking water in the European Union member states. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020; 112:104589. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104589

32. Pickering G, Mazur A, Trousselard M et al. Magnesium status and stress: the vicious circle concept revisited. *Nutrients* 2020; 12(12): 3672. doi: 10.3390/nu12123672

33. Wolf JP, Luthringer C, Berthelot A, Berthelot S. Blood pressure and plasma renin activity after magnesium supplementation in the spontaneously hypertensive rat: a study during developing and established hypertension. *Magnesium* 1987; 6(5): 243–248

34. Смирнов АВ, Чурина СК, Парастаева ММ и др. Влияние минерального состава питьевой воды на прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. *Нефрология* 2004;8(1):71–76. doi:10.24884/1561-6274-2004-8-1-71-76

Smirnov AV, Churina SK, Parastaeva MM et al. Effects of mineral content of drinking water on the progression of experimental uremia in rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(1):71–76 (In Russ.)

35. Chen Y, Chang Y, Zhang N et al. Atorvastatin attenuates myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats via the C/EBP β /PGC-1 α /UCP3 pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(3):1009–1018. doi: 10.1159/000488832

36. Shimamura K, Kurozumi N, Yamamoto K, Sunano S. Electrical and mechanical properties of spontaneous contraction in hypertensive rat portal vein. *Pflugers Arch* 1989;414(1):37–43. doi: 10.1007/BF00585624

37. Baudel MASM, Shi J, Large WA, Albert AP. Insights into activation mechanisms of store-operated TRPC1 channels in vascular smooth muscle. *Cells* 2020;9(1):179. doi: 10.3390/cells9010179

38. Loirand G, Pacaud P, Baron A et al. Calcium-activated cation channel in rat portal vein myocytes. *Z Kardiol* 1991;80(7):59–63

39. Albert AP, Large WA. A Ca²⁺-permeable non-selective cation channel activated by depletion of internal Ca²⁺ stores in single

rabbit portal vein myocytes. *J Physiol* 2002;538(Pt 3):717–728. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013101

40. Albert AP, Large WA. Store-operated Ca²⁺-permeable non-selective cation channels in smooth muscle cells. *Cell Calcium* 2003;33(5-6):345–356. doi: 10.1016/s0143-4160(03)00048-4

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

Сведения об авторах:

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

About the authors:

Galina T. Ivanova, PhD
199034, Russia, Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6, I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Senior researcher. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Marina M. Parastaeva, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru. ORCID:0000-0002-4526-8671

Olga N. Beresneva, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Поступила в редакцию: 02.04.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 02.04.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, М.И. Зарайский, М. Хасун, А.Г. Кучер, 2021
УДК 612.39 : 661.833.321] : 577.216.3-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-82-89

О.Н. Береснева^{1}, М.М. Парастаева¹, М.И. Зарайский^{2,4}, М. Хасун³, А.Г. Кучер³*

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ РАЦИОНА С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ХЛОРИДА НАТРИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ МИКРОРНК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ ЯВАНСКИХ МАКАК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии; ²кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины; ³кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Высокое поступление хлорида натрия с пищей ассоциируется с повреждением не только сердечно-сосудистой системы, но и почек. Механизмы негативного воздействия высокосолевых рационов на почки не установлены. Одним из важных звеньев в данном процессе могут служить микроРНК, обладающие способностью модулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Неизвестно также, могут ли протеины сои противостоять ремоделированию почек, ассоциированному с повышенным потреблением поваренной соли. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценить уровни экспрессии микроРНК-133 и 203 в сыворотке крови и моче и микроРНК-21 в моче яванских макак, получавших длительное время рационы с различным содержанием поваренной соли, включающие и не включающие соевые протеины. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследованы 3 группы (по 6 особей в каждой) самцов яванских макак в возрасте 6–8 лет. Первая группа (контроль) получала стандартный рацион, вторая – рацион с высоким содержанием поваренной соли (8 г NaCl/кг корма), третья – рацион с высоким содержанием соли в сочетании с соевым протеином SUPRO 760 (200 г белка/кг корма). Через 12 мес у животных измеряли АД. В моче обезьян определяли относительные уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-133 и микроРНК-203, в сыворотке крови – уровни экспрессии микроРНК-133 и микроРНК-203. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За время наблюдения в контрольной группе не зарегистрировано существенных изменений исследованных показателей. У животных, получавших в течение года высокосолевые рационы, артериальное давление также значимо не менялось. Не выявлено изменения уровня экспрессии микроРНК-133 в сыворотке крови обезьян, получавших высокосолевой рацион и стандартную белковую диету. Однако у макак, потреблявших диету с высоким содержанием соли в сочетании с соевым белком, уровень экспрессии данного микроРНК в сыворотке значимо снижался. Экспрессия микроРНК-203 в сыворотке крови существенно не менялась. В контрольной группе не выявлены изменения экспрессии микроРНК-21 в моче. В двух других выборках имел место рост данного параметра по сравнению с начальными величинами. Оба высокосолевых рациона приводили к значимому нарастанию относительного уровня экспрессии микроРНК-133 в моче по сравнению с базальными значениями. Однако рост этого показателя в группе животных, получавших высокосолевую диету в сочетании с соевым изолятом, был значимо меньше, чем у макак, находившихся только на высокосолевом рационе. Экспрессия микроРНК-203 в моче достоверно повышалась только в группе с высоким содержанием поваренной соли без добавления соевого протеина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Возможно, что воздействие высокосолевых рационов на почки может опосредоваться эпигеномными механизмами и частично модулироваться включением в диету изолированных соевых протеинов.

Ключевые слова: яванские макаки, высокосолевой рацион, соевый белок, артериальное давление, экспрессия микроРНК

О.Н. Beresneva^{1}, М.М. Parastaeva¹, М. I. Zaraiski^{2,4}, Mohamad Khasun³,
A.G. Kucher³*

EFFECT OF LONG-TERM CONSUMPTION OF A DIET WITH A HIGH SODIUM CHLORIDE CONTENT ON MICRORNA EXPRESSION IN BLOOD SERUM AND URINE OF CYNOMOLGUS MACAQUES

¹Research Institute of Nephrology; ²Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine; ³Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation; ⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Контактная информация:

*Береснева О.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург; ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: +7(812)346-39-26. e-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Corresponding author:

*Beresneva O.N. 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Research Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

ABSTRACT

INTRODUCTION. A high intake of sodium chloride from food is associated with damage not only to the cardiovascular system but also to the kidneys. The mechanisms of the negative effects of high-salt diets on the kidneys have not been established. One of the important links in this process can be microRNAs, which can modulate gene expression at the post-transcriptional level. It is also not known whether soy proteins can counter the kidney remodeling associated with increased salt intake. **THE AIM.** To estimate the expression levels of miRNA-133 and 203 in blood serum and urine and miRNA-21 in the urine of cynomolgus macaques received diets for a long time with various table salt contents, including and not including soy proteins. **MATERIALS AND METHODS.** Three groups (6 individuals in each) of male cynomolgus macaques at the age of 6–8 years were studied. The first group (control) received a standard diet, the second – a diet with a high content of table salt (8 g NaCl / kg feed), the third – a diet with high salt content in combination with SUPRO 760 soy protein (200 g protein/kg feed). Blood pressure was measured in animals 12 months later. In monkey urine, the relative expression levels of miRNA-21, miRNA-133, and miRNA-203 were determined, in blood serum – the expression levels of miRNA-133 and miRNA-203. **RESULTS.** During the follow-up period in the control group, there were no significant changes in the studied parameters. In the groups that received high-salt diets throughout the year, blood pressure also did not change significantly. There was no change in the level of expression of miRNA-133 in the blood serum of monkeys fed a high-salt diet and a standard protein diet. However, in macaques fed a diet high in salt in combination with soy protein, the serum expression of this miRNA was significantly reduced. The expression of miRNA-203 in blood serum did not change significantly. In the control group, there were no changes in the expression of miRNA-21 in urine. In the other two samples, this parameter increased in comparison with the initial values. Both high-salt diets resulted in a significant increase in the relative level of miRNA-133 expression in urine compared to basal values. However, the increase in this indicator in the group of animals fed a high-salt diet in combination with soy isolate was significantly less than in monkeys fed only a high-salt diet. Expression of miRNA-203 in urine was significantly increased only in the group with a high content of table salt without added soy protein. **CONCLUSIONS.** It is possible that the effects of high-salt diets on the kidney may be mediated by epigenomic mechanisms and partially modulated by the inclusion of isolated soy proteins in the diet.

Keywords: cynomolgus macaques, high-salt diet, soy protein, blood pressure, miRNA expression

Для цитирования: Береснева О.Н., Парастаева М.М., Зарайский М.И., Хасун М., Кучер А.Г. Влияние длительного потребления рациона с высоким содержанием хлорида натрия на экспрессию микроРНК в сыворотке крови и моче яванских макак. *Нефрология* 2021;25(4):82-89. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-82-89

For citation: Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Zaraiski M.I., Khasun Mohamad, Kucher A.G. Effect of long-term consumption of a diet with a high sodium chloride content on microRNA expression in blood serum and urine of Cynomolgus Macaques. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4): 82-89 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-82-89

ВВЕДЕНИЕ

Принято считать, что высокое потребление натрия ассоциировано с нарастанием артериального давления и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако результаты работ по исследованию влияния рационов с высоким содержанием поваренной соли на АД, проведенных в последние годы, оказались неоднозначными. Установлено, что высокосолевого рацион далеко не у всех людей и экспериментальных животных приводит к росту АД (феномены соль-чувствительности и соль-резистентности) [1–5]. В то же время, рационы с очень низким содержанием натрия также могут приводить к целому ряду негативных последствий [6]. Кроме того, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что даже если потребление натрия велико, то побочные эффекты такого пищевого поведения в значительной мере независимы от АД [7]. Особый интерес вызывают представления о том, что рацион с высоким содержанием поваренной соли является независимым фактором развития ремоделирования органов, не ассоциированным с существенным ростом артериального давления (АД).

Следует подчеркнуть, что, несмотря на длительное изучение, проблема солевой чувстви-

тельности и солевой нагрузки остается не решенной окончательно, поскольку представления о механизмах развития данного состояния противоречивы [8, 9]. Традиционно считалось, что высокое потребление соли способствует задержке воды, экспансии объема внеклеточной жидкости и приводит к развитию АГ по объемзависимому пути. Однако в последние годы получены новые данные (как клинические, так и экспериментальные), меняющие представления о механизмах развития кардиоваскулярных (в том числе АГ) и почечных нарушений при повышенном потреблении соли. Полагают, что хлорид натрия может оказывать прямое воздействие на некоторые органы и ткани, вызывая, в конечном итоге, ремоделирование компонентов микроциркуляторного русла. Данный механизм, возможно, реализуется за счет активации различных пролиферативных, профибротических и провоспалительных цитокинов, сигнальные пути которых контролируются изменениями экспрессии ряда нуклеарных факторов транскрипции. При этом нарастание резистивности мелких сосудов кожи может стать одной из причин, способствующих росту АД, вне зависимости от экспансии объема [8].

В последнее время внимание уделяется также возможному негативному влиянию высокого потребления поваренной соли на состояние почек [10, 11]. Одним из важных звеньев в данном процессе могут служить микроРНК (миРНК), представляющие собой небольшие некодирующие РНК и обладающие способностью модулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Более 90% генов у млекопитающих находятся под их контролем. Результаты многочисленных исследований показывают, что микроРНК играют значительную роль в различных биологических процессах, включая клеточный цикл, пролиферацию, апоптоз [12]. Они также вовлечены в прогрессирование многих заболеваний [13–15]. В частности, изменения экспрессии ряда миРНК могут ассоциироваться с развитием воспаления и фиброза в почечной ткани [16–18].

Установлено, что для почек высокоспецифичными являются миРНК-196a/b, миРНК-10a/b, миРНК-130, миРНК-146, миРНК-200a, миРНК-30a-e, миРНК-872 и миРНК-21 [19]. Наиболее изученной многофункциональной миРНК является миРНК-21. Ее ген локализуется в межгенной области хромосомы 17q23.1 и фланкирован белок-кодирующим геном TMEM49. При этом, ген миРНК-21 имеет свой собственный промотор и транскрибируется вне зависимости от TMEM49.

В норме миРНК-21 широко экспрессируется в различных тканях и клетках человека. Многие ее мишени имеют отношение к фиброзу и связаны с модуляцией сигнального пути TGF- β 1/Smad. Установлено, что данный путь играет центральную роль в инициации и развитии фиброза в нескольких органах, в том числе миокарде [20–22] и почках [23, 24]. Значение различных миРНК в формировании ремоделирования почек при высоком потреблении поваренной соли остается практически не изученным. Полученные к настоящему времени данные указывают на то, что введение в рацион соевых продуктов способно оказывать определенное нефропротективное воздействие при заболеваниях почек [25–27]. Однако неизвестно, могут ли протеины сои противостоять ремоделированию почек, ассоциированному с повышенным потреблением поваренной соли. В связи с этим мы сочли целесообразным проследить изменения экспрессии миРНК-21 в моче, миРНК-133 и миРНК-203 в моче и сыворотке крови яванских макак (*Macaca fascicularis*), находящихся длительное время на рационах с высоким содержанием поваренной соли, включающих и не включающих соевые протеины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы 18 самцов яванских макак (*Macaca fascicularis*) в возрасте 6–8 лет с массой тела 5,15–9,7 кг. Обезьяны были распределены на три группы (по шесть особей в каждой). Первая (контрольная) группа получала стандартный рацион. Вторая – рацион с высоким содержанием поваренной соли (8 г NaCl/кг). Третья группа – рацион с высоким содержанием соли в сочетании с соевым протеином SUPRO 760 (200 г соевого белка/кг корма; ProteinTechnologyInternational, USA). Весь период эксперимента приматы находились в индивидуальных клетках, оборудованных кормушками и поилками. Доступ к воде был свободным. Животные были обследованы через 12 мес содержания на соответствующем пищевом рационе.

Условия содержания обезьян соответствовали стандартам, указанным в ГОСТе Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», ГОСТе 33218–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами» и в Постановлении об утверждении СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Все манипуляции с приматами выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, от 18 марта 1986 года (текст изменен в соответствии с положениями Протокола, ETS № 170, дата его вступления в силу 2 декабря 2005 года) и Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. – Washington, D.C. 1996.

Измерение артериального давления (АД) проводили у наркотизированных обезьян. В качестве наркоза использовали комбинацию тилетамин/золазепам – Золетил 100 (серия 75 TD, «Virbac», Франция), 0,05 мл/кг и ксилазин – Ксила (серия 358047, «INTERCHEMIE», Голландия) 2%, 0,1 мл/кг. АД измеряли при помощи ветеринарного тонометра МЛ-410 VET («Микролюкс», Россия) манжеточным методом на верхней левой конечности.

Мочу собирали в течение 3 ч. Перед сбором мочи индивидуальные клетки, в которых находились животные, тщательно мыли. Воду в поилках перекрывали во избежание попадания ее на поддон. Образцы мочи собирали в пробирки шприцем. В моче обезьян определяли относительные уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-133 и микроРНК-203. У животных также

брали кровь для определения уровней экспрессии микроРНК-133 и микроРНК-203.

Определение относительного уровня экспрессии микроРНК (миРНК) в сыворотке крови и моче экспериментальных животных заключалось в выделении тотальной РНК с помощью фенольного реактива (Triagent-LS) и последующей ее экстракцией хлороформом. Реакция обратной транскрипции (РОТ) для приготовления «копийной» ДНК (кДНК) проводилась по технологии «Stem Loop» отдельно для исследуемых микроРНК с использованием следующих праймеров: миРНК-21 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCAAC-3', миРНК-133 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACATTTGGTT-3', миРНК-203 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACCTAGTG-3' и U6 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAAAATATG-3', которая рассматривалась как ген сравнения. Температурный профиль РОТ был следующий: 16 °C – 30 мин, 42 °C – 30 мин, 85 °C – 5 мин в один цикл. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) осуществлялась в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen для реализации протокола учета результатов в режиме реального времени на амплификаторе DTLite-4 («ДНК-Технология», Москва). В ПЦР использовались следующие праймеры: миРНК-21 – 5'-GCCCCGTAGCTTATCAGACTGATG-3', миРНК-133 – 5'-GCCCCGAGCTGGTA AAATGGAAC-3', миРНК-203 – 5'-GCCGGTGAA ATGTTTAGGACC-3' и U6 – 5'-GCGC-GTCGTGAAGCGTTC-3', и общий обратный 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'. Реакционные смеси приготавливались отдельно для каждой кДНК, температурный профиль ПЦР был следующий: 95 °C – 10 мин (1 цикл), 95 °C – 15 с, 60 °C – 15 мин (45 циклов). Наборы для проведения РОТ и ПЦР приобретали на фирме «Синтол» (Москва, Россия).

При расчетах применяли полуколичественную оценку уровня экспрессии микроРНК (в относительных единицах – ОЕ) по протоколу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ при лабораторном референте (0,09).

Все результаты представлены как медиана [интерквартильный размах] (Me[IQR]). Для сравнения

двух выборок использовали тест Манна–Уитни, при сравнении большего числа выборок – тест Крускала–Уоллеса. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание в течение 12 мес самцов яванских макаков на исследуемых вариантах солевых рационов (как в сочетании со стандартной белковой диетой, так и при замене всех белковых составляющих на соевый протеин) не привело к существенным изменениям систолического или диастолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем (рис. 1).

В нашем исследовании не отмечено в сравнении с контрольной группой значимого изменения относительного уровня экспрессии миРНК-133 в сыворотке крови животных, получавших высокосолевой рацион и стандартную белковую диету. В то же время у макаков, потреблявших высокосолевой рацион в сочетании с соевым белком, уровень экспрессии данного миРНК в сыворотке крови значимо снижался (рис. 2). По относительному уровню экспрессии миРНК-203 в сыворотке крови значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. Однако можно отметить тенденцию к увеличению экспрессии миРНК-203 у обезьян, получавших корм со стандартным белком и высоким содержанием поваренной соли, и тенденцию к ее снижению у животных, потреблявших высокосолевой рацион в сочетании с соевым протеином (см. рис. 2).

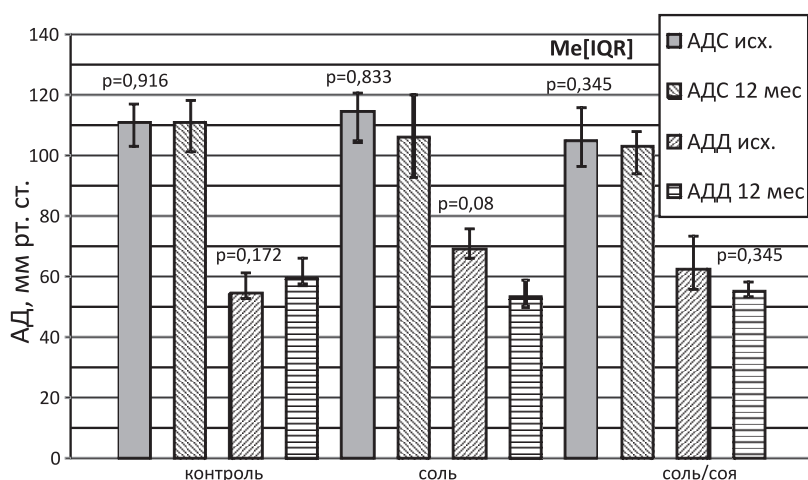


Рисунок 1. Уровень систолического и диастолического артериального давления животных исходно и через 12 мес эксперимента. АДС – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; АДД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.

Figure 1. The level of systolic and diastolic blood pressure of animals at baseline and after 12 months of the experiment. SBP – systolic blood pressure, mm Hg. st.; DBP – diastolic blood pressure, mm Hg. st

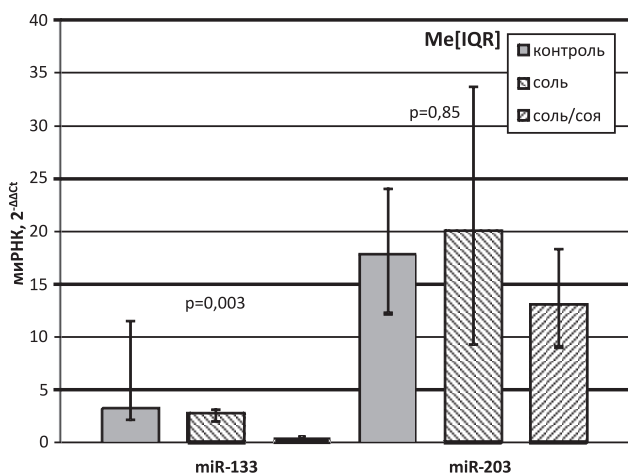


Рисунок 2. Относительный уровень экспрессии миРНК-133 и миРНК-203 в сыворотке крови яванских макак через 12 мес эксперимента.

Figure 2. Relative expression level of miRNA-133 and miRNA-203 in the blood serum of cynomolgus macaques after 12 months of the experiment.

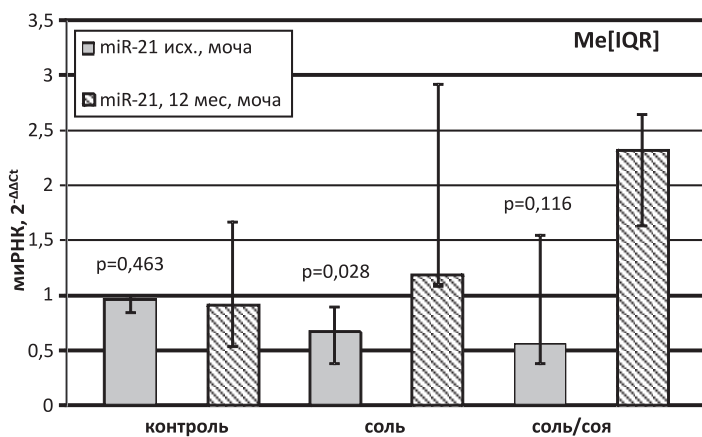


Рисунок 3. Относительный уровень экспрессии миРНК-21 в моче яванских макак исходно и через 12 мес эксперимента.

Figure 3. Relative expression level of miRNA-21 in cynomolgus macaques urine at baseline and after 12 months of the experiment.

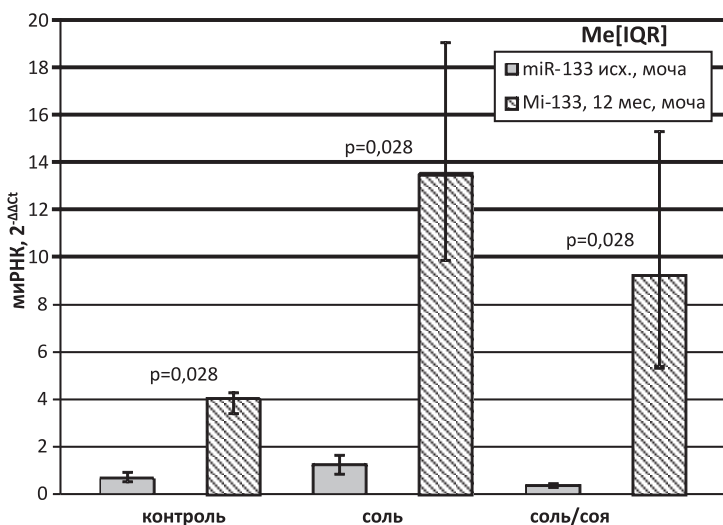


Рисунок 4. Относительный уровень экспрессии миРНК-133 в моче яванских макак исходно и через 12 мес эксперимента.

Figure 4. Relative expression level of miRNA-133 in cynomolgus macaques urine at baseline and after 12 months of the experiment.

В контрольной группе относительный уровень экспрессии миРНК-21 в моче к 12 мес эксперимента не изменялся по сравнению с исходным показателем. У обезьян, получавших диеты с высоким содержанием поваренной соли, отмечалось повышение экспрессии данного микроРНК, однако, значимым различие было в группе, потреблявших рацион со стандартным белком (рис. 3).

Изменения миРНК-133 (рис. 4) в изучаемых группах яванских макак, в принципе, были похожи на выявленные для миРНК-21. Оба высокосолевых рациона приводили к нарастанию относительного уровня экспрессии этих миРНК в моче по сравнению с базальными значениями. При этом, медиана относительного уровня экспрессии миРНК-133 у обезьян, потреблявших большое количество хлорида натрия в течение 12 мес, была больше, чем в то же время у животных на высо-

косолеваем рационе, дополненном соевым изолятом (см. рис. 4). Иная ситуация складывалась в отношении миРНК-203. Относительный уровень ее экспрессии значимо повышался только в группе на рационе с высоким содержанием поваренной соли и стандартном белке (рис. 5). У обезьян, получавших диету с соевым изолятом, высокое потребление хлорида натрия длительное время не приводило к значимому росту экспрессии миРНК-203 (см. рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что длительное (в течение 1 года) содержание самцов яванских макак на исследуемых высокосолевых рационах не привело к существенным изменениям систолического или диастолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем. Эти данные согласуются с результатами, полученными нами ранее у нормотензивных крыс стока Wistar или спонтанногипертензивных крыс линии SHR, потреблявших рационы с высоким содержанием хлорида натрия [2, 3, 28], и могут служить подтверждением того, что феномен сольрезистентности свойствен не только людям, но и млекопитающим других видов, в частности, приматам и грызунам. Механизмы данного явления в настоящее время до конца не выяснены. Существенная роль может принадлежать способности почек экскретировать натрий, а также емкости кожных депо для натрия.

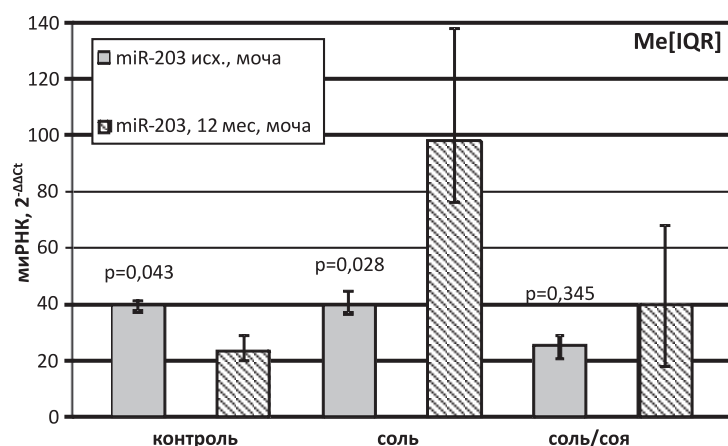


Рисунок 5. Относительный уровень экспрессии миРНК-203 в моче яванских макаков исходно и через 12 мес эксперимента
Figure 5. Relative expression level of miRNA-203 in cynomolgus macaque urine at baseline and after 12 months of the experiment

Когда эти механизмы работают эффективно, АД может не возрастать до определенного времени. Во многих случаях при длительном поступлении больших количеств соли с рационом АД все же повышается, что и находит отражение в результатах исследований [7].

В нашей работе выявлен значимый рост экспрессии миРНК-21 в моче по сравнению с исходными величинами в обеих солевых группах. Известно, что миРНК-21 может способствовать пролиферации клеток, воспалению и ангиогенезу. Показано также, что эта миРНК участвует в развитии почечного фиброза, и ее уровень повышается в плазме крови [29] или моче [30] у пациентов с патологией почек. Повышение экспрессии миРНК-21 усиливает индуцированное TGF- β 1 нарастание альфа-гладкомышечного актина и снижение E-кадгерина за счет прямого угнетения smad7/p-smad7 и не прямой стимуляции smad3/p-smad3, что, в конечном итоге, способствует развитию склероза [31]. При этом рост экспрессии данной миРНК ассоциируется со степенью снижения функции почек [30].

В исследованиях последних лет, в том числе и наших работах, выполненных на крысах различных генетических линий [26, 27, 32], подтвержден ренопротективный эффект соевых рационов (как малобелковых, так и высокобелковых). Однако конкретные механизмы позитивного воздействия диетарных соевых протеинов на почки до конца не установлены. Не исключено, что существенная роль в этом процессе принадлежит определенным миРНК. Так, можно было предположить, что активация экспрессии миРНК-21 в почках (см. рис. 3) при высоком поступлении хлорида натрия с пищей будет способствовать развитию почечных нарушений, тогда как дополнение рациона соей должно

противодействовать повышению экспрессии миРНК-21 и оказывать нефропротективный эффект. Однако снижения экспрессии миРНК-21 в моче у макаков, получавших в течение года высокосолевого рацион, дополненный соевым изолятом, мы не выявили. Поэтому можно заключить, что влияние соевых протеинов на состояние почек при повышенном поступлении хлорида натрия с пищей, по-видимому, реализуется не через модуляцию экспрессии миРНК-21. Экспрессия миРНК-133 или миРНК-203 в моче экспериментальных животных под влиянием изученных диетарных воздействий менялась иначе, чем миРНК-21. Высокосолевого рацион вызывал значимый рост активности миРНК-133. Однако дополнение

диеты соевым изолятом ограничивало нарастание экспрессии данного миРНК в моче. В сыворотке крови приматов, получавших диету с высоким содержанием соли в сочетании с соевым протеином, экспрессия миРНК-133 снижалась не только относительно группы, получавшей высокосолевого рацион и стандартный белок, но и контрольной группы. Аналогичная тенденция была отмечена и для экспрессии сывороточного миРНК-203. Экспрессия миРНК-203 в моче обезьян значимо нарастала только в группе, получавшей длительное время рацион с высоким содержанием соли без добавления соевого протеина.

О патофизиологической роли миРНК-133 и -203 в настоящее время известно меньше, чем о миРНК-21. Полагают, что миРНК-203 является супрессором злокачественных опухолей у людей, в том числе и почек. Она подавляет пролиферацию, миграцию, инвазию [33], индуцирует апоптоз [34] клеток различных опухолей. Эти данные позволяют приписать миРНК-203 определенные протекторные свойства, но реализуются ли они в почках в условиях высокого потребления поваренной соли, остается неясным. миРНК-133 обычно ассоциируют с участием в развитии повреждений кардиоваскулярной системы. Она экспрессируется в миокарде и играет важную регуляторную роль в апоптозе и ремоделировании миокарда, проявляет кардиопротективные свойства при остром инфаркте миокарда [35, 36]. О роли миРНК-133 в почках известно очень немного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами на приматах данные позволяют полагать, что воздействие высокосолевых рационов на состояние почек может опосредо-

ваться эпигеномными механизмами, в частности, изменениями экспрессии определенных микроРНК. Не исключено, что активация экспрессии микроРНК-21 (которая на данном сроке наблюдения не подавляется назначением протеинов сои) в условиях длительного потребления высокосолевого рациона в какой-то мере ответственна за повреждение почек. Мы полагаем, что микроРНК-203 и микроРНК-133 при высоком потреблении натрия также могут вовлекаться как в механизмы повреждения, так и защиты почечной ткани. Возможно, что диетические соевые протеины могут участвовать в процессах регуляции функции почек, изменяя экспрессию некоторых микроРНК. Результаты проведенного исследования могут свидетельствовать о том, что организм яванских макаков, как и млекопитающих других видов, может длительное время противодействовать гипертензивному действию высокосолевых рационов, а изменения активности изученных микроРНК на данном этапе независимы от роста АД.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-015-00221 «Физиологические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы и почек к высокому поступлению хлорида натрия с пищей у млекопитающих разных видов»).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22(1):65–76. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835b36934-8b013e32835b3693
- Парастаева ММ, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца. *Нефрология* 2016; 20(5):97–105
- Parastaeva MM, Beresneva ON, Ivanova GT et al. Hypertension and salt intake: contribution to cardiac remodeling. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016; 20(5):97–105. (In Russ.)
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014; 20(5):384–390
- Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Changes in the cardiovascular system in rats associated with high consumption of sodium chloride. *Arterial hypertension* 2014; 20(5):384–390. (In Russ.)
- Grigorova YN, Wei W, Petrashevskaya N et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- β -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats. *Int J Mol Sci* 2018; 19(10): pii:E3168. doi: 10.3390/ijms19103168
- Grigorova YN, Juhasz O, Zemetkina V et al. Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin. *Am J Hypertens* 2016; 29(5):641–646. doi: 10.1093/ajh/hpv155
- Ritz E., Mehls O. Salt restriction in kidney disease – a missed therapeutic opportunity? *Pediatr Nephrol* 2009; 24(1): 9–17. doi: 10.1007/s00467-008-0856-4
- Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146):496–506. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X
- Kanbay M, Chen Y, Solak P, Sanders PW. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20(1): 37–43. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834122f1
- Mohan S, Campbell NR. Salt and high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117(1): 1–11. doi: 10.1042 / CS20080207
- Oppelaar JJ, Vogt L. Body fluid-independent effects of dietary salt consumption in chronic kidney disease. *Nutrients* 2019; 11: 2779. doi: 10.3390/nu11112779
- Hosohata K. Biomarkers for chronic kidney disease associated with high salt intake. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2080. doi: 10.3390/ijms18102080
- Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26(5):865–874. <https://doi.org/10.17219/acem/62915>. 6
- Wang X, Ning Y, Yang L et al. Diagnostic value of circulating microRNAs for osteosarcoma in Asian populations: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2017; 17(2):175–183. <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0422-5>
- Oliveto S, Mancino M, Manfrini N et al. Role of microRNAs in translation regulation and cancer. *World J Biol Chem* 2017; 8(1):45–56. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v8.i1.45>
- Li G, Song Y, Li YD et al. Circulating miRNA-302 family members as potential biomarkers for the diagnosis of acute heart failure. *Biomark Med* 2018; 12(8):871–880. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0132>
- Каюков ИГ, Иванова ГТ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в почечной ткани и моче у крыс с односторонней обструкцией мочеточника. *Нефрология* 2016; 20(5): 84–89
- Kayukov IG, Ivanova GT, Zaraisky MI, et al. Expression of microRNA-21 in renal tissue and urine in rats with unilateral ureteral obstruction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016; 20(5):97–105. (In Russ.)
- Wang G. Elevated levels of miR-146a and miR-155 in kidney biopsy and urine from patients with IgA nephropathy. *Dis Markers* 2011; 30:171–179. doi: 10.3233 / DMA-2011-0766
- Yanai K, Kaneko S, Ishii H et al. Quantitative real-time PCR evaluation of microRNA expressions in mouse kidney with unilateral ureteral obstruction. *J Vis Exp* 2020; 27(162): 185–192. doi: 10.3791/61383
- Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. miR-223 and other miRNA's evaluation in chronic kidney disease: Innovative biomarkers and therapeutic tools. *Non-Coding Rna Res* 2019; 4: 30–35. doi: 10.1016 / j.ncrna.2019.01.002
- He X, Zhang K, Gao X et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit. *Heart Vessel* 2016; 31: 1696–1708. doi: 10.1007 / s00380-016-0808-z
- Watanabe K, Narumi T, Watanabe T et al. P1626MicroRNA-21 deteriorates left ventricular reverse remodeling by promoting cardiac fibrosis in non-ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019; 40: 9–11
- Yousefi F, Shabaninejad Z, Vakili S et al. TGF- β and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: non-coding RNAs come into focus. *Cell Communication and Signaling* 2020; 18:87 <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00555-4>
- Lyu H, Li X, Wu Q, Hao L. Overexpression of microRNA-21 mediates Ang II-induced renal fibrosis by activating the TGF- β 1/Smad3 pathway via suppressing PPAR α . *J Pharmacol Sci* 2019; 141: 70–78. doi: 10.1016 / j.jphs.2019.09.007
- McClelland AD, Herman-Edelstein M, Komers R et al. miR-21 promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by targeting PTEN and SMAD7. *Clin Sci* 2015; 129: 1237–1249. doi: 10.1042 / CS20150427
- Ahmed MS, Calabria AC, Kirsztajn GM. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies. *J Bras Nefrol* 2011; 33:150–159. doi: 10.1590 / s0101-28002011000200006
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ и др. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология*

2003; 7(4): 66–70

Beresneva ON, Parastaeva MM, Kucher AG et al. Effect of protein content in the diet on the progression of experimental chronic renal failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2003;7(4):66–70. (In Russ.)

27. Смирнов АВ, Кучер АГ, Добронравов ВА и др. Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеоточника: введение в нутритивную эпигеномику. *Нефрология* 2012; 16(4): 75–83

Smirnov AV, Kucher AG, Dobronravov VA et al. Dietary soy protein slows down the development of interstitial renal fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction: an introduction to nutritional epigenomics. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012; 16(4):75–83. (In Russ.)

28. Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 2019;23(6):92–99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99

Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM et al. Soybean proteins counteract heart remodeling in wistar rats fed a high sodium chloride diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):92–99. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99 5

29. Fouad M, Salem I, Elhefnawy K et al. MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Indian J Nephrol* 2020; 30(1): 21–22. doi:10.4103/ijn.IJN_80_19

30. Смирнов АВ, Карунная АВ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2014; 18(6): 59–63

Smirnov AV, Karunnaya AV, Zaraisky MI, et al. Expression of microRNA-21 in urine in patients with nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014; 18(6):59–63. (In Russ.)

31. Wang JY, Gao YB, Zhang N et al. MicroRNA-21 overexpression enhances TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 392(1–2): 163–172. doi:10.1016/j.mce.2014.05.018

32. Ahmed MS, Calabria AC, Kirsztajn GM. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies. *J Bras Nefrol* 2011; 33:150–159

33. Deng B, Wang B, Fang J et al. MiRNA-203 suppresses cell proliferation, migration and invasion in colorectal cancer via targeting of EIF5A2. *Sci Rep* 2016;6:28301. doi: 10.1038/srep28301

34. Kim JS, Choi DW, Kim CS et al. MicroRNA-203 induces apoptosis by targeting Bmi-1 in YD-38 oral cancer cells. *Anticancer Res* 2018; 38(6): 3477–3485. doi: 10.21873/anticancer.12618

35. Zong L, Wang W. CircANXA2 promotes myocardial apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury via inhibiting miRNA-133 expression. *Biomed Res Int* 2020;2020: 8590861. doi: 10.1155/2020/8590861. eCollection 2020

36. Zhang XG, Wang LQ, Guan HL. Investigating the expression of miRNA-133 in animal models of myocardial infarction and its effect on cardiac function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (13):5934–5940. doi: 10.26355/eurrev_201907_18338

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

Сведения об авторах:

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru. ORCID:0000-0002-4526-8671

Проф. Зарайский Михаил Игоревич, 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 клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, E-mail: mzaraiski@yandex.ru. ORCID:0000-0002-7605-4369

Мохамад Хасун, 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, ассистент кафедры. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: nefrolog2013@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5722-8693

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(921)421-18-17; E-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

About the authors:

Olga N. Beresneva, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Research Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Marina M. Parastaeva, PhD
Affiliations:197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Research Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru. ORCID:0000-0002-4526-8671

Prof. Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine; E-mail: mzaraiski@yandex.ru. ORCID:0000-0002-7605-4369

Mohamad Khasun, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Assistant. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: nefrolog2013@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5722-8693

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(921)421-18-17; E-mail: prof.kucher@yandex. ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

Поступила в редакцию: 04.05.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 04.05.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© С.Л. Морозов, О.Р. Пирузиева, В.В. Длин, 2021
УДК 616.831-004.4-053.2-08

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-90-94

С.Л. Морозов^{1,2*}, О.Р. Пирузиева¹, В.В. Длин¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ У РЕБЕНКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Туберозный склероз – это полисистемное, генетически детерминированное, аутосомно-доминантное орфанное заболевание, которым страдает примерно 1 из 10 000 человек во всем мире. Поражение почек при туберозном склерозе является основной причиной смертности, которая обусловлена серьезными осложнениями, самым частым из которых является кровотечение из ангиомиолипом. Особенностью ангиомиолипом почек является то, что они начинают прогрессировать и увеличиваться в объеме с раннего возраста, приводя к прогрессированию хронической болезни почек, при этом риску кровотечения подвергаются ангиомиолипомы более 30 мм в диаметре. В настоящее время фармакотерапия туберозного склероза ингибиторами ингибиторов mTOR является наиболее эффективной во всем мире. В настоящей статье приводится клинический случай таргетной терапии туберозного склероза, наглядно продемонстрирована эффективность, также на конкретном примере приведены особенности течения туберозного склероза.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, хроническая болезнь почек, ангиомиолипомы, комплекс mTOR, эвералимус, таргетная терапия

S.L. Morozov^{1,2*}, O.R. Piruzieva¹, V.V. Dlin¹

EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY FOR KIDNEY DAMAGE WITH TUBEROUS SCLEROSIS IN A CHILD (CLINICAL CASE)

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Tuberous sclerosis is a polysystemic, genetically determined, autosomal dominant orphan disease that affects approximately 1 in 10,000 people worldwide. Kidney damage in tuberous sclerosis is the leading cause of death due to serious complications, the most common of which is angiomyolipoma bleeding. A feature of renal angiomyolipomas is that they begin to progress and increase in volume from an early age, leading to the progression of chronic kidney disease, while angiomyolipomas more than 30 mm in diameter are at risk of bleeding. Currently, pharmacotherapy of tuberous sclerosis with mTOR inhibitors is the most effective worldwide. In this article, a clinical case of targeted therapy of tuberous sclerosis is presented, the effectiveness is demonstrated, and the features of the course of tuberous sclerosis are also given on a specific example.

Keywords: children, tuberous sclerosis, chronic kidney disease, angiomyolipomas, mTOR complex, everolimus, target therapy

Для цитирования: Морозов С.Л., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Эффективность таргетной терапии поражения почек при туберозном склерозе у ребенка (клинический случай). *Нефрология* 2021;25(4):90-94. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-90-94

For citation: Morozov S.L., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Effectiveness of targeted therapy for kidney damage with tuberous sclerosis in a child (clinical case). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):90-94 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-90-94

ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (ТС) – это полисистемное, генетически детерминированное, аутосомно-доминантное орфанное заболевание, которым

страдает примерно 1 из 10 000 человек во всем мире [1]. Заболевание обусловлено мутациями в гене *TSC1* (туберозный склероз 1 типа, OMIM 191100), локализованном на 9-й хромосоме в рай-

Контактная информация:

*Морозов С.Л. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

Corresponding author:

*S.L. Morozov. 117997, Russia, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. Department of Hospital Pediatrics, No. 2, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University; Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: +8(903)138-77-32; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

оне 9q34 и кодирующем белок гамартин, а также в гене *TSC2* (туберозный склероз 2 типа – OMIM 613254), локализованном на 16-й хромосоме в районе 16p13, кодирующем белок туберин [2]. Хотя заболевание и носит аутосомно-доминантное наследование, у 60–70% пациентов оно выявляется вследствие мутации *de novo* [3]. Мутации в указанных генах вызывают целый спектр различных нарушений в организме, включая эпилепсию, психоневрологические расстройства, поражение практически всех жизненно важных органов: кожи, сердца, легких, почек, головного мозга.

Поражение почек при туберозном склерозе является основной причиной смертности. Самым частым осложнением поражения почек является развитие хронической почечной недостаточности, которая наблюдается практически у 80% пациентов с ангиомиолипомами (АМЛ). Примерно у четверти из них развиваются угрожающие жизни кровотечения (таблица) [4].

Патогенез туберозного склероза достаточно сложен и связан непосредственно с мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*. Эти гены являются генами-супрессорами опухолевого роста, а их белковые продукты туберин и гамартин образуют гетеродимер, способный ингибировать комплекс mTOR (мишень рапамицина млекопитающих/серин треониназная киназа) [8].

Вследствие мутации указанных генов происходит патологическая активация киназы mTOR, которая является регулятором роста и пролиферации клеток, в результате чего развиваются множественные прогрессирующие гамартомы в различных органах. Это постепенно приводит к нарушению их функций [8].

Особенностью ангиомиолипом почек является то, что они начинают прогрессировать и увеличиваться в объеме с раннего возраста. Наибольший темп увеличения наблюдается в подростковом и юношеском периоде, при этом риску кровотечения подвергаются ангиомиолипомы более 30 мм в диаметре [1].

Таблица / Table

Клинические особенности пациентов с ХПН при туберозном склерозе [5–7]
Clinical features of patients with chronic renal failure with tuberous sclerosis [5–7]

Признак	%
Ангиомиолипомы	80
Риск кровотечения	25–50
Лимфангиолейомиоматоз	30–80 женщин
Поликистоз почек	10
Артериальная гипертензия	40

До появления ингибиторов mTOR лечение ангиомиолипом почек проводили хирургическими методами, среди которых наиболее перспективным считалась чрескожная эмболизация АМЛ [9]. Однако, несмотря на перспективность подобных оперативных вмешательств, оставался огромный риск развития инфаркта нормальной окружающей почечной паренхимы, а также вторичных послеоперационных осложнений в виде постэмболизационного синдрома, острой почечной недостаточности, инфицирования. Кроме того, эмболизация одного очага не предотвращает прогрессирование других очагов [10].

Со временем хирургическая стратегия лечения пациентов с туберозным склерозом постепенно ушла на второй план. Это связано, прежде всего, с тем, что более чем у 40% пациентов с ТС отмечались множественные двусторонние АМЛ, которые имели быстрый прогрессирующий рост. Всё это вместе с высокой частотой рецидивов после эмболизации (более 24%) привело к поиску новых методов лечения туберозного склероза [11].

В рамках фармакологической стратегии лечения туберозного склероза были разработаны ингибиторы mTOR, которые прерывали патогенетическую цепочку развития ангиомиолипом.

Первоначальные исследования эффективности ингибиторов mTOR на животных моделях и людях, страдающих ТС, проводились с использованием сиролимуса, однако в исследовании не были учтены исходы прогрессирования хронической болезни почек, хотя и были получены обнадеживающие результаты в виде уменьшения объема ангиомиолипом [12]. В дальнейшем когортные исследования использования сиролимуса при заболевании почек при туберозном склерозе продолжились, и в 2013 году были опубликованы первые результаты, которые показали его эффективность и безопасность [13]. Наиболее значимые результаты, отражающие положительную динамику в лечении туберозного склероза, были получены при использовании производного сиролимуса – эверолимуса, в связи с чем препарат был лицензирован для лечения ангиомиолипом в США и Европе (ЕМА, европейское агентство лекарственных средств, 2012) [5].

В настоящее время эверолимус получил широкое распространение во всем мире для лечения ангиомиолипом почек в соответствии с международными клиническими рекомендациями [11].

Ниже приводим показательный клинический случай ребенка, страдающего туберозным склерозом, и эффективность таргетной терапии эверолимусом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больная В., 2008 года рождения, обследована в отделе наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. При обследовании ребенка применялись клинико-генеалогический метод, функциональные методы исследования (ультразвуковое исследование почек и сердца, магнитно-резонансная томография головного мозга и почек), клиническое и биохимическое исследование крови и мочи. Молекулярно-генетическое исследование биологического материала ребенка проводилось в ФГКНУ «Медико-генетическом научном центре».

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Девочка поступила в отделение нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева для обследования и уточнения диагноза в связи с выявлением множества объемных образований почек при диспансерном обследовании. Наследственность по заболеванию почек не отягощена. С рождения отмечены множественные гипопигментные пятна и участок шагреновой кожи на левом плече. В возрасте 1 года выявлены ангиофибромы лица, с 6–7 лет – фиброзные бляшки над правой бровью и в районе туловища. При диспансеризации в возрасте 8 лет по данным ультразвукового исследования почек (УЗИ) выявлены множественные гиперэхогенные очаговые образования почек с максимальным размером до 7,8 см.

Ребенок был консультирован онкологом в онкологическом центре им. Н.Н. Блохина, где, по данным обследования, был предположен диагноз – почечно-клеточный рак. От биопсии образования почек родители ребенка отказались.

При осмотре ребёнка: физическое развитие высокое. Тип телосложения гармоничный. Кожные покровы розовые, выявлены множественные гипопигментные пятна, ангиофибромы лица. Под правой бровью фиброзная бляшка. На левом плече отмечается участок шагреновой кожи. Учитывая наличия классических кожных поражений в сочетании с патологией почек, заподозрен туберозный склероз.

Исходя из данных обследования, функции почек сохранены, расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца – 92,9 мл/мин/1,73 м², креатинин крови 60 мкмоль/л, мочевого синдрома и артериальной гипертензии нет.

При ультразвуковом исследовании выявлены: ангиомиолипомы печени размером до 1,2 см, значительное увеличение размеров левой почки объемом до 767,0 см³, множественные ангиомиолипомы почек, максимальным размером до 1,5 см и немногочисленные кисты размером до 0,6 см. Вся средняя, нижняя треть левой почки выполнена крупным объемным образованием средней эхогенности ~ 9,4 x 7,9 x 9,3 см с недостаточно четким контуром, неоднородной эхоструктуры (рис. 1,А). При ЭХО-кардиографии выявлены множественные мелкие рабдомиомы сердца (см. рис. 1,Б).

По данным магнитно-резонансного исследования (МРТ) головного мозга в больших полушариях по конвекситальной, медиальной и базальной поверхности выявляются корковые туберы размерами до 20 мм. Имеются очаги пониженного МР-сигнала в T1 и T2 ВИ в латеральных стенках боковых желудочков с максимальным размером до 10 мм в заднем роге правого бокового желудочка. При МРТ почек в средней и нижней трети левой почки визуализируется массивное объемное образование размером 7,54 x 4,7 см, неоднородное по своей МР-структуре (рис. 2). Кроме того, в паренхиме обеих почек имеются многочисленные мелкие кисты диаметром до 5 мм.

В ФГКНУ «Медико-генетическом научном центре» ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование. Методом секвенирования был произведен поиск мутации в гене *TSC2*. По результатам исследования выявлена однонуклеотидная замена NM_000548: c.4850-1G>C в исследуемом гене. Мутация подтверждена методом Сенгера.

Таким образом, на основании анамнеза клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования, установлен диагноз – туберозный склероз.

Учитывая размер ангиомиолипомы (более 3 см), множественные рабдомиомы сердца, высокий риск кровотечения из АМЛ, ребенку назначена таргетная терапия ингибитором mTOR эверолимус (афинитор) из расчета 8 мг на поверхность тела ребенка. Согласно рекомендациям ЕМА, препарат принято назначать с минимальной дозировкой 2 мг/сут, постепенно титруя до расчетных значений [5].

За период наблюдения переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных явлений проводимой терапии не отмечалось.

По данным УЗИ и МР-исследования, при контрольном обследовании спустя 6 мес терапии

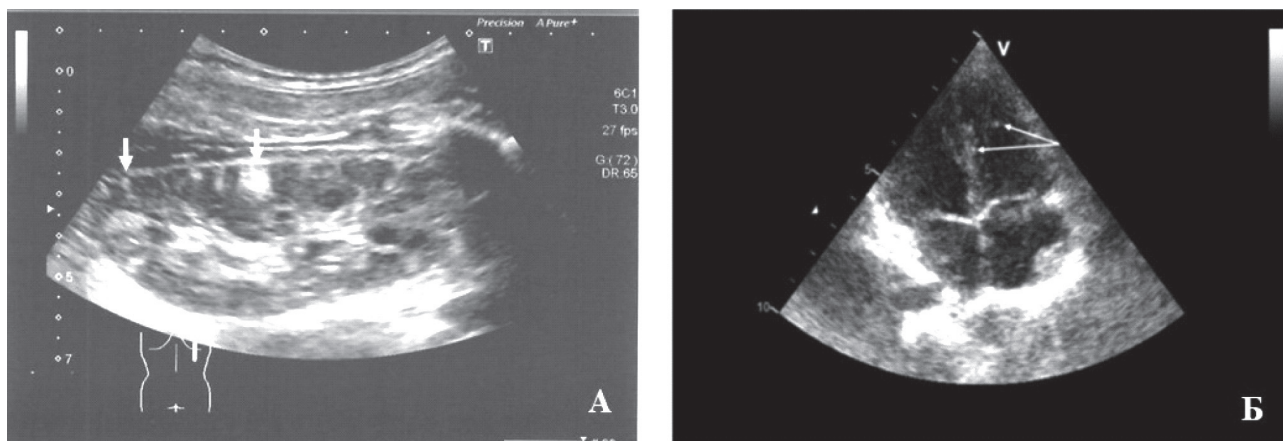


Рисунок 1. А – ангиомиолипомы почек; Б – множественные рабдомиомы сердца.
Figure 1. A – renal angiomyolipomas; B – multiple rhabdomyomas of the heart.

ингибиторами mTOR отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения ангиомиолипомы левой почки на 2,1 см (рис. 3) и на 5,5 см – через 1 год применения препарата.

В настоящее время пациент проходит плановое ежегодное наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай туберозного склероза имеет свои особенности. Во-первых, у ребенка отсутствует классическое для туберозного склероза поражение центральной нервной системы в виде эпилепсии, умственной отсталости. Во-вторых, на себя обращает внимание малосимптомное течение заболевания, что привело к поздней диагностике, когда у ребенка на тот момент уже имела место быть больших размеров ангиомиолипома, что автоматически помещало его в группу риска развития жизнеугрожающего кровотечения. Еще одной проблемой диагностики туберозного склероза является то, что он относится к орфанным заболеваниям с частотой встречаемости 1 из 10 000 человек, и зачастую при малосимптомных вариантах течения заболевания наблюдается поздняя диагностика и, как следствие, – развитие различных вторичных осложнений.

Эффективность эвералимуса в лечении туберозного склероза доказана во всем мире. В клинической практике в России эвералимус используется с 2012 года. Его применение показало высокую эффективность у детей с туберозным склерозом.

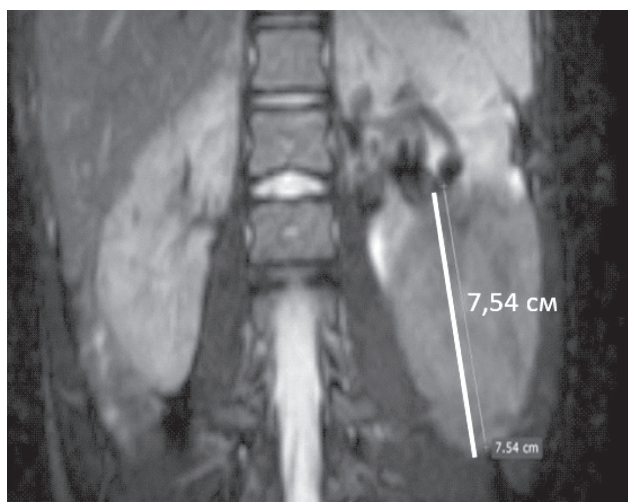


Рисунок 2. МРТ почек ребенка В., 10 лет. Ангиомиолипома левой почки.
Figure 2. MRI of the kidneys of child B., 10 years old. Angiomyolipoma of the left kidney.

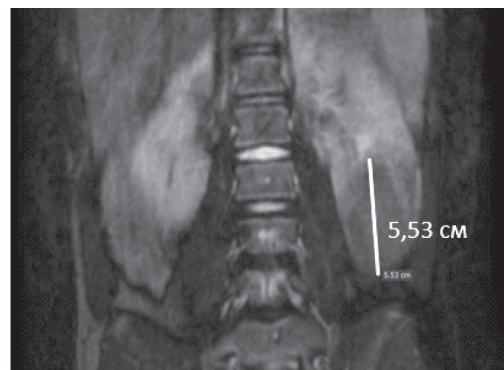
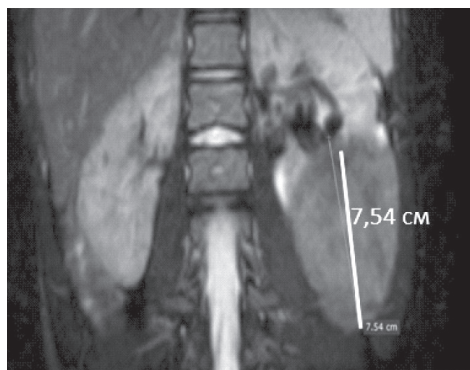


Рисунок 3. МРТ почек ребенка В., 10 лет. Ангиомиолипома левой почки.
Figure 3. MRI of the kidneys of child B., 10 years old. Angiomyolipoma of the left kidney.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует выраженную положительную динамику заболевания в виде уменьшения размеров ангиомиолипом почек, что, без сомнения, предотвращает развитие серьезных осложнений. Несмотря на эффективность лечения, эвералимус имеет множество серьезных нежелательных последствий в виде изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, развития пневмоцистной пневмонии, вторичных иммунодефицитных состояний, анафилактических реакций, что является поводом для поиска новых методов лечения tuberозного склероза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657–668. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9
2. Bissler JJ, Kingswood JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review. *Ther Adv Urol* 2016;8(4):279–290. doi: 10.1177/1756287216641353
3. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z et al. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *J Kidney Cancer VHL* 2020;7(3):5–19. doi: 10.15586/jkcvhl.2020.131
4. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004;66(3):924–934. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00838.x
5. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9861):125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9
6. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One* 2011;6(9):e23379. doi: 10.1371/journal.pone.0023379
7. Kessler OJ, Gillon G, Neuman M et al. Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. *Eur Urol* 1998;33(6):572–575. doi: 10.1159/000019658
8. Carey NH. The location of the ribosomal small subunit in the structure of hypothermic ribosome tetramers. *Biochem J* 1971;124(4):827–829. doi: 10.1042/bj1240827
9. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168(4 Pt 1):1315–1325. doi: 10.1097/01.ju.0000028200.86216.b2
10. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010;105(1):101–106. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08649.x
11. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):255–265. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002
12. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140–151. doi: 10.1056/NEJMoa063564
13. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex

or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381(9869):817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X

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

Сведения об авторах:

Доц. Морозов Сергей Леонидович, канд. мед. наук 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета; научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, старший научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

Пирозиева Оксана Рашидовна

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, отделение нефрологии, врач-нефролог. Тел.: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0001-7663-6070

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук

125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, директор, руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Тел.: 8(916)634-34-53; e-mail: vvdlin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

About the authors:

Sergey Leonidovich Morozov, MD, PhD

Affiliations: 117997, Russia, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. Department of Hospital Pediatrics, No. 2, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Associate Professor; Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Senior Researcher. Phone: +8(903)138-77-32; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0002-0942-0103

Oksana Rashidovna Piruzieva, MD

Affiliations: 117997, Russia, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. Pirogov Russian National Research Medical University, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Department of Nephrology, nephrologist. Phone: +8(903)1387732; e-mail: mser@list.ru; ORCID: 0000-0001-7663-6070

Prof. Vladimir V. Dlin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412, Russia, Moscow, st. Taldomskaya, 2. Head of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Director Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: 8(916)634-34-53; e-mail: vvdlin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Поступила в редакцию: 05.04.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 05.04.2021

Accepted for publication: 14.06.2021

© А.Ш. Румянцев, М.Х. Хасун, И.Ю. Панина, Н.Ю. Коростелева, В.А. Шуракова, Г.А. Земченков, 2021
УДК 578.834.1-08 : 615.382.014.45

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-95-106

А.Ш. Румянцев^{1,2}, М.Х. Хасун², И.Ю. Панина², Н.Ю. Коростелева³,
В.А. Шуракова², Г.А. Земченков⁴*

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ПРИ COVID-19: ЕСТЬ ЛИ ПЕРСПЕКТИВЫ?

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; ³ Научно исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ ББраун Авиум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Вирусные эпидемии, различные по своим масштабам, перестали быть чем-то экстраординарным. Однако вряд ли с эпидемией COVID-19 может сравниться какая-либо другая, кроме эпидемии «испанки» 1918–1919 гг. В обзоре обсуждаются вопросы патогенеза «цитокинового шторма» и возможных экстракорпоральных методов его коррекции. В соответствии с «Третьим международным консенсусом по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» под сепсисом рекомендуют понимать «жизнеугрожающую острую органную дисфункцию, возникающую в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию». Тяжелое течение COVID-19 практически является вариантом вирусного сепсиса. Однако заболевание не кодируют как сепсис и не относятся к нему как к сепсису. Большие надежды возлагают на вакцинацию, которая, предположительно, должна существенно снизить вероятность неблагоприятных исходов. Однако пока эпидемиологическая ситуация далека от идеала, «золотые» стандарты лекарственной терапии отсутствуют. Поэтому не стоит забывать о прямых методах удаления провоспалительных цитокинов. Среди них обсуждаются гемофильтрация, комбинированная гемокоррекция, плазмаобмен, сочетанная плазмафильтрация и адсорбция. Нам не удалось выделить идеальный метод. Вероятно, это связано с трудностями проведения рандомизированных клинических исследований среди пациентов с тяжелым течением COVID-19. Причины также обсуждаются в обзоре.

Ключевые слова: сепсис, «цитокиновый шторм», COVID-19, экстракорпоральная гемокоррекция

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}, M.Kh. Khasun², I.Yu. Panina², N.Yu. Korosteleva³,
V.A. Shurakova², G.A. Zemchenkov⁴*

EXTRACORPORAL HEMOCORRECTION METHODS FOR COVID-19: ARE THERE OUTLOOKS?

¹ Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ² Department of Propedeutics of Internal Diseases, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; ³ Scientific Research Institute of Nephrology, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia; ⁴ BBraun Avitum Russland Clinics, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Viral epidemics of various scales have ceased to be something extraordinary. However, it is unlikely that the COVID-19 epidemic can be compared to any other, except the Spanish flu epidemic of 1918-1919. The review discusses the pathogenesis of the "cytokine storm" and possible extracorporeal methods of its correction. Following the "Third International Consensus on the definition of sepsis and septic shock (Sepsis-3)", sepsis is recommended to be understood as "life-threatening acute organ dysfunction resulting from a violation of the regulation of the response of the macroorganism to infection". Severe COVID-19 is practically a variant of viral sepsis. However, the disease is not coded as sepsis and is not treated as sepsis. Great hopes are pinned on vaccination, which, presumably, should significantly reduce the likelihood of adverse outcomes. However, while the epidemiological situation is far from ideal, there are no "golden" standards of drug therapy. Therefore, do not forget about direct methods of removing proinflammatory cytokines. Among them, hemofiltration, combined hemocorrection, plasma exchange, combined plasma filtration, and adsorption are discussed. We were not able to identify the ideal method. This is probably due to the difficulties of performing randomized clinical trials among patients with severe COVID-19. The reasons are also discussed in the review.

Keywords: sepsis, "cytokine storm", COVID-19, extracorporeal hemocorrection

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

Corresponding author:

* Rumyantsev A.Sh. 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (911) 2677413

Для цитирования: Румянцев А.Ш., Хасун М.Х., Панина И.Ю., Коростелева Н.Ю., Шуракова В.А., Земченков Г.А. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при COVID-19: есть ли перспективы? *Нефрология* 2021;25(4):95-106. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-95-106

For citation: Rumyantsev A.Sh., Khasun M.Kh., Panina I.Yu., Korosteleva N.Yu., Shurakova V.A., Zemchenkov G.A. Extracorporeal hemocorrection methods for COVID-19: are there outlooks? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):95-106 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-95-106

ВИРУСНЫЕ ЭПИДЕМИИ

В истории зарубежной медицины, наверное, наиболее известен сэр Уильям Ослер. По его меткому определению: «У человечества есть, по крайней мере, три больших врага: Лихорадка, Голод и Война. Из них самый страшный – это лихорадка» [1]. Основной причиной лихорадки на протяжении многих столетий считались бактериальные инфекции. Однако январь 1918 года ознаменовался не только трагедией продолжения Первой мировой войны, но и ужасающей по своим масштабам эпидемией гриппа. По имеющимся оценкам, за период 1918–1919 гг. около 500 млн человек были инфицированы и имели клинически очевидные признаки заболевания [2]. Все пандемии гриппа А с того времени и почти все случаи гриппа А во всем мире (за исключением случаев заражения людей птичьими вирусами, такими как H5N1 и H7N7) были вызваны потомками вируса 1918 года, включая «дрейфующие» вирусы H1N1 и варианты вирусы H2N2 и H3N2. Последние состоят из ключевых генов вируса 1918 года, обновленных впоследствии включенными генами птичьего гриппа, кодирующими новые поверхностные белки, что делает вирус 1918 года действительно «матерью» всех пандемий [3].

Мы хорошо информированы об эпидемиях острых вирусных заболеваний, главным образом потому, что они протекают по-настоящему «вспышками» – с яркой симптоматикой и в огра-

ниченные периоды с последующими довольно длительными «спокойными» временными интервалами. Однако есть вирусы, которые создают не меньшие проблемы для здравоохранения и при этом, могут вызывать как острые, так и хронические заболевания. Классическим примером являются герпес-вирусы (табл. 1).

По данным ВОЗ, в 2016 году у 491,5 млн человек (95% доверительный интервал 430,4–610,6 млн) были зарегистрированы клинические проявления инфекцией HSV-2, что эквивалентно 13,2% населения мира в возрасте от 15 до 49 лет. А вирусом HSV-1 были инфицированы 3,752 млрд человек (95% доверительный интервал 3,555–3,854 млрд), что эквивалентно глобальной распространенности 66,6% среди людей в возрасте не старше 50 лет [5].

Вероятно, наибольшее внимание приковано к вирусам гепатита человека. Считается, что ежегодная смертность от данного заболевания составляет около 1,3 млн человек [6]. Эти смерти в основном связаны с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой в результате хронических инфекций, вызванных вирусом гепатита В (Hepatitis B Virus; HBV; 887 000 смертей) и вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus; HCV; 399 000 смертей) [7], а также в результате острых инфекций, вызванных вирусом гепатита А (Hepatitis A Virus; HAV; 11 000 смертей) и вирусом гепатита Е (Hepatitis E Virus; HEV; 44 000 смертей) [6].

Таблица 1 / Table 1

Типы герпес-вирусных инфекций и их основные клинические проявления (цит. по [4]) Types of herpesvirus infections and their main clinical manifestations (cited in [4])

Типы вирусов герпеса	Клинические проявления
Вирус простого герпеса тип 1 (HSV-1)	Гингивостоматит, кератоконъюнктивит, кожный герпес, генитальный герпес, энцефалит, «герпес на губах», вирусный менингит, эзофагит*, пневмония*, диссеминированная инфекция*, гепатит*
Вирус простого герпеса тип 2 (HSV-2)	Генитальный герпес, кожный герпес, гингивостоматит, неонатальный герпес, вирусный менингит, диссеминированная инфекция*, гепатит*
Вирус ветряной оспы (HHV-3)	Ветрянка, опоясывающий лишай*
Вирус Эпштейна–Барра (HHV-4)	Инфекционный мононуклеоз, гепатит, энцефалит, носоглоточная карцинома, лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, лимфопролиферативные синдромы*, волосистая лейкоплакия полости рта*, рак желудка
Цитомегаловирус (HHV-5)	Мононуклеоз, вызванный цитомегаловирусом, гепатит, врожденная инклюзионная цитомегалия, гепатит*, ретинит*, пневмония*, колит*
Герпесвирус человека тип 6 (HHV-6)	Младенческая розеола, средний отит с лихорадкой, энцефалит*
Герпесвирус человека тип 7 (HHV-7)	Младенческая розеола

* У людей с ослабленным иммунитетом.

Для сравнения, число умерших от COVID-19 за время пандемии на 2 мая 2021 г. составило 3,214 млн человек [8].

Методы борьбы с вирусными инфекциями постоянно совершенствовались и включают широкий круг мероприятий. В настоящее время акцент сделан на иммунологических аспектах профилактики, поскольку в ряде случаев доказана высокая эффективность вакцинации. Однако из 500 млн случаев инфекционных болезней в мире в течение 1 года более 80% относятся к вакцинологически «неуправляемым» [9]. В отношении этой группы заболеваний активно разрабатываются методы дезинфекции. Как следует из табл. 2, группу вирусов, в том числе и SARS-CoV-2, относят к рангу А с низкой устойчивостью к дезинфектантам. Следовательно, меры личной гигиены особенно важны, пока не разработаны надежные способы денокации, т.е. обезвреживания патогенов в окружающей среде, куда они уже поступили.

Рекомендации по профилактике и лечению обновляются по мере накопления новых данных и к настоящему времени известно, что заражение происходит, преимущественно, воздушно-капельным путем. При этом, играет роль время экспозиции вирусных частиц более 30 мин, особенно при условиях плохой вентиляции в помещении. С этой точки зрения идеальными зонами распространения являются общественный транспорт и места общественного пользования [11], к которым можно отнести и отделения диализа.

Несмотря на иммунизацию населения, использование средств индивидуальной защиты, варианты локдаунов различной степени строгости, пока добиться впечатляющих успехов в предупреждении развития COVID-19 не удалось. А это означает, что сохраняется достаточно высокая вероятность случаев тяжелого течения заболевания. Определенный оптимизм вызывают результаты рандомизированных исследований, посвященных использованию моноклональных антител против SARS-CoV-2 [12–15], ингибиторов интерлейкина-6 [16–24] и плазмы реконвалесцентов [25–45].

«ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»

Понятие «синдром высвобождения цитокинов» (cytokine release syndrome; CSR) или «цитокиновый шторм» вошло в широкую клиническую практику в связи с изучением патогенеза сепсиса. В соответствии с «Третьим международным консенсусом по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» под сепсисом рекомендуют понимать «жизнеугрожающую острую органную дисфункцию, возникающую в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию» [46]. Исключены термины «синдром сепсиса» и «тяжелый сепсис». Для констатации сепсиса критерии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), которые были основными элементами более ранних консенсусов, больше не используются, но по-прежнему играют роль в распознавании инфекции и требуют раннего вме-

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная оценка устойчивости различных патогенных микроорганизмов к дезинфицирующим средствам (цит. по [10])

Comparative assessment of the resistance of various pathogenic microorganisms to disinfectants (cited by [10])

Ранг устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам	Патогенные микроорганизмы	Инфекции
Высокий	G Прионы (хронические инфекционные нейропатогенные агенты, медленные вирусы)	Куру, болезнь Крейтцфельда–Якоба, коровье бешенство
	F Бактериальные эндоспores (бацилл, клостридий), вириоды	Сибирская язва, столбняк, газовая гангрена, ботулизм
Средний	E Пикорнавирусы, парвовирусы	Полиомиелит, гепатит А, ОРВИ, апластическая анемия
	D Микобактерии туберкулеза, ротавирусы, реовирусы; некоторые виды плесени	Туберкулез, желудочно-кишечные и респираторные инфекции, дерматофитии
	C Аденовирусы, грибы	Фарингокератоконъюнктивиты, гастроэнтериты, бластомикозы, кандидозы
Низкий	B Вегетативные формы бактерий, некоторые грибы, дрожжи, некоторые грамотрицательные микробы	Кишечные, раневые инфекции, бактериемии, пневмонии и др.
	A Вирусы липидные или среднеразмерные, некоторые другие микробы	Гепатит В и С, ВИЧ-инфекция, лихорадка Эбола, герпес, грипп и др.

шательства. В настоящее время сепсисом следует считать подозреваемую или документированную инфекцию в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой судят по индексу шкалы SOFA на 2 балла и более от базового значения.

Классически причиной сепсиса считают бактериальную или грибковую инфекции. Возможно, это связано с тем, что верификация вируса технически намного более трудная задача. Поэтому, если доказательства бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции отсутствуют, при наличии критериев сепсиса следует проводить лабораторные тесты на вирусы.

В целом, заболеваемость и тяжесть сепсиса растут со временем, тогда как смертность снижается [47, 48]. В недавнем систематическом метаанализе [49] было показано, что глобальная заболеваемость и смертность у взрослых, госпитализированных по поводу сепсиса, составляла 270 на 100 000 человеко-лет и 26 % соответственно. Экстраполяция этих цифр привела к глобальным оценкам 19,4 млн случаев сепсиса и 5,3 млн смертей ежегодно. При этом, надо понимать, что при проведении такого рода исследований существуют, как минимум, 2 причины предвзятости. Во-первых, нет доступных данных по странам с низким уровнем дохода, что приводит к занижению смертности. Во-вторых, отсутствие специфических критериев тяжести приводит к значительной разнородности определений случаев в исследованиях.

Помимо этих ограничений, большинство эпидемиологических исследований, посвященных сепсису, случаи вирусного происхождения либо исключали, либо не указывали долю вирусного сепсиса. Конкретный возбудитель сепсиса удается идентифицировать у 59–69 %. При этом, на долю бактерий приходится около 70–80 % документированных случаев сепсиса [50, 51]. Представляет интерес недавнее проспективное исследование в Юго-Восточной Азии [52] с использованием заранее определенного набора лабораторных тестов (включая ПЦР-тесты для множественных вирусов), в котором было выявлено, что на вирусы приходится 33 % документированных случаев сепсиса (определение «Сепсис-2»). Наиболее частыми идентифицированными вирусами были вирусы денге (27 %), риновирус (23 %), вирусы гриппа (14 %) и респираторно-синцитиальный вирус (12 %). Хотя исследование проводилось только в тропических странах со средним уровнем дохода и не использовало определение «Сепсис-3»,

оно доказывает, что вирусный сепсис может быть недооценен, если соответствующие диагностические тесты не проводятся. К этому можно добавить и то, что случаи тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, не кодируются как сепсис, хотя полностью соответствуют положениям «Третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока («Сепсис-3»))» [53].

Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается агрессивной воспалительной реакцией с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, продукция которых обусловлена особенностями реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Врожденный иммунитет генерирует неспецифическое антиген-независимое воспаление для биологической защиты от патогена, в то время как адаптивный иммунитет реагирует на специфические антигены, такие как компоненты бактериальной клетки и вирусный капсид/оболочку, и осуществляет антиген-специфические иммунные функции.

При врожденном иммунитете молекулы, ассоциируемые с вирусом, воспринимаются рецепторами распознавания образов (pattern recognition receptors, PRRs) как признаки «чужого». Такие молекулы патогенов называют молекулярными паттернами, связанными с патогенами (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs). Связывание PAMPs с PRRs инициирует воспаление. При повреждении вирусами клеток высвобождаемые компоненты последних распознаются системой молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage-associated-molecular patterns; DAMP), которая дополнительно увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов. Одновременно с этим фагоциты и дендритные клетки осуществляют процессинг антигена и запускают антиген-специфический адаптивный иммунитет, сопровождаемый продукцией интерферона- α (ИНФ- α).

ЛЕЧЕНИЕ «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА» ПРИ COVID-19

В лечении COVID-19 можно выделить, как минимум, 3 стратегии:

1. Лечение противовирусными препаратами против SARS-CoV-2.
2. Подавление «цитокинового шторма».
3. Лечение поврежденных органов, дисфункции дыхательной, центральной нервной системы и системы коагуляции–фибринолиза.

В соответствии с темой статьи мы коснемся только второй из перечисленных стратегий.

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов получила название «цитокиновый шторм». В нескольких исследованиях было показано, что его выраженность прямо пропорциональна объему повреждения легких, степени полиорганной недостаточности и неблагоприятному прогнозу тяжелого течения заболевания [54, 55]. Нормальный противовирусный иммунный ответ требует последовательной активации воспалительных каскадов; однако, aberrантный или гиперактивный иммунный ответ может вызвать тяжелое заболевание, так как является неконтролируемым [56].

Цитокины являются обязательными участниками воспалительного процесса. Они вырабатываются макрофагами, дендритными клетками, естественными киллерами и адаптивными Т- и В-лимфоцитами. Наиболее изученными провоспалительными цитокинами врожденного иммунного ответа являются интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6). Основными источниками данных цитокинов служат тканевые макрофаги, тучные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Результатом активации цитокинов является увеличение миграции в очаг воспаления макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов.

IL-6

IL-6 представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 19–24 кДа. Он синтезируется макрофагами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками сосудов, глиальными и эпителиальными клетками после взаимодействия с патогенными молекулами. Кроме того, его продукция может активироваться такими медиаторами острой фазы, как IL-1 и TNF- α .

IL-6 способствует увеличению капиллярной проницаемости, активации системы комплемента и каскада свертывания крови, что при тяжелом течении COVID-19 приводит к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. [57, 58]. Считается, что он также способствует формированию дисфункции миокарда, часто наблюдаемой у данных пациентов [59].

Для блокады нежелательных действий IL-6 используют несколько препаратов: ингибиторы рецептора IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и ингибиторы самого IL-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб). К ограничениям можно отнести необходимость внутривенного введения и следующие указания в инструкции: «Не следует начинать лечение тоцилизумабом у пациентов с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапию тоцилизумабом

следует прервать до устранения инфекции». COVID-19 не включен пока в перечень показаний для использования обеих групп препаратов.

IL-1

IL-1 представляет собой полипептид с молекулярной массой 18 кДа. Он синтезируется моноцитами, макрофагами, клетками Лангерганса, купферовскими клетками печени, эндотелиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами, клетками микроглии, натуральными киллерами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами (кроме Т-хелперов), дендритными клетками. Клеточный ответ на его действие развивается уже при наличии минимального числа занятых специфических рецепторов и крайне низких концентраций лиганда. В конечном счете экспрессируются гены около 100 цитокинов, гормонов, ферментов, ростовых факторов, других биологически активных веществ и их рецепторов.

Действие IL-1 на гепатоциты приводит к снижению синтеза альбуминов и увеличению продукции белков «острой фазы». Вероятно, обеспечение необходимого для этого количества активируется катаболизм белков мышечной ткани. Одновременно происходит активация миелоидных клеток-предшественников супрессорных клеток и угнетается эритропоэз. Неотъемлемой составной частью биологического действия ИЛ-1 является его стимулирующее влияние на метаболизм соединительной ткани. Под влиянием IL-1 активируется пролиферация фибробластов и увеличивается продукция ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов, а также синтез коллагена, коллагеназы и ряда других ферментов. IL-1 может опосредованно индуцировать гипералгезию через стимуляцию синтеза простагландинов и тромбоксанов, модуляцию симпатических волокон через повышение экспрессии рецепторов к фактору роста нервов и брадикинину. IL-1 участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцирует прокоагулянтную активность и экспрессию на поверхности эндотелия молекул адгезии, а также снижает перфериическое сосудистое сопротивление [60, 61].

Терапевтическим подходом при гиперэкспрессии IL-1 является применение селективного блокатора интерлейкиновых (ИЛ-1) рецепторов анакинры («Кинерет», «Swedish Orphan Biovitrum AB / Amgen», Швеция). Ограничения применения препарата – необходимость подкожного введения, необходимость коррекции дозы при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². COVID-19 не включен пока в перечень показаний для его использования.

TNF- α

TNF- α представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 17,4 кДа. Он синтезируется, преимущественно, макрофагами, эозинофилами и естественными киллерами.

При инфекции в низких концентрациях он действует локально как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции. Стимулирует адгезию лейкоцитов к эндотелию и дальнейшую их миграцию, пролиферацию фибробластов и эндотелия. В средних концентрациях действует как гормон, оказывая пирогенный эффект, стимулируя образование фагоцитов, активирует свёртывающую систему крови, снижает аппетит, являясь важным фактором развития белково-энергетической недостаточности. Высокие концентрации ассоциируются с развитием септического шока вследствие снижения тканевой перфузии, снижения артериального давления, внутрисосудистого тромбоза, гипогликемии [62].

Для противодействия TNF- α используется рекомбинантное моноклональное антитело адалимумаб («Хумира», «Vetter Pharma-Fertigung», Германия). К ограничениям можно отнести необходимость подкожного введения и следующие указания в инструкции: «Хумиру не следует назначать больным с активными инфекциями». COVID-19 не включен пока в перечень показаний для ее использования.

ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА»

Терапевтические подходы к лечению «цитокинового шторма» пока на стадии активных разработок. При этом, стоит подчеркнуть, что исследования в данном направлении затрагивают только монотерапию перечисленными выше препаратами. Влияние различных комбинаций – проблема не сегодняшнего, а в лучшем случае, завтрашнего дня. В условиях стагнации пандемии имеет смысл вспомнить про эфферентные методы гемокоррекции. Они уже опробованы в ситуации «цитокинового шторма».

Гемофильтрация

Гемофильтрация – метод экстракорпорального очищения крови, при котором с помощью фильтрующей колонки из крови удаляется заданный объем жидкости (ультрафильтрат), с дальнейшим ее восполнением заместительным кристаллоидным раствором, имеющим электролитный состав, близкий к составу нормальной плазмы. Фильтр имеет достаточно крупные поры, что позволяет выводить вещества не только малой, но и средней

молекулярной массы. Технические возможности позволяют выполнять процедуру в течение более длительного по сравнению с классическим гемодиализом времени на малых, что нивелирует возможное негативное влияние на центральную гемодинамику и сопровождается плавным перераспределением удаляемых продуктов и жидкости.

Основной механизм транспорта через мембрану фильтра – конвекция. При этом вещества, молекулы которых не превышают размер пор мембраны, увлекаются потоком воды и «вымываются» из крови. Этот процесс приводит не только к элиминации из крови патологических продуктов. Для того, чтобы не происходило гемоконцентрации, одновременно осуществляется гемодилюция. Благодаря этим особенностям процедура позволяет как удалить избыток жидкости при гиперволемии, так и восполнить необходимый объем при гиподратации. Теоретически введение субституата возможно в 2 режимах: пост- и преддилюции, т.е. после и до прохождения крови через фильтр. Однако при этом эффективность процедуры снижается из-за разбавления крови и уменьшения концентрации удаляемых молекул. Поэтому основным методом является постдилюция.

Высокообъемная гемофильтрация (High-volume hemofiltration, HVHF) – это непрерывная заместительная почечная терапия с высокой скоростью ультрафильтрации (более 50 мл/кг/ч). В ряде публикаций были представлены неоднозначные мнения о преимуществах высокообъемной по сравнению со стандартной гемофильтрацией. В некоторых было отмечено улучшение гемодинамических параметров и более низкая, чем ожидалось, смертность [63–66].

Однако в рандомизированном клиническом исследовании IVOIRE не выявили значимых различий в смертности между группой большого объема (70 мл/кг/ч) и группой стандартного объема (35 мл/кг/ч), а также не удалось обнаружить улучшения вторичных исходов, таких как параметры гемодинамики, баллы тяжести и продолжительность госпитализации [67]. Отсутствие преимуществ высокообъемной техники было отмечено также в двух недавних метаанализах [68, 69].

На наш взгляд, как позитивные, так и негативные выводы не могут быть приняты как строго убедительные, потому что во все исследования были включены пациенты с острым повреждением почек, и результаты рассматривались именно с позиций лечения этого синдрома.

Молекулярная масса большинства медиаторов воспаления не превышает 30 кДа. Однако коэф-

фициент просеивания – показатель, характеризующий способность мембраны пропускать различные вещества – для целевых молекул оказывается достаточно низким. Это объясняется появлением на поверхности мембраны белкового слоя, закупоривающего поры. Однако необходимо принимать во внимание, что существование такого слоя приводит к тому, что часть медиаторов взаимодействуют с белками и задерживаются фильтром, что подтверждается значительным снижением их концентрации в плазме. Дополнительный фактор сдерживания элиминации медиаторов – существование в крови молекул-переносчиков с высокой молекулярной массой (например α -2-макроглобулин), которые связывают цитокины и не фильтруются.

Мы цитируем ряд исследований, в которых использованы не только гемофильтрация, но и гемодиализация. Поскольку сепсис очень часто сопровождается развитием острого повреждения почек, большинство пациентов нуждаются не только в детоксикации, но и в удалении жидкости. Следует понимать, что выбор тактики зависит только от врача. При необходимости борьбы с гиперволемией будет использована гемодиализация, если такой необходимости нет – гемофильтрация. Сопоставлять результаты обеих методик вполне резонно, так как мы рассматриваем возможности удаления молекул в диапазоне 10–45 кДа.

Отдельно нужно сказать о применяемых при продленных процедурах мембранах. Синтетические мембраны начали вытеснять целлюлозные с конца XX века. Список полимеров, из которых их производят, достаточно длинный: полиамид, поликарбонат, полиэтилвинилалкоголь, полиакрилонитрил, полисульфон и др. Полиакрилонитриловые и полиметилметакрилатные мембраны имеют симметричную структуру, т.е. однородное строение всей толщины полого волокна. Но в настоящее время большей популярностью пользуются асимметричные мембраны, которые отличаются по структуре: они имеют плотный внутренний тонкий слой, проницаемость для веществ с различной молекулярной массой и поддерживающую его рыхлую структуру, составляющую основную толщину стенки полого волокна. Такие мембраны производятся, преимущественно, из полисульфона. Непосредственно полисульфон является гидрофобным непроницаемым веществом, и для придания производимой из него мембране необходимых свойств подвергается химической и технологической обработке, от особенностей которых

и зависят ее свойства. Современные технологии позволяют получить мембрану с четко заданными свойствами в отношении проницаемости для веществ с различной молекулярной массой. Из одного и того же полимера в различных производственных процессах может быть выработано волокно как для низкопоточного диализа, так и для фильтрационных (конвекционных) методов.

Мембрана с высокой точкой отсечения (high cut-off, HCO) – это тип мембраны, способный удалять вещества с молекулярной массой, превышающей молекулярную массу альбумина, а для β -2-микроглобулина они имеют коэффициент просеивания около 100 %. Учитывая риск развития гипоальбуминемии у пациентов на программном гемодиализе, они используются лишь для краткосрочного применения при таких состояниях, как острое повреждение почек при миеломной болезни, сепсисе и рабдомиолизе.

Однако единого мнения относительно применения высокопроницаемых мембран нет. Некоторые авторы при их использовании сообщают об улучшении центральной гемодинамики, относительно быстром отказе от применения вазопрессоров [70, 71]. Однако в недавнем рандомизированном клиническом исследовании не удалось подтвердить какого-либо снижения потребности в норэпинефрине по сравнению со стандартными диализными мембранами [72].

Вместе с тем, обсервационные исследования, включающие пациентов с септическим шоком, получавших лечение с использованием мембран с высокой точкой отсечения, показали эффективное удаление цитокинов и сокращение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии, а также смертности [73–75].

При исследовании удаления веществ с молекулярной массой не более 45 кДа на фоне онлайн гемодиализации было показано снижение уровня α -1-микроглобулина (молекулярная масса 33 кДа) на 20 % и пролактина (молекулярная масса 23,0 кДа) на 30 % [76], фрагмента Ва-комплемента (молекулярная масса 33 кДа) на 31 % [77], фактора D комплемента (молекулярная масса 23,5 кДа) на 33 % [78].

В течение последних 10 лет были завершены несколько исследований, в которых изучали влияние постдиализационной высокообъемной онлайн гемодиализации на показатели низкоуровневого системного воспаления у пациентов с ХБП 5д стадии. Так, I. Rama et al. [79] наблюдали 31 пациента в возрасте 72 ± 15 лет, треть из которых страдали сахарным диабетом. Пациенты получали лечение

программным гемодиализом в среднем течение 46 мес, после чего были переведены на онлайн гемодиализацию на 4 мес. Была выделена культура моноцитов, в которой определяли продукцию ряда про- и противовоспалительных цитокинов. В результате было отмечено снижение продукции IL-6 на 67%, TNF- α на 75%, IL-1 на 80%. При этом более чем на 50% увеличился уровень реналазы в сыворотке крови.

В прошлом году завершено исследование «Nephraestus», посвященное изучению влияния на показатели цитокинового ряда при использовании постдилюционной высокообъемной онлайн гемодиализации в среднесрочной перспективе. В него были включены 47 пациентов с низкоуровневым системным воспалением, получающих лечение программным гемодиализом около 7 мес, средний возраст 64 года. В первой публикации результатов было показано, что уровень IL-6 в течение 3 мес у больных снизился на треть, но только при использовании цитратного концентрата [80].

Комбинированная гемокоррекция

«CytoSorb» («CytoSorbents Corporation»; «Mouth Junction», США) – гемoadсорбционная колонка, способная удалять медиаторы воспаления из крови. Одобрена к применению в странах Евросоюза в 2011 г. для лечения воспалительных состояний с повышенным уровнем воспалительных цитокинов. Она содержит покрытые гранулы с высокой абсорбирующей способностью. Гранулы покрыты поливинилпирролидоном для повышения биосовместимости. Поскольку это колонка, ее можно настроить как автономную или добавить в экстракорпоральный контур перед диализатором или после него.

Первые описания отдельных случаев успешного применения колонки появляются с 2015 г. Так, С. Morris et al. [81] сообщили о лечении двух пациентов. У первого, мужчины 40 лет, диагностирован стрептококковый сепсис с полиорганной недостаточностью и увеличением уровней IL-6 более 5000 пг/мл. На фоне использования комбинации продленной вено-венозной гемодиализации (объем 25 мл/кг/ч) и колонки «CytoSorb» на пятые сутки IL-6 снизился более чем в 4 раза. У второго, 20-летнего инъекционно-наркомана с острым эндокардитом трехстворчатого клапана (посев крови не дал роста микроорганизмов) была применена та же тактика. На третьи сутки уровень IL-6 снизился на 20%. Оба пациента были выписаны в удовлетворительном состоянии.

S. Zuccari et al. [82] провели проспективное

обсервационное исследование критически больных взрослых пациентов с сепсисом/септическим шоком, которым выполнялась заместительная почечная терапия по поводу острого повреждения почек и гемoadсорбции при помощи колонки «CytoSorb» в качестве дополнительной терапии в течение 24 ч. Уровни IL-8 в плазме снизились через 24 ч. Для TNF- α , IL1-beta, IL-6 и IL-10 значимых изменений не выявили. Гемодинамика оставалась стабильной на протяжении всего наблюдения. Увеличилась микрососудистая перфузия, о которой судили по площади перфузируемых сосудов, увеличилась через сутки на 25%.

Плазмаобмен

Плазмаобмен может быть эффективной стратегией при сепсисе, поскольку позволяет удалять цитокины с любой молекулярной массой, PAMP, DAMP и активированные лейкоциты. Более того, на основе используемой замещающей жидкости она может пополнять запасы белков, защитных факторов крови, таких как ангиопоэтин 1 и фактор роста эндотелия сосудов, а также клетки-компоненты крови и, таким образом, уменьшать воспаление и улучшать результаты [83, 84].

Сообщений об эффективности данной методики при сепсисе немного. J.H. Reeves et al. [85] провели исследование с участием 22 взрослых пациентов с использованием плазмаобмена до пяти объемов плазмы, что не привело к увеличению выживаемости. У пациентов в группе вмешательства наблюдалось снижение количества белков острой фазы, но без изменений в уровнях ИЛ-6 к концу исследования.

Наиболее крупное рандомизированное клиническое исследование включало 106 пациентов [86]. В группе вмешательства был проведен один сеанс плазмаобмена в объеме до 40 мл/кг. Второй сеанс проводили, если после первого не наблюдалось клинического улучшения. Авторы отметили снижение абсолютного риска смертности на 20,5% в группе плазмаобмена. О побочных эффектах не сообщалось.

В метаанализе четырех клинических испытаний с участием около 2000 как взрослых, так и педиатрических пациентов, плазмаобмен не привел к разнице в смертности от всех причин [87]. Анализ двух исследований, в которых участвовали взрослые пациенты, показал снижение относительного риска смерти от всех причин на 40%. Однако исследования, включенные в метаанализ, были неоднородными, у пациентов использовались разные режимы плазмаобмена и замещающие растворы [87].

Сочетанная плазмафильтрация и адсорбция (Coupled Plasma Filtration Adsorption; CPFA)

Схема CPFA содержит плазменный фильтр, картридж с сорбентом ионообменной смолы и диализатор с высоким потоком для конвекции. Метод CPFA отделяет плазму от крови. Затем цитокины в компоненте плазмы адсорбируются через картридж с сорбентом, а свободная от цитокинов плазма направляется в диализатор для заместительной почечной терапии. Потенциальные преимущества CPFA включают улучшенную биосовместимость и меньший гемолиз, поскольку нет прямого контакта между клетками крови и сорбентом, улучшенный клиренс цитокинов, поскольку более низкий поток плазмы обеспечивает более длительный контакт с картриджем со смолой и комбинированное удаление цитокинов с заместительной почечной терапией путем конвекции. Рекомендуемая продолжительность терапии: 10-часовой сеанс в течение 5 последовательных дней с фракцией фильтрации плазмы от 10 до 18% [88].

В ряде небольших обсервационных исследований при септическом шоке была показана стабилизация центральной гемодинамики, однако, без улучшения выживаемости. В большом многоцентровом исследовании с участием 192 пациентов использование CPFA также не было отмечено увеличения выживаемости [89]. Хотя исследование было достаточно мощным для оценки смертности, оно имело множество ограничений. Около 48,4% пациентов в группе вмешательства не получили желаемую дозу CPFA, и свертывание крови в контуре было единственным наиболее частым фактором прерывания лечения. И это несмотря на то, что для антикоагуляции использовался гепарин. Предполагаемые преимущества CPFA компенсируются множеством негативных факторов, сложностью схемы, требующей обученного персонала, повышенной потребностью в антикоагуляции и стоимостью фильтров.

Ограничения экстракорпоральных методов лечения

Приведенные выше данные теоретически вполне убедительны в отношении перспектив использования экстракорпоральных методов для коррекции «цитокинового шторма». Вместе с тем, нельзя отрицать наличия нескольких «подводных камней». Первый и самый большой недостаток любой экстракорпоральной терапии – это использование центральных катетеров, риск тромбоза, гемоинфекций и переохлаждения. Во-вторых, все методы лечения нуждаются в антикоагуляции для

предотвращения тромбоза контура, что увеличивает риск кровотечения. В-третьих, существует потенциальный риск потери лекарственных препаратов, а следовательно, увеличивается риск использования неадекватных дозировок и связанных с этим неблагоприятных исходов. В-четвертых, при определенных модальностях возможно развитие дисволемии, электролитного дисбаланса и развития белково-энергетической недостаточности за счет потери белков, жиров и углеводов. В-пятых, все методы лечения являются дорогостоящими. Наконец, до сих пор не существует такого метода лечения, который мог бы быть одинаково эффективным в любую фазу сепсиса.

К этому можно добавить, что проведение рандомизированных клинических исследований у больных с COVID-19 технически весьма затруднительно. В частности, совершенно непонятно, когда именно экстракорпоральное удаление цитокинов может быть наиболее эффективно – при их максимальных концентрациях или, наоборот, только в начальной фазе повышения. К тому же, даже чисто психологически высококвалифицированный специалист может побояться использовать методы, которые не регламентированы Роспотребнадзором.

К сожалению, стоимость экстракорпоральных процедур, действительно, – важное «немедицинское» препятствие их изучения. Однако, если не начать проведения исследований в этом направлении в РФ, останется только дожидаться (как это нередко бывает) публикации международного консенсуса, рекомендации которого в свое время будут переведены на русский язык и еще через пару лет, возможно, приняты отечественными национальными научными обществами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Osler W. The study of the fevers of the South. *JAMA* 1896; XXVI (21):999–1004. doi:10.1001/jama.1896.02430730001001
2. Frost WH Statistics of influenza morbidity. *Public Health Rep* 1920;35:584–597 10.2307/4575511
3. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006 Jan;12(1):15–22. doi: 10.3201/eid1201.050979]
4. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007
5. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, Looker KJ. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2020 May 1;98(5):315–329. doi: 10.2471/BLT.19.237149]
6. WHO. Global hepatitis report, 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>
7. WHO. Hepatitis C fact sheet. 2017; <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

8. <https://www.worldometers.info/coronavirus>
9. Черкасский БЛ. *Инфекционные и паразитарные болезни человека. Справочн. эпидемиолога*. Медицинская газета, М., 1994: 617
10. Шандала М.Г. Актуальные проблемы сочетанного применения прививочных и неиммунологических методов борьбы с инфекциями. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012;67(10):49–54
11. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>
12. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol* 2020 May;41(5):355–359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007
13. Wang P, Nair MS, Liu L et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 26:2021.01.25.428137. doi: 10.1101/2021.01.25.428137
14. Wang Y, Zhang L, Sang L et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest* 2020 Oct 1;130(10):5235–5244. doi: 10.1172/JCI138759
15. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Jan 21;384(3):238–251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
16. Giuseppe Gritti, Federico Raimondi, Diego Ripamonti et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv* 2020.04.01.20048561; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>
17. Gupta S, Wang W, Hayek SS et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021 Jan 1;181(1):41–51. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252
18. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL STOP-COVID Investigators. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021 Jan 1;181(1):32–40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
19. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb 15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
20. Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW et al. Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2020 Oct;103(4):1590–1592. doi: 10.4269/ajtmh.20-0699
21. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Apr 22;384(16):1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
22. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021 Jan 7;384(1):20–30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
23. Lescure FX, Honda H, Fowler RA et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021 May;9(5):522–532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
24. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Dec 10;383(24):2333–2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
25. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) *BMJ* 2020; 371 :m3939 doi: 10.1136/bmj.m3939
26. AlQahtani M, Abdulkarim A, Almadani A et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* 2020.11.02.20224303; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224303>
27. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *medRxiv* 2020.08.26.20182444; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>
28. Choi B, Choudhary MC, Regan J et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* 2020 Dec 3;383(23):2291–2293. doi: 10.1056/NEJMoa2031364
29. Clark E, Guilpain P, Filip IL et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol* 2020 Aug;190(3):e154–e156. doi: 10.1111/bjh.16981
30. Fung M, Nambiar A, Pandey S et al. Treatment of immunocompromised COVID-19 patients with convalescent plasma. *Transpl Infect Dis* 2021 Apr;23(2):e13477. doi: 10.1111/tid.13477
31. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.07.01.20139857; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
32. Hueso T, Pouderoux C, Pere H et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020 Nov 12;136(20):2290–2295. doi: 10.1182/blood.202008423
33. Iaboni A, Wong N, Betschel SD A Patient with X-Linked Agammaglobulinemia and COVID-19 Infection Treated with Remdesivir and Convalescent Plasma. *J Clin Immunol* 2021 Feb 6:1–3. doi: 10.1007/s10875-021-00983-y. Epub ahead of print
34. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Mar 18;384(11):1015–1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893
35. Kemp SA, Collier DA, Datir RP et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* 2021 Apr;592(7853):277–282. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y
36. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020 Aug 4;324(5):460–470. doi: 10.1001/jama.2020.10044
37. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021 Feb 18;384(7):610–618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700
38. Mira E, Yarce OA, Ortega C et al. Rapid recovery of a SARS-CoV-2-infected X-linked agammaglobulinemia patient after infusion of COVID-19 convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 Sep;8(8):2793–2795. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.046
39. Nguyen FT, van den Akker T, Lally K et al. Transfusion reactions associated with COVID-19 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2. *Transfusion* 2021 Jan;61(1):78–93. doi: 10.1111/trf.16177
40. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv* 2021.03.12.21253373; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253373>
41. Senefeld JW, Klassen SA, Ford SK et al. Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency. *medRxiv* 2020.11.08.20224790; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.08.20224790>
42. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021 Feb 18;384(7):619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304
43. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A et al. Long term SARS-CoV-2 infectiousness among three immunocompromised patients: from prolonged viral shedding to SARS-CoV-2 superinfection. *J Infect Dis* 2021 Feb 8;jiab075. doi: 10.1093/infdis/jiab075. Epub ahead of print
44. The RECOVERY Collaborative Group, Peter W Horby, Lise Estcourt et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.03.09.21252736; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>
45. Van Damme KFA, Tavernier S, Van Roy N et al. Case

Report: Convalescent Plasma, a Targeted Therapy for Patients with CVID and Severe COVID-19. *Front Immunol* 2020 Nov 20;11:596761. doi: 10.3389/fimmu.2020.596761

46. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287

47. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med* 2018; 44:337–344. doi: 10.1007/s00134-017-5043-2

48. Meyer N, Harhay MO, Small DS et al. Temporal trends in incidence, sepsis-related mortality, and hospital-based acute care after sepsis. *Crit Care Med* 2018; 46:354–360. doi: 10.1097/ccm.0000000000002872

49. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC

50. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886–1895. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821b827c

51. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* (2008) 12:R158. doi: 10.1186/cc7157

52. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health* (2017) 5:e157–167. doi: 10.1016/s2214-109x(17)30007-4

53. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021; 372:n436 doi:10.1136/bmj.n436

54. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* (2020) 130:2620–2629. doi: 10.1101/2020.02.16.20023903

55. Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* (2020) 92:791–796. doi: 10.1002/jmv.257701-6

56. Braciale T, Hahn Y. Immunity to viruses. *Immunol Rev* 2013; 255:10.1111/immr.12109. doi: 10.1111/immr.12109

57. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;8(8):959–970

58. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015;16(5):448–457

59. Xinjuan Sun, Tianyuan Wang, Dayong Cai et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020 Jun; 53: 38–42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002

60. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Sci Signal* 2010 Jan 19;3(105):cm2. doi: 10.1126/scisignal.3105cm2. PMID: 2008623

61. Jamilloux Y, Henry T, Belot A et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020 Jul;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567

62. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000 Aug 1;50(3):184–195. doi: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H

63. Cole L, Bellomo R, Journois D et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001 Jun; 27(6): 978–986. doi: 10.1007/s001340100963

64. Honore PM, Jamez J, Wauthier M et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume iso-volemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000 Nov; 28(11): 3581–3587. doi: 10.1097/00003246-200011000-00001

65. Tapia P, Chinchon E, Morales D et al. Effectiveness of short-term 6-hour high-volume hemofiltration during refractory severe septic shock. *J Trauma Acute Care Surg* 2012 May; 72(5):

1228–1238. doi: 10.1097/TA.0b013e318248bc6c

66. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P et al. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effects on hemodynamics and survival. *Crit Care* 2005 Aug; 9(4):R294–302. doi: 10.1186/cc3529

67. Joannes-Boyau O, Honory PM, Perez P et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013 Sep; 39(9): 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z

68. Borthwick EM, Hill CJ, Rabinathan KS et al. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan; 1:CD008075. doi: 10.1002/14651858.CD008075.pub3

69. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014 Jan; 18(1):R7. doi: 10.1186/cc13184

70. Morgera S, Haase M, Kuss T et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006 Aug; 34(8): 2099–2104. doi: 10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9

71. Morgera S, Rocktäschel J, Haase M et al. Intermittent high permeability hemofiltration in septic patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2003 Nov; 29(11): 1989–1995. doi: 10.1007/s00134-003-2003-9

72. Atan R, Peck L, Prowle J et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of High Cutoff Versus Standard Hemofiltration in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 2018 Oct; 46(10):e988–994. doi: 10.1097/CCM.0000000000003350

73. Kade G, Lubas A, Rzeszotarska A et al. Effectiveness of High Cut-Off Hemofilters in the Removal of Selected Cytokines in Patients During Septic Shock Accompanied by Acute Kidney Injury-Preliminary Study. *Med Sci Monit* 2016 Nov; 22: 4338–4344. doi: 10.12659/MSM.896819

74. Villa G, Chelazzi C, Moretti E et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One* 2017 Feb; 12(2):e0172039. doi: 10.1371/journal.pone.0172039

75. Chelazzi C, Villa G, D'Alfonso MG et al. Hemodialysis with High Cut-Off Hemodialyzers in Patients with Multi-Drug Resistant Gram- Negative Sepsis and Acute Kidney Injury: A Retrospective, Case-Control Study. *Blood Purif* 2016; 42(3): 186–193. doi: 10.1159/000446978

76. Kim ST, Yamamoto C, Asabe H, Sato T, Takamiya T. Online haemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement in clinical manifestations of chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 1996; 2(Suppl 1):S183–S186

77. Kaiser JP, Oppermann M, Gotze O et al. Significant reduction of factor D and immunosuppressive complement fragment Ba by hemofiltration. *Blood Purif* 1995; 13(6):314–321

78. Ward RA, Schmidt B, Hullin J et al. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(12):2344–2350

79. Rama I, Laudo I, Fontova P et al. Online Haemodiafiltration Improves Inflammatory State in Dialysis Patients: A Longitudinal Study. *PLoS One* 2016 Oct 26;11(10):e0164969. doi: 10.1371/journal.pone.0164969

80. Pizzarelli F, Cantaluppi V, Panichi V et al. Citrate high volume on-line hemodiafiltration modulates serum Interleukin-6 and Klotho levels: the multicenter randomized controlled study "Hephaestus". *J Nephrol* 2021 Feb 9. doi: 10.1007/s40620-020-00943-6

81. Morris C, Gray L, Giovannelli M. Early report: The use of Cytosorb™ haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations. *J Intensive Care Soc* 2015 Aug;16(3):257–264. doi: 10.1177/1751143715574855

82. Zuccari S, Damiani E, Domizi R et al. Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. *Blood Purif* 2020;49(1–2):107–113. doi: 10.1159/000502540

83. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care* 2018 Oct 30;22(1):285. doi: 10.1186/s13054-018-2220-9

84. Sanford KW, Balogun RA. Extracorporeal photopheresis: clinical use so far. *J Clin Apher* 2012;27(3):126–131. doi: 10.1002/jca.21217]

85. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ. Continuous plasmapheresis in sepsis syndrome. Plasmapheresis in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999 Oct;27(10):2096–2104. doi: 10.1097/00003246-199910000-00003

86. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002 Oct;28(10):1434–1439. doi: 10.1007/s00134-002-1410-7

87. Rimmer E, Houston BL, Kumar A et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014 Dec 20;18(6):699. doi: 10.1186/s13054-014-0699-2

88. Ronco C, Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, Lou WM, Belomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif* 2003;21(6):409–416. doi: 10.1159/000073444]

89. Livigni S, Bertolini G, Rossi C et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: a multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014;4(1):1–10. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003536

**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. Пер-
вый 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

Доц. Хасун Мохаммад, 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) 346-39-26,
E-mail: nefrolog2013@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5722-8693

Проф. Панина Ирина Юрьевна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-
ский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропе-
девтики внутренних болезней. Тел.: (812) 906-97-53 E-mail:
i.u.panina@mail.ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-
ский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии,

старший научный сотрудник. Тел.: +7(911)9184549. E-mail:
natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Шуракова Вера Андреевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.
6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный ме-
дицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра
пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 906-97-53
v.a.shurakova95@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6030-8141

Земченков Геннадий Александрович
Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, стр. 1.
ББраун Авиум Руссланд Клиник. Тел.: +7(812) 334-76-30,
E-mail: zga13@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4219-1461

About the authors:

Prof. Rumyantsev Aleksandr 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. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8,
Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propae-
deutics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.
56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Associate Prof. Khasun Mohamad, MD, PhD
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)
346-39-26; E-mail nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-
5722-8693

Prof. Irina Yu. Panina, MD, PhD, DMedSci
197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Peters-
burg, Russian Federation. Department of Propae-
deutics of Internal Medicine. Phone: (812) 906-97-53, E-mail: i.u.panina@mail.
ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD
197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Peters-
burg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, sen-
ior researcher. Phone: +7 (911) 9184549. E-mail: natkor_spb@
mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Vera A. Shurakova, MD
197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Peters-
burg, Russian Federation. Department of Propae-
deutics of Internal Medicine. Phone: (812) 906-97-53 v.a.shurakova95@gmail.
com. ORCID: 0000-0002-6030-8141

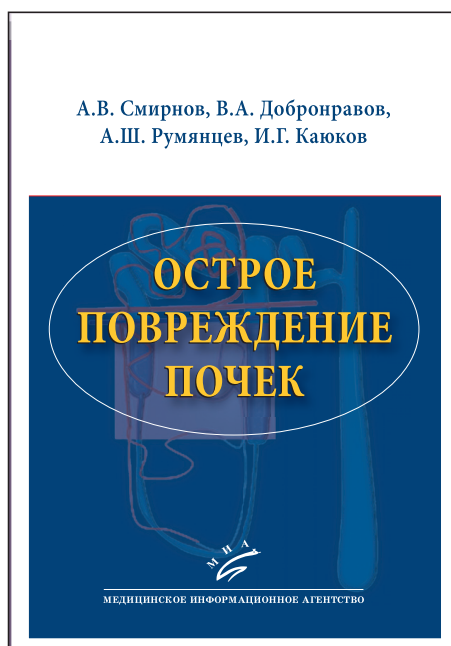
Gennadiy A. Zemchenkov, MD
Affiliations: BBraun Avitum Russland Clinics. Phone. +7(812)
334-76-30, E-mail: zga13@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-
4219-1461

Поступила в редакцию: 30.04.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 30.04.2021

Accepted for publication: 14.06.2021



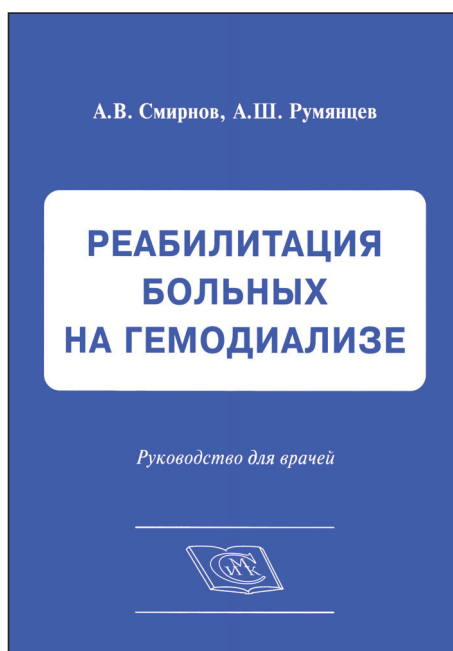
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, 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 последиplomного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например «Результаты и обсуждение»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публи-

кации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных

медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого

упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например: «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Выражение признательности. После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны

быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. На-

звания отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20 (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описа-

нии книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17

Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5–17 (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997; 8–89 (In Russ.)

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на

работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.Ш. Румянцеву

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