

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СИРТУИН 1 ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ
Sirtuin 1 in diabetic nephropathy

ГИПОФОСФАТАЗИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
Hypophosphatasia in children and adults

СВОБОДНЫЕ ЛЕГКИЕ ЦЕПИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ
ПРИ ХБП
Free light chains of immunoglobulins in CKD

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ
Cardio-renal relations

НЕФРОПРОТЕКЦИЯ: ЭМПАГЛИФЛОЗИН
Nephroprotection: empagliflozin

COVID-19 И ПОЧКИ
COVID-19 and kidneys

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Practical notes

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

6

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 международных базах данных Scopus, EBSCO и ряде других.

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 in the international databases Scopus, EBSCO and a number of others.

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

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

EDITORIAL BOARD

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

Prof. A.N. Belskikh, MD, PhD, DMedSci, corresponding 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.O. Konradi, MD, PhD, DMedSci, corresponding member of the RAS
(St. Petersburg, Russia)

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

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

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

Prof. 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»

ST.PETERSBURG • 2021

Volume 25 • № 6 • 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 М.М. БАТЮШИН (Ростов-на-Дону, Россия),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; А.Н. Бельских (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент 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.О. Конради (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН; А.В. Набоков (Гановвер-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; 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 (Гановвер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

1. «Почта России»:

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

2. «Пресса России»:

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

Рекламодателям

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 19.10.2021. Подписан в печать 18.11.2021.
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 2022 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	17.01.22 – 12.02.22	10	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020	ПК	Нефрология	17.01.22 – 12.02.22	10	144 часа
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	17.01.22 – 23.04.22	4	504 часа
4	«Особенности ведения нефрологических больных с различной соматической патологией» № 17060-2018	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	07.02.22 – 12.02.22	Нефрологи – 12. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	14.03.22 – 09.04.22	10	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020	ПК	Нефрология	14.03.22 – 09.04.22	10	144 часа
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	14.03.22 – 18.06.22	4	504 часа
8	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений		7	144 часа
9	«Острые состояния в нефрологии» № 17058-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	16.05.22 – 21.05.22	Нефрологи – 12. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	12.09.22 – 08.10.22	10	144 часа
10	«Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020	ПК	Нефрология	12.09.22 – 08.10.22	10	144 часа
11	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	12.09.22 – 17.12.22	4	504 часа
12	«Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек» № 17059-2018	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	17.10.22 – 22.10.22	Нефрологи – 12. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
13	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений		5	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

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

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

1. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.
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.

Оформить подписку на территории РФ можно следующими способами:

На сайтах **pressa-rf.ru** или **akc.ru**, – в поиске по названию журнала «Нефрология» или его подписному индексу **43280**, оплатив одним из удобных для Вас способом. Можете воспользоваться прилагаемым QR кодом. Подписка доступна как для физических, так и для юридических лиц. При оформлении подписки для юридических лиц заключается договор, и предоставляются все необходимые отчетные и бухгалтерские документы.

Направить заявку в произвольной форме на один из электронных адресов: **public@akc.ru** или **govorkova@akc.ru**, указав в заявке: индекс, наименование издания и необходимый период подписки и свой e-mail (телефон) для обратной связи.

Всю необходимую справочную информацию Вы можете получить, позвонив по телефонам: (495) 680-99-71, (495) 680-90-88.

Для оформления подписки на территории СНГ Вы можете обратиться в следующие организации:

I. Армения

- ООО «Саргсян Трейд», тел.: +37410562576

II. Беларусь

- РУП «Белпочта»
- ООО «АГЕНТСТВО ВЛАДИМИРА ГРЕВЦОВА», тел.: +375296838356, +375172096901
- ИП Платонов, тел.: +375259377521, +375291078387

III. Казахстан

- АО «Казпочта»
- ТОО «Евразия Пресс», тел.: +77272409088
- ТОО «Express Press Astana», тел.: +77472660577

IV. Узбекистан

- ООО «Калеон Пресс», тел.: +998712671894

V. Украина

- ООО «Пресс Центр Киев», тел.: +8380937044066



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

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

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы: место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

АЙТБАЕВ К.А., МURKAMILOV И.Т., ФОМИН В.В.,
MURKAMILOVA Ж.А., ЮСУПОВ Ф.А.

Эпигенетические механизмы нефропротекции
при диабетической нефропатии: в фокусе сиртуин-1

ЛЕВИАШВИЛИ Ж.Г., САВЕНКОВА Н.Д.
Клинический фенотип, диагностика, стратегия терапии
гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL*
у педиатрических и взрослых пациентов

ЧУРКО А.А., ХРАБРОВА М.С., СМIRNOV А.В.,
РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов
в развитии и прогрессировании заболеваний почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

СТАЦЕНКО М.Е., ДЕРЕВЯНЧЕНКО М.В.,
ФАБРИЦКАЯ С.В., РЫНДИНА Ю.А.
Влияние висцерального ожирения и адипокинового
статуса на функциональное состояние почек
у больных артериальной гипертензией, ожирением
и хронической сердечной недостаточностью

ЛЕВИЦКАЯ Е.С., БАТЮШИН М.М., ХРИПUN А.В.
Предикторная значимость β_2 -микроглобулинурии
в определении риска развития сердечно-сосудистых
осложнений у пациентов с хронической ишемической
болезнью сердца

КРУТИКОВ Е.С., ЦВЕТКОВ В.А., ЧИСТЯКОВА С.И.,
АКАЕВ Р.О.
Эффективность эмпаглифлозина в комбинированной
нефропротективной терапии у больных с сахарным
диабетом 2-го типа

ДЗГОЕВА Ф.У., РЕМИЗОВ О.В., БОЦИЕВА В.Х.,
МАЛАХОВА Н.Г., ИКОЕВА З.Р., ГОЛОЕВА В.Г.,
ГИРЕЕВА Е.Ю., ГУРИНА А.Е., ЦАЛЛАГОВА Л.В.
Роль регуляторов костного метаболизма склеростина
и остеопротегерина в развитии кардиоваскулярных
осложнений на поздних стадиях хронической
болезни почек

АГРАНОВИЧ Н.В., ТКАЧЕНКО Л.И., КНЫШОВА С.А.,
ТИТОРЕНКО М.В., ЛИХАЧЕВА А.П.
Особенности течения новой коронавирусной инфекции
(COVID-19) у пациентов с острым поражением почек
и терминальной почечной недостаточностью

REVIEWS AND LECTURES

9 AITBAEV K.A., MURKAMILOV I.T., FOMIN V.V.,
MURKAMILOVA Zh.A., YUSUPOV F.A.
Epigenetic mechanisms of nephroprotection in diabetic
nephropathy: focus is on sirtuin-1

16 LEVIASHVILI Zh.G., SAVENKOVA N.D.
Clinical phenotype, diagnostics, strategy of
hypophosphatasia therapy due to *ALPL* gene
mutations in pediatric and adult patients

27 CHURKO A.A., KHRABROVA M.S., SMIRNOV A.V.,
RUMYANTSEV A.Sh.
Immunoglobulin free light chains in developing
and progression of kidney diseases

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

39 STATSENKO M.E., DEREVYANCHENKO M.V.,
FABRITSKAYA S.V., RYNDINA Yu.A.
Influence of visceral obesity and adipokin status on the
renal function in hypertensive patients with obesity
and chronic heart failure

49 LEVITSKAYA E.S., BATIUSHIN M.M., KHRIPUN A.V.
Predictor significance of β_2 -microglobulinuria in
determining the risk of cardiovascular complications
in patients with chronic ischemic heart disease

56 KRUTIKOV E.S., TSVETKOV V.A., CHISTYAKOVA S.I.,
AKAEV R.O.
Efficiency of empagliflozin in combined
nephroprotective therapy in patients with type 2
diabetes mellitus

63 DZGOEVA F.U., REMIZOV O.V., BOTSIEVA V.Kh.,
MALAKHOVA N.G., IKOEVA Z.R., GOLOEVA V.G.,
GIREYEVA E.Yu., GURINA A.E., TSALLAGOVA L.V.
The role of bone metabolism regulators sclerostin and
osteoprotegerin in the development of cardiovascular
complications in the late stages of chronic kidney
disease

71 AGRANOVICH N.V., TKACHENKO L.I., KNYSHOVA S.A.,
TITORENKO M.V., LICHACHEVA A.P.
Features of the course of new coronaviral infection
(COVID-19) in patients with acute kidney injury
and end stage renal failure

ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ЛЕТИФОВ Г.М., КОСТОЕВА З.А., ЛОГИНОВА Э.И., ТАНГИЕВА М.Ю. Особенности вагинальной микробиоты при рекуррентных инфекциях мочевого тракта в детском возрасте	76	CHEBOTAREVA Yu.Yu., LETIFOV G.M., KOSTOEVA Z.A., LOGINOV E.I., TANGIEVA M.YU. Features of the vaginal microbiota in recurrent urinary tract infections in childhood
ЛИХАЧЕВА А.П., АГРАНОВИЧ Н.В., КЛАСОВА А.Т., АНОПЧЕНКО А.С., СОЛОВЬЁВА Е.Л. Уровень витамина D у больных сахарным диабетом в сочетании с хронической болезнью почек	81	LICHACHEVA A.P., AGRANOVICH N.V., KLASSOVA A.T., ANOPCHENKO A.S., SOLOVYOVA E.L. Vitamin D levels in patients with diabetes mellitus in combination with chronic kidney disease
МАМБЕТОВА А.М., БИЖЕВА Д.В., ТХАБИСИМОВА И.К. Оценка уровня натрийуретических пептидов в диагностике и характеристике хронической болезни почек и кардиоренального синдрома у детей	87	MAMBETOVA A.M., BIZHEVA D.V., THABISIMOVA I.K. Evaluation of the level of natriuretic peptides in the diagnosis and characterization of chronic kidney disease and cardiorenal syndrome in children
ДОБРОНРАВОВ В.А., КАРУННАЯ А.В. Этиология и клиничко-морфологическая презентация С3-гломерулопатии (одноцентровое исследование 60 случаев)	93	DOBRONRAVOV V.A., KARUNNAYA A.V. Clinical and morphological presentation of C3 glomerulopathy: a single-center study of 60 cases
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES
ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ЛЕТИФОВ Г.М., РОДИНА М.А. Сочетанные урогенитальные аномалии развития и становление репродуктивного здоровья у девочек	99	CHEBOTAREVA Yu.Yu., LETIFOV G.M., RODINA M.A. Combined urogenital abnormalities of development and the formation of reproductive health in girls
УКАЗАТЕЛИ		INDEXES
Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 24 журнала «Нефрология» в 2021 г.	106	The systematic sequence index of articles published in Vol. 25 of the "Nephrology" journal in 2021
Именной указатель	109	Author index
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	115	GUIDELINES FOR AUTHORS

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

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-9-15

К.А. Айтбаев^{1,}, И.Т. Муркамилов², В.В. Фомин³, Ж.А. Муркамилова⁴,
Ф.А. Юсупов⁵*

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: В ФОКУСЕ СИРТУИН-1

¹Отдел патологической физиологии, НИИ молекулярной биологии и медицины, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызстан; ²кафедра факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан; ³кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия; ⁴кафедра терапии №2, медицинский факультет, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан; ⁵кафедра неврологии, психиатрии и нейрохирургии, медицинский факультет, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

РЕФЕРАТ

Многочисленными исследованиями показана критическая роль деацетилазы сиртуина-1 (SIRT1) в защите почечных клеток от эндогенных и экзогенных стрессов. Защитная роль SIRT1 была установлена как в подоцитах, так и в клетках почечных канальцев при многих заболеваниях почек, включая диабетическую нефропатию (ДН). Показано также, что SIRT1 оказывает нефропротективные эффекты при ДН отчасти через деацетилирование факторов транскрипции, участвующих в патогенезе заболевания, таких как p53, FOXO, RelA / p65NF-κB, STAT3 и PGC1α / PPARγ. Недавно установлено, что специфическая для подоцитов избыточная экспрессия SIRT1 ослабляет протеинурию и повреждение почек на экспериментальной модели ДН, что свидетельствует о возможности использования SIRT1 в качестве потенциальной мишени для лечения заболеваний почек. Кроме того, агонисты SIRT1, такие как ресвератрол и BF175, уменьшали диабетическое повреждение почек на нескольких экспериментальных моделях животных. Также удалось показать, что пуэрарин, китайское растительное лекарственное средство, активирует SIRT1, обеспечивая нефропротекцию на мышинной модели ДН. Помимо агонистов SIRT1, нефропротективный эффект оказывают и ингибиторы бромодомена, в частности MS417. Эти результаты свидетельствуют о том, что агонисты SIRT1 и ингибиторы бромодомена могут быть новыми потенциальными терапевтическими средствами, замедляющими прогрессирование ДН.

Ключевые слова: SIRT1, ацетилирование, диабетическая нефропатия, ингибитор бромодомена, подоциты

К.А. Aitbaev^{1,}, I.T. Murkamilov², V.V. Fomin³, Zh.A. Murkamilova⁴,
F.A. Yusupov⁵*

EPIGENETIC MECHANISMS OF NEPHROPROTECTION IN DIABETIC NEPHROPATHY: FOCUS IS ON SIRTUIN-1

¹Department of Pathological Physiology, Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan; ²Department of faculty therapy I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan; ³Department of Faculty Therapy No.1, Sklifosovsky Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁴Department of Therapy No. 2, medical Faculty, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan; ⁵Department of neurology, psychiatry and medicinal genetics, medical faculty, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

ABSTRACT

Numerous studies have shown the critical role of sirtuin-1 deacetylase (SIRT1) in the protection of renal cells from endogenous and exogenous stresses. A protective role for SIRT1 has been established in both podocytes and renal tubular cells in many kidney diseases, including diabetic nephropathy (DN). SIRT1 has also been shown to have nephroprotective effects in DN, in part through the deacetylation of transcription factors involved in disease pathogenesis, such as p53, FOXO, RelA / p65NF-κB, STAT3, and PGC1α / PPARγ. Recently, it was found that podocyte-specific overexpression of SIRT1 attenuates proteinuria and kidney damage in an experimental model of DN, suggesting the possibility of using SIRT1 as a potential target for the treatment of kidney disease. In addition, SIRT1 agonists such as resveratrol and BF175 have been shown to reduce diabetic kidney damage in several experimental animal models. It has also been shown that puerarin, a Chinese herbal medicine, activates SIRT1,

Контактная информация:

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

Corresponding author:

*Aitbaev K.A. 720040, Kyrgyzstan, Bishkek, T. Moldo, Street, 3. Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov. Phone: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

providing nephroprotection in a mouse model of DN. In addition to SIRT1 agonists, inhibitors of bromodomain, in particular, MS417, also have a nephroprotective effect. These results suggest that SIRT1 agonists and bromodomain inhibitors may be new potential therapeutic agents that slow the progression of DN.

Keywords: SIRT1, acetylation, diabetic nephropathy, bromodomain inhibitor, podocytes

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Эпигенетические механизмы нефропротекции при диабетической нефропатии: в фокусе сиртуин-1. *Нефрология* 2021;25(6):9-15. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-9-15

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. Epigenetic mechanisms of nephroprotection in diabetic nephropathy: focus is on sirtuin-1. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):9-15. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-9-15

ВВЕДЕНИЕ

Семейство сиртуинов (SIRT), никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД⁺)-зависимых деацетилаз, играет важную роль в различных клеточных функциях. Из всех сиртуинов, которых у млекопитающих, в том числе и человека, насчитывается семь (SIRT1–SIRT7), противовоспалительными, кардиопротективными и нефропротективными свойствами в наибольшей степени обладает SIRT1. Показано, что SIRT1 активируется при режиме питания «ограничение калорий» и опосредует длительность эффекта путем регулирования метаболизма глюкозы и липидов [1, 2]. На клеточном уровне SIRT1 регулирует различные процессы, включая аутофагию [3], энергетический гомеостаз [2], митохондриальный биогенез [4] и апоптоз [5]. Большое количество фактов свидетельствуют о том, что SIRT1 играет основную роль при различных заболеваниях почек, обеспечивая защиту от клеточных стрессов, связанных с повреждением почек [6–8]. Здесь мы представляем обзор роли SIRT1 в клетках почек в контексте диабетической нефропатии (ДН) с акцентом на его роль в регуляции активации факторов транскрипции. В обзоре также обсуждаются потенциально новые методы лечения ДН, нацеленные на сигнальный путь SIRT1.

Роль SIRT1 в регуляции ацетилирования факторов транскрипции

Последние данные свидетельствуют о том, что активация факторов транскрипции регулируется не только фосфорилированием, но и ацетилированием белка. SIRT1 оказывает биологическое воздействие не только через деацетилирование гистонов, но и деацетилирование различных факторов транскрипции, которые включают p53, FOXO, RelA / p65, STAT3, PGC1 α и PPAR- γ [9], что приводит к репрессии транскрипции. SIRT1 регулирует активность p53 посредством деацетилирования [10–13] и способствует выживанию клеток через подавление p53-зависимого апоптоза в ответ на повреждение ДНК и окис-

лительный стресс [5]. Также было показано, что SIRT1 регулирует деятельность семейства транскрипционных факторов FOXO посредством деацетилирования [14]. Деацетилирование FOXO3 с помощью SIRT1 повышает его способность индуцировать угнетение клеточного цикла и устойчивость к окислительному стрессу, одновременно подавляя его способность вызывать гибель клеток [14, 15]. Также показано, что SIRT1 ингибирует апоптоз подоцитов путем деацетилирования FOXO4 [16, 17]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что транскрипционная активность преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) также отрицательно регулируется SIRT1 [18–20]. В частности, было найдено, что SIRT1 вызывает деацетилирование и инактивацию STAT3 при режиме питания «ограничение калорий» [21]. Кроме того, SIRT1 оказывает противовоспалительные эффекты через ингибирование пути NF- κ B. Было показано, что продолжительность действия ядерного NF- κ B строго регулируется обратимым ацетилированием [22, 23], и что SIRT1 ингибирует сигнальный путь NF- κ B через деацетилирование p65 [24]. SIRT1 модулирует также клеточный ответ на гипоксию через деацетилирование индуцированного гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) [25–27]. Все эти данные подчеркивают важную функцию модуляции транскрипции посредством активации SIRT1.

SIRT1 и нефропротекция при ДН

Диабетическая нефропатия является важной причиной хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности [28]. Даже при оптимальной терапии частота этого осложнения остается высокой. Также ни один из доступных в настоящее время методов лечения не может полностью предотвратить прогрессирование ДН. Это требует принятия мер по разработке более эффективных методов лечения ДН.

Важная роль SIRT1 в развитии ДН была продемонстрирована многочисленными исследо-

ваниями [29–39]. Ранее было показано, что экспрессия SIRT1 значительно снижается в почках человека с ДН, и это снижение более выражено в клубочковой, чем канальцевой части [17]. Ассоциация между однонуклеотидными полиморфизмами гена SIRT1 и ДН наблюдалась у жителей Японии, больных диабетом 2-го типа [40]. Однако точный механизм регулирования экспрессии SIRT1 при ДН остается неясным. На клеточном уровне SIRT1, как было показано, регулирует аутофагию [41, 42] и реакцию на окислительный стресс в диабетических почках [35]. Также показано, что ресвератрол ослабляет прогрессирование ДН через активацию AMPK / SIRT1-пути [29, 31], а также модуляцию ангиогенеза [43]. Кроме того, получены данные о четкой роли SIRT1 в клетках почечных канальцев при развитии острого повреждения почек [6, 44]. В диабетических почках снижение экспрессии SIRT1 в проксимальной части почечных канальцев способствовало альбуминурии за счет повышения уровня белка плотных контактов клаудин-1 в подоцитах [32]. Интересно, что сокращение экспрессии SIRT1 в канальцевых клетках индуцировало гипометилирование гена клаудин-1 в подоцитах, что способствовало его экспрессии, в то время как сверхэкспрессия SIRT1 в канальцевых клетках индуцировала гиперметилирование клаудина-1 и, соответственно, подавляла его экспрессию в подоцитах. Эти события указывают на важную перекрестную связь между двумя типами клеток и эпигенетическую регуляцию экспрессии клаудин-1 с помощью SIRT1. Показана также решающая роль SIRT1 в повреждении подоцитов при ДН. Так, любой нокдаун или нокаут SIRT1, особенно в подоцитах, отягощал ДН-повреждение у мышей db / db с диабетом 2-го типа [33] и у STZ-индуцированных мышей с диабетом [34]. Важно отметить, что сверхэкспрессия SIRT1 в подоцитах значительно ослабляла повреждение подоцитов и препятствовала прогрессированию ДН у мышей OVE26 с диабетом 1-го типа. Вместе взятые, эти исследования ясно демонстрируют защитную роль SIRT1 при ДН на экспериментальных моделях диабета 1-го и 2-го типов.

Нефропротективные механизмы SIRT1 при ДН

Поскольку роль, а также клеточные и молекулярные механизмы SIRT1 и других сиртуинов при заболеваниях почек были недавно рассмотрены [42, 45–47], этот обзор сфокусирован, прежде всего, на модуляции факторов транскрипции через деацетилирование в условиях ДН.

Влияние SIRT1 на воспаление в почках при сахарном диабете

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что SIRT1 влияет на активность нескольких транскрипционных факторов, которые регулируют гомеостаз почечных клеток и участвуют в патогенезе ДН через деацетилирование. Системный биологический микроматричный анализ данных предполагает, что JAKSTAT и NF-κB являются ключевыми активированными воспалительными путями при диабетических почках [48, 49]. Недавно было показано, что ацетилирование STAT3 и RelA / p65 увеличивается в почках у пациентов с диабетом и на мышинных моделях диабета [33]. Ещё более показательным является демонстрация того, что подоцит-специфический нокаут SIRT1 у мышей db / db приводил к более высоким уровням ацетилирования p65 и STAT3, способствуя большей степени протеинурии и повреждению почек, чем у контрольных мышей db / db. Данный факт указывает на SIRT1 как ключевой ингибитор, вызванных NF-κB- и STAT3, воспалительных реакций при ДН [33]. Кроме того, установлено, что экспрессия ключевых провоспалительных факторов, опосредованных NF-κB и Stat3, также была увеличенной в почках у SIRT1-нокаутных db / db мышей, что подтверждает ключевую роль SIRT1 в регуляции воспаления в диабетической почке.

Влияние SIRT1 на апоптоз в почках при сахарном диабете

Имеются несколько линий доказательств, указывающих на то, что p53 опосредует апоптоз как подоцитов, так и эпителиальных клеток почечных канальцев при ДН [50–52]. Так, было показано, что SIRT1 способствует выживанию клеток путем подавления p53-зависимого апоптоза в ответ на повреждение окислительным стрессом [5]. Имеются также данные о том, что взаимодействие SIRT1 и p53 сигнальных путей контролирует и клеточное старение [53–55]. Ранее сообщалось, что конечные продукты гликирования (AGEs, advanced glycation end-products) индуцируют апоптоз подоцитов через FOXO4-опосредованную экспрессию Bim, и ацетилирование FOXO4 имеет решающее значение для обеспечения этого эффекта [17]. Сверхэкспрессия SIRT1 ингибировала, индуцированный AGEs, FOXO4-ацетилирование и апоптоз подоцитов.

Влияние SIRT1 на дисфункцию митохондрий и фиброз в почках при сахарном диабете

Было также показано, что SIRT1 регулирует активность PGC-1α и играют важную роль в поддер-

жании митохондриальной функции в подоцитах [56]. В свою очередь, роль PGC-1 α в регуляции митохондриальной функции была хорошо описана при нейродегенеративных расстройствах [57]. Как повреждение митохондрий, так и клеточное старение, являются ключевыми патологическими процессами, опосредующими повреждение почек [58–60]. В соответствии с этим недавно показано, что дефицит SIRT1 в подоцитах усугубляет связанное со старением заболевание почек за счет усиления старения клеток и митохондриальной дисфункции [61]. Хотя влияние SIRT1 на Smad3-ацетилирование еще предстоит определить, ресвератрол, как было показано, влияет на ацетилирование, но не фосфорилирование Smad3, чтобы ингибировать TGF- β 1-индуцированное повышение уровней мРНК коллагена IV и фибронектина *in vitro* и фиброз почек на модели односторонней обструкции мочеточника (UUO, unilateral ureteral obstruction) *in vivo* [62]. Следовательно, вполне вероятно, что увеличение активности SIRT1 также может ослаблять фиброз почек при ДН. Взяты вместе, эти результаты исследований дают основание предполагать, что SIRT1, как негативный регулятор воспаления, клеточного старения и митохондриальной дисфункции, является ключевым репрессором патогенеза ДН.

SIRT1 как потенциальная мишень для лечения ДН

Учитывая, что SIRT1 является ключевым посредником в противодействии прогрессированию ДН и других заболеваний почек, разработка терапевтических стратегий с целью восстановления активности SIRT1, как полагают, считается оправданной. В поддержку данного предположения исследователями недавно продемонстрировано, что увеличение SIRT1-экспрессии в подоцитах ослабляет альбуминурию и повреждение клубочков у OVE26 диабетических мышей [39]. Так как экспрессия SIRT1 снижается в больных почках, выявление молекулярной основы его подавления в диабетических почках и вмешательство в этот процесс могут стать перспективной мишенью для терапевтических вмешательств. Ранее было показано, что повышенные уровни AGEs в диабетической среде способствуют снижению экспрессии SIRT1 в подоцитах [17]. Ингибирование образования AGEs пиридоксатином *in vivo* восстанавливало экспрессию SIRT1 в клубочках мышей db / db, смягчая повреждение подоцитов и прогрессирование ДН [17]. Аналогичные наблюдения редукции SIRT1 посредством AGEs были сделаны в мезангиальных клетках *in vitro* [63].

Другой терапевтический подход заключается в стимулировании активности SIRT1 посредством SIRT1-агонистов. Ресвератрол является известным SIRT1-агонистом, который продемонстрировал улучшение ДН на нескольких моделях животных [30, 31]. Тем не менее, последние сообщения показывают, что ресвератрол не может быть специфичным для SIRT1 [64], как и другие заявленные SIRT1-агонисты, такие как SRT1720, SRT2183 и SRT1460 [65]. Также показано, что пуэрарин, экстракт из китайского растительного средства, ослабляет диабетическое повреждение почек за счет активации SIRT1 и подавления экспрессии NOX4 в подоцитах на экспериментальной модели диабетической мыши [62]. Замедляли прогрессирование ДН через активацию SIRT1 и другие травяные лекарственные средства или соединения [36, 38]. Метформин, по сообщениям, также улучшал функцию подоцитов через активацию SIRT1 [66]. Недавно был разработан новый мощный и селективный агонист SIRT1, BF175 [39]. В культивируемых подоцитах BF175 усиливал SIRT1-опосредованную активацию PGC1- α и защиту от митохондриального повреждения, вызванного высокой глюкозой. Введение *in vivo* BF175 в течение 6 нед мышам OVE26 с диабетом 1-го типа заметно снижало альбуминурию и повреждение клубочков способом, схожим с таковым, который наблюдается при избыточной экспрессии SIRT1. Лечение с использованием BF175 также ослабляло потерю подоцитов, вызванную диабетом, и снижало уровень окислительного стресса в клубочках мышей OVE26. Таким образом, BF175 и его аналоги могут быть использованы в качестве новой терапевтической стратегии для лечения ДН. Однако эти терапевтические подходы с использованием SIRT1 в качестве мишени имеют ограничения. Как обсуждалось выше, специфичность агонистов SIRT1 остается проблематичной. Учитывая неоднородность функции SIRT1, постоянно расширяющийся список его субстратов и различные эффекты деацетилирования на его функции целевого белка, возможно, что полезные эффекты SIRT1 могли смешиваться с потенциально вредоносными его побочными эффектами.

Поскольку SIRT1 оказывает свои нефропротективные эффекты через деацетилирование ключевых транскрипционных факторов (ТФ), участвующих в патогенезе ДН, другой терапевтический подход может быть непосредственно связан с регулированием ацетилирования факторов транскрипции через ингибиторы бромодомена (BrDi, bromodomain inhibitors). Ацетилированные

лизины ключевых ТФ, участвующих в патогенезе ДН, таких как p65 NF-κB, взаимодействуют с белками, содержащими бромодомены [67], а BrDi могут подавлять их ацетилирование более специфичным образом. Например, NF-κB транскрипционная активность зависит от его ацетилирования в лизине 310 (Lys310), а Lys310-ацетилированный p65 NF-κB рекрутирует белок BRD4 в комплексе с транскрипционным фактором p-TEFb (positive transcription elongation factor b) и РНК-полимеразой II, которые вместе образуют продуктивный транскрипционный аппаратный комплекс [68]. Сообщалось, что BET-специфичный BrDi MS417 подавляет индуцированное TNF-α ацетилирование p65 NF-κB и экспрессию целевых генов NF-κB в клетках почек *in vitro* и ослабляет протеинурию, а также гломерулосклероз на мышинной модели ВИЧ-ассоциированной нефропатии *in vivo*. MS417 также ингибировал AGE-индуцированное ацетилирование p65 NF-κB в подоцитах *in vitro* и смягчал протеинурию у диабетических мышей db / db. Поэтому MS417 или другой BrDi можно рассматривать в качестве еще одного класса потенциальных кандидатов на лекарственное средство для лечения больных ДН.

Таким образом, SIRT1 обладает значительным нефропротективным действием, противодействуя повреждению подоцитов при ДН, а агонисты SIRT1 и ингибиторы бромодомена являются перспективными кандидатами для включения в схему лечения ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab* 2005; 2:105–117. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.07.001>
- Rodgers JT, Lerin C, Haas W et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1α and SIRT1. *Nature* 2005; 434:113–118. <https://doi.org/10.1038/nature03354>
- Salminen A, Kaarniranta K. SIRT1: regulation of longevity via autophagy. *Cell Signal* 2009; 21:1356–1360. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.02.014>
- Scarpulla RC. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813:1269–1278. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.09.019>
- Luo J, Nikolaev AY, Imai S et al. Negative control of p53 by Sir2α promotes cell survival under stress. *Cell* 2001; 107:137–148. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00524-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00524-4)
- Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K et al. Kidney-specific overexpression of SIRT1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function. *J Biol Chem* 2010; 285:13045–13056. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.067728>
- He W, Wang Y, Zhang MZ et al. SIRT1 activation protects the mouse renal medulla from oxidative injury. *J Clin Invest* 2010; 120:1056–1068. <https://doi.org/10.1172/JCI41563>
- Kume S, Uzu T, Horiike K et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through SIRT1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest* 2010; 120:1043–1055. <https://doi.org/10.1172/JCI41376>
- Nakagawa T, Guarente L. Sirtuins at a glance. *J Cell Sci* 2011; 124:833–838. <https://doi.org/10.1242/jcs.081067>
- Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E et al. hSIRT1(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; 107:149–159. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00527-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00527-X)
- Jang SY, Kim SY, Bae YS. p53 deacetylation by SIRT1 decreases during protein kinase CKII downregulation-mediated cellular senescence. *FEBS Lett* 2011; 585:3360–3366. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.09.027>
- Milner J, Allison SJ. SIRT1, p53 and mitotic chromosomes. *Cell Cycle* 2011; 10:3049. <https://doi.org/10.4161/cc.10.18.16994>
- Shah ZH, Ahmed SU, Ford JR et al. A deacetylase-deficient SIRT1 variant opposes full-length SIRT1 in regulating tumor suppressor p53 and governs expression of cancer-related genes. *Mol Cell Biol* 2012; 32:704–716. <https://doi.org/10.1128/MCB.06448-11>
- Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303:2011–2015. <https://doi.org/10.1126/science.1094637>
- Motta MC, Divecha N, Lemieux M et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell* 2004; 116:551–563. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00126-6)
- Chuang PY, Yu Q, Fang W et al. Advanced glycation end-products induce podocyte apoptosis by activation of the FOXO4 transcription factor. *Kidney Int* 2007; 72:965–976. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002456>
- Chuang PY, Dai Y, Liu R et al. Alteration of forkhead box O (foxo4) acetylation mediates apoptosis of podocytes in diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2011; 6:e23566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023566>
- Bernier M, Paul RK, Martin-Montalvo A et al. Negative regulation of STAT3 protein-mediated cellular respiration by SIRT1 protein. *J Biol Chem* 2011; 286:19270–19279. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.200311>
- Nie Y, Erion DM, Yuan Z et al. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SIRT1. *Nat Cell Biol* 2009; 11:492–500. <https://doi.org/10.1038/ncb1857>
- Sestito R, Madonna S, Scarponi C et al. STAT3-dependent effects of IL-22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *FASEB J* 2011; 25:916–927. <https://doi.org/10.1096/fj.10-172288>
- Schenk S, Mccurdy CE, Philp A et al. SIRT1 enhances skeletal muscle insulin sensitivity in mice during caloric restriction. *J Clin Invest* 2011; 121:4281–4288. <https://doi.org/10.1172/JCI58554>
- Chen L, Fischle W, Verdin E, Greene WC. Duration of nuclear NFκappaB action regulated by reversible acetylation. *Science* 2001; 293:1653–1657. <https://doi.org/10.1126/science.1062374>
- Greene WC, Chen LF. Regulation of NF-κappaB action by reversible acetylation. *Novartis Found Symp* 2004; 259:208–217; discussion 218–225. <https://doi.org/10.1002/0470862637.ch15>
- Yang XD, Tajkhorshid E, Chen LF. Functional interplay between acetylation and methylation of the RelA subunit of NF-κappaB. *Mol Cell Biol* 2010; 30:2170–2180. <https://doi.org/10.1128/MCB.01343-09>
- Geng H, Harvey CT, Pittsenbarger J et al. HDAC4 protein regulates HIF1α protein lysine acetylation and cancer cell response to hypoxia. *J Biol Chem* 2011; 286:38095–38102. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.257055>
- Lim JH, Lee YM, Chun YS et al. Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1α. *Mol Cell Biol* 2010; 38:864–878. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.05.023>
- Chen R, Dioum EM, Hogg RT et al. Hypoxia increases sirtuin 1 expression in a hypoxia-inducible factor-dependent manner. *J Biol Chem* 2011; 286:13869–13878. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.175414>

28. Usrds I. Annual Data Report: Atlas of End-Stage-Renal-Disease in the United States. 2011
29. Kitada M, Takeda A, Nagai T et al. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats: a model of type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011b; 2011:908185. <https://doi.org/10.1155/2011/908185>
30. Kitada M, Kume S, Imaizumi N, Koya D. Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of MnSOD dysfunction in AMPK/SIRT1-independent pathway. *Diabetes* 2011a; 60:634–643. <https://doi.org/10.2337/db10-0386>
31. Kim MY, Lim JH, Youn HH et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1alpha axis in db/db mice. *Diabetologia* 2013; 56:204–217. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2747-2>
32. Hasegawa K, Wakino S, Simic P et al. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med* 2013; 19:1496–1504. <https://doi.org/10.1038/nm.3363>
33. Liu R, Zhong Y, Li X et al. Role of transcription factor acetylation in diabetic kidney disease. *Diabetes* 2014; 63:2440–2453. <https://doi.org/10.2337/db13-1810>
34. Chuang PY, Xu J, Dai Y et al. In vivo RNA interference models of inducible and reversible Sirt1 knockdown in kidney cells. *Am J Pathol* 2014; 184:1940–1956. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.016>
35. Lo CS, Shi Y, Chenier I et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein f stimulates sirtuin-1 gene expression and attenuates nephropathy progression in diabetic mice. *Diabetes* 2017; 66:1964–1978. <https://doi.org/10.2337/db16-1588>
36. Hou S, Zhang T, Li Y et al. Glycyrrhizic acid prevents diabetic nephropathy by activating AMPK/SIRT1/PGC-1alpha signaling in db/db mice. *J Diabetes Res* 2017; 2017:2865912. <https://doi.org/10.1155/2017/2865912>
37. Li X, Cai W, Lee K et al. Puerarin attenuates diabetic kidney injury through the suppression of NOX4 expression in podocytes. *Sci Rep* 2017; 7:14603. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17925-7>
38. Du YG, Zhang KN, Gao ZL et al. Tangshen formula improves inflammation in renal tissue of diabetic nephropathy through SIRT1/NF-kappaB pathway. *Exp Ther Med* 2018; 15:2156–2164. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5621>
39. Hong Q, Zhang L, Das B et al. Increased podocyte Sirtuin1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int* 2018; 93:1330–1343. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.008>
40. Maeda S, Koya D, Araki SI et al. Association between single nucleotide polymorphisms within genes encoding sirtuin families and diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15:381–390. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0418-0>
41. Kume S, Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61:23–29. <https://doi.org/10.2337/db11-0555>
42. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. Regulating autophagy as a therapeutic target for diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2017; 17:53. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0879-y>
43. Wen D, Huang X, Zhang M et al. Resveratrol attenuates diabetic nephropathy via modulating angiogenesis. *PLoS ONE* 2013; 8:e82336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082336>
44. Fan H, Yang HC, You L et al. The histone deacetylase, SIRT1, contributes to the resistance of young mice to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83:404–413. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.394>
45. Nakatani Y, Inagi R. Epigenetic regulation through SIRT1 in podocytes. *Curr Hypertens Rev* 2016; 12:89–94. <https://doi.org/10.2174/1573402112666160302102515>
46. Hao CM, Haase VH. Sirtuins and their relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1620–1627. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010046>
47. Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in renal health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:1799–1809. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017111218>
48. Berthier CC, Zhang H, Schin M et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58:469–477. <https://doi.org/10.2337/db08-1328>
49. Schmid H, Boucherot A, Yasuda Y et al. Modular activation of nuclear factor-kappaB transcriptional programs in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55:2993–3003. <https://doi.org/10.2337/db06-0477>
50. Niranjana T, Bielez B, Gruenwald A et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease. *Nat Med* 2008; 14:290–298. <https://doi.org/10.1038/nm1731>
51. Tikoo K, Tripathi DN, Kabra DG et al. Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir2 and p53. *FEBS Lett* 2007; 581:1071–1078. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.02.006>
52. Brezniceanu ML, Liu F, Wei CC et al. Catalase overexpression attenuates angiotensinogen expression and apoptosis in diabetic mice. *Kidney Int* 2007; 71:912–923. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002188>
53. Tran D, Bergholz J, Zhang H et al. Insulin-like growth factor-1 regulates the SIRT1-p53 pathway in cellular senescence. *Aging Cell* 2014; 13:669–678. <https://doi.org/10.1111/ace.12219>
54. Xiong S, Salazar G, Patrushev N et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator1alpha is a central negative regulator of vascular senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:988–998. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.301019>
55. Imai S, Guarente L. NAD+ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol* 2014; 24:464–471. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.04.002>
56. Yuan Y, Huang S, Wang W et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha ameliorates mitochondrial dysfunction and protects podocytes from aldosterone-induced injury. *Kidney Int* 2012; 82:771–789. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.188>
57. Lv J, Jiang S, Yang Z et al. PGC-1alpha sparks the fire of neuroprotection against neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2018; 44:8–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.03.004>
58. Chen J, Xavier S, Moskowitz-Kassai E et al. Cathepsin cleavage of sirtuin 1 in endothelial progenitor cells mediates stress-induced premature senescence. *Am J Pathol* 2012; 180:973–983. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.033>
59. Portilla D. Apoptosis, fibrosis and senescence. *Nephron Clin Pract* 2014; 127:65–69. <https://doi.org/10.1159/000363717>
60. Clements ME, Chaber CJ, Ledbetter SR, Zuk A. Increased cellular senescence and vascular rarefaction exacerbate the progression of kidney fibrosis in aged mice following transient ischemic injury. *PLoS ONE* 2013; 8:e70464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070464>
61. Chuang PY, Cai W, Li X et al. Reduction in podocyte SIRT1 accelerates kidney injury in aging mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313:F621–628. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00255.2017>
62. Li J, Qu X, Ricardo SD, Bertram JF, Nikolic-Paterson DJ. Resveratrol inhibits renal fibrosis in the obstructed kidney: potential role in deacetylation of Smad3. *Am J Pathol* 2010; 177:1065–1071. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090923>
63. Huang KP, Chen C, Hao J et al. AGEs-RAGE system down-regulates Sirt1 through the ubiquitin-proteasome pathway to promote FN and TGF-beta1 expression in male rat glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 2015; 156:268–279. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1381>
64. Beher D, Wu J, Cumine S et al. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des* 2009; 74:619–624. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00901.x>
65. Pacholec M, Bleasdale JE, Chruncyk B et al. SIRT1720, SIRT2183, SIRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem* 2010; 285:8340–8351. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088682>

66. Rogacka D, Audzeyenka I, Rychlowski M et al. Metformin overcomes high glucose-induced insulin resistance of podocytes by pleiotropic effects on SIRT1 and AMPK. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1864:115–125. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.10.014>

67. Sanchez R, Meslamani J, Zhou MM. The bromodomain: from epigenome reader to druggable target. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839:676–685. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.03.011>

68. Huang B, Yang XD, Zhou MM et al. Brd4 coactivates transcriptional activation of NF- κ B via specific binding to acetylated RelA. *Mol Cell Biol* 2009;29:1375–1387. <https://doi.org/10.1128/MCB.01365-08>

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

Сведения об авторах:

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

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

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

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

Проф. Юсупов Фуркат Абдулахатович, д-р мед. наук
714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета Ошского государственного университета. Член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана. Тел.: (+996) 557202071, E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

About the authors:

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

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

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

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

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

Поступила в редакцию: 09.08.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 09.08.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2021
УДК 577.152.313-008.64-02 : 575.224.23

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова*

КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП, ДИАГНОСТИКА, СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ГИПОФОСФАТАЗИИ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА *ALPL* У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ И ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Гипофосфатазия (ГФФ) / Hypophosphatasia (HPP) ORPHA 436 – редкая болезнь с аутосомно-рецессивным / аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленного мутациями в гене *ALPL*, картированном на хромоsome 1p36.12, кодирующими неспецифический тканевый изофермент щелочной фосфатазы – тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ТнЩФ/TNSALP). В настоящее время известны более 400 мутаций в гене *ALPL*. ГФФ характеризуется вариабельностью проявлений от легкого течения с незначительным поражением костей и зубов до тяжелых форм с поражением нервной системы, легких, почек. В разных странах данные о распространенности ГФФ различаются, средняя распространенность тяжелых форм ~3,3 случая на 1 млн новорожденных. В Европе распространенность тяжелых форм составляет 1:300 000, а умеренно тяжелых – 1:63 701. Предполагается, что распространенность легких форм ГФФ намного выше. Ожидаемая распространенность тяжелых форм в Российской Федерации – 1:100 000. ГФФ диагностируют у пациентов любого возраста (с манифестацией внутриутробно, в детском или во взрослом возрасте). ГФФ – орфанный болезнь, протекающая у пациентов с поражением многих органов и систем: костной (остеопороз, рахитические деформации, переломы, задержка роста), легких (гипоплазия легких, дыхательная недостаточность), центральной нервной системы (витамин В-зависимые судороги), почек (кальциурия, нефрокальциноз, хроническая болезнь почек). При отсутствии своевременной ферментозаместительной терапии тяжелых форм ГФФ, характеризующихся прогрессирующим течением, прогноз для жизни неблагоприятный. Единственным эффективным методом лечения пациентов является ферментозаместительная терапия в сочетании с симптоматической. В статье представлены особенности фенотипа и генотипа, клинических форм ГФФ (перинатальная тяжелая, летальная, перинатальная доброкачественная, младенческая, детская, взрослая и одонтогипофосфатазия), методы ранней диагностики, стратегия патогенетической ферментозаместительной терапии тяжелых и среднетяжелых форм у педиатрических и взрослых пациентов. При отсутствии своевременной диагностики, патогенетического лечения ГФФ существует высокий риск прогрессирования с инвалидизацией и летальным исходом.

Ключевые слова: гипофосфатазия, диагностика, рахит, остеопороз, нефрокальциноз, судороги, лечение, дети, взрослые

Zh.G. Leviashvili, N.D. Savenkova*

CLINICAL PHENOTYPE, DIAGNOSTICS, STRATEGY OF HYPOPHOSPHATASIA THERAPY DUE TO *ALPL* GENE MUTATIONS IN PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS

Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Hypophosphatasia (HPP) ORPHA 436 is a rare disease with an autosomal recessive/autosomal dominant mode of inheritance due to mutations in the *ALPL* gene mapped on chromosome 1p36.12, encoding a nonspecific tissue isoenzyme alkaline phosphatase (TNSALP). Currently, there are more than 400 known mutations in the *ALPL* gene. HPP is characterized by variability of manifestations from a mild course with minor damage to bones and teeth to severe forms with damage to the nervous system, lungs, and kidneys. In different countries, data on the prevalence of HPP differ, the average prevalence of severe forms is ~ 3.3 cases per 1 million newborns. In Europe, the prevalence of severe forms is 1: 300000 and moderately severe 1: 63701. The prevalence of mild HPP is thought to be much higher. The expected prevalence of severe forms in the Russian Federation is 1: 100000. HPP is diagnosed in patients of any age (with manifestation in utero, in childhood, or in adulthood).

Контактная информация:

*Левиашвили Ж.Г. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-66; E-mail Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Corresponding author:

*Leviashvili Zh.G. 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812) 4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

HPP is an orphan disease, occurring in patients with damage to many organs and systems: bone (osteoporosis, rickets, fractures, growth retardation), lungs (hypoplasia of the lungs, respiratory failure), central nervous system (vitamin B-dependent convulsions), kidney (calciuria, nephrocalcinosis, chronic kidney disease). In the absence of timely enzyme replacement therapy for severe forms of HPP, characterized by a progressive course, the prognosis for life is unfavorable. The only effective treatment for patients is enzyme replacement therapy in combination with symptomatic therapy. The article presents the features of the phenotype and genotype, clinical forms of HPP (perinatal severe, lethal, perinatal benign, infant, pediatric, adult, and odontohypophosphatasia), methods of early diagnosis, the strategy of pathogenetic enzyme replacement therapy of severe and moderate forms in pediatric and adult patients. In the absence of a timely diagnosis, pathogenetic treatment of GFF, there is a high risk of progression with disability and death.

Keywords: hypophosphatasia, diagnosis, rickets, osteoporosis, nephrocalcinosis, convulsions, treatment, children, adults

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинический фенотип, диагностика, стратегия терапии гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL* у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2021;25(6):16-26. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Clinical phenotype, diagnostics, strategy of hypophosphatasia therapy due to *ALPL* gene mutations in pediatric and adult patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):16-26. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

Гипофосфатазия (ГФФ) / Hypophosphatasia (HPP) ORPHA 436 является орфанным заболеванием с аутосомно-рецессивным / аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлена мутациями в гене *ALPL*, кодирующем тканеспецифическую щелочную фосфатазу (ТнЩФ / TNSALP). Мутации в гене *ALPL* приводят к снижению активности щелочной фосфатазы в сыворотке и увеличению внеклеточного накопления субстратов ТнЩФ: неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата (циркулирующая форма витамина B₆) или фосфоэтаноламина [1–4]. Впервые гипофосфатазия, как новая аномалия развития, описана Дж.К. Ратбуном / J.C. Rathbun в 1948 г. [3].

Клинические симптомы имеют возрастные особенности. ГФФ классифицируют на 6 клинических форм [перинатальная тяжелая (летальная), перинатальная доброкачественная, младенческая, детская, взрослая и одонтогипофосфатазия] [5–7].

В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) представлена информация о мутациях гена *ALPL*, фенотипических особенностях ГФФ, в портале редких заболеваний и орфанных препаратов – гипофосфатазия ORPHA представлена следующими формами (табл. 1) [1, 2].

Данные о распространенности ГФФ имеют отличия, средняя распространенность тяжелых форм составляет 3 случая на 1 млн новорожденных [6]. Предполагается, что распространенность легких форм ГФФ намного выше [6]. В Европе частота тяжелых форм составляет 1:300 000, а средне-тяжелых – 1:6370 [6]. В Японии распространенность ГФФ оценивается 1/150 000 – 400 000, тяжелых форм – 1 на 150 000 человек [6, 8]. В Канаде и Европе перинатальные формы ГФФ

встречаются 1 на 100 000 и 300 000 рождений соответственно [6]. Ожидаемая распространенность тяжелых форм в Российской Федерации – 1:100 000 [7]. В России наблюдаются 83 пациента детского возраста с подтвержденным диагнозом ГФФ, из них 25 пациентам показана ферментозаместительная терапия, 15 пациентов получают лечение (у 1 – перинатальная форма, 4 пациента – с инфантильной формой, у 10 пациентов – детская). Решение по каждому пациенту принимается индивидуально врачебной комиссией и/или консилиумом врачей [7].

Патофизиология гипофосфатазии

Щелочная фосфатаза у человека представлена семейством из 4 изоферментов, кодируемых генами *ALPI*, *ALPP*, *ALPPL2* трех специфических тканевых изоферментов (*ALPI* интестинальная, *ALPP* плацентарная и *ALPPL2* половых клеток) и геном одного изофермента *ALPL*, который экспрессируется во всех тканях, но представлен, преимущественно, в костной ткани, печени и почках (*ALPL* ТнЩФ – кости, печень, почки) [9]. Тканеспецифическая щелочная фосфатаза участвует в гидролизе субстратов – неорганического пирофосфата

Таблица 1 / Table 1

Формы гипофосфатазии по каталогу Online Mendelian Inheritance in Man OMIM и портал редких заболеваний и орфанных препаратов – ORPHA [1, 2]

Hypophosphatasia forms in the Online Mendelian Inheritance in Man OMIM catalog and portal of rare diseases and orphan drugs – ORPHA [1, 2]

ORPHA	OMIM	Формы ГФФ
247638	171760	Перинатальная доброкачественная гипофосфатазия
247623	171750	Перинатальная летальная гипофосфатазия
247651	241500	Инфантильная гипофосфатазия
247667	241510	Гипофосфатазия с детским началом
247676	146300	Гипофосфатазия взрослых
247685	146300	Odontohypophosphatasia

(НПФ), пиридоксаль-5-фосфата (ПЛФ), фосфотанолamina (ФЭА) и других, которые отвечают за образование кристаллов гидроксиапатита, минерализацию скелета, образование нейротрансмиттеров [8–10].

Пирофосфат является ингибитором образования и роста кристаллов гидроксиапатита и, следовательно, действует как мощный ингибитор кальцификации [5, 9–11], поддерживает отложение пирофосфата и кальция вне остеобластов в кристаллизованной форме, вызывает воспалительные процессы (артрит или хроническое абактериальное воспаление) [10, 11].

Пиридоксаль-5'-фосфат является кофактором многих биохимических процессов – синтез нейромедиаторов, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина или дофамина и должен быть дефосфорилирован до пиридоксаля, чтобы иметь возможность проходить через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны. Этот процесс катализируется ТнЩФ [11–13].

Наиболее активно ТнЩФ экспрессируется в печени, костях и почках, что приводит к системным проявлениям ГФФ: нарушению минерализации костей, деформации скелета, укорочению конечностей; деформации грудной клетки, гипоплазии легких, дыхательным нарушениям; дефициту витамина В₆ в ЦНС (витамин В₆-зависимые судороги); отложению солей кальция в паренхиме почек, суставах (нефрокальциноз, артриты); нарушению цементирования зубов (раннее выпадение) [5, 11–13].

ТнЩФ экспрессируется на поверхности клеток как гомодимер, при снижении активности всего гомодимера некоторые гетерозиготные мутации могут приводить к ГФФ. Наличие мутации даже в одном аллеле может провоцировать развитие заболевания. Носители одинаковой мутации в семье могут демонстрировать различные степени проявления заболевания. В некоторых случаях ГФФ не удается обнаружить мутаций в гене *ALPL*, поэтому для постановки диагноза ведущими критериями являются наличие клинических признаков заболевания и снижение активности ТнЩФ (ниже нижней границы нормы для данного возраста и пола) [14–17]. Мутации в гене *ALPL*, локализуемся на коротком плече хромосомы 1p36.12, приводят дефициту ТнЩФ [14–17].

Особенности изменений костной ткани при гипофосфатазии

Как известно, основная функция ТнЩФ заключается в формировании костной ткани, регулировании баланса ингибитора минерализации

неорганического пирофосфата. ТнЩФ катализирует отщепление фосфата от ряда субстратов, наиболее важными из которых являются неорганический пирофосфат и пиридоксаль-5-фосфат. При отщеплении фосфатной группы от неорганического пирофосфата при участии ТнЩФ высвобождающийся фосфат связывается с кальцием с формированием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения массы костной ткани. В норме щелочная фосфатаза расщепляет неорганический пирофосфат до неорганического фосфата, который при соединении с Ca²⁺ формирует кристаллы гидроксиапатита [6, 10].

При ГФФ нарушается синтез гидроксиапатита и происходит накопление неорганического пирофосфата – сильного ингибитора процесса минерализации [10, 20].

При ГФФ неорганический пирофосфат не расщепляется, поэтому его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, а кристаллы гидроксиапатита не образуются, что приводит к неправильному формированию костной ткани и скелетным деформациям. Нарушение формирования костей грудной клетки приводит к интранатальной гипоплазии легких, что может приводить к дыхательной недостаточности, развитие которой определяет неблагоприятный прогноз у новорожденных и детей грудного возраста [6, 10].

Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, который может откладываться в суставах, клинически проявляться кристаллическим артритом и псевдоподагрой [10].

Особенности изменений нервной системы при гипофосфатазии

ТнЩФ регулирует поступления витамина В₆ в ткани головного мозга, отщепляя фосфат от пиридоксаль-5-фосфата. ТнЩФ гидролизует пиридоксаль-5'-фосфат (основная циркулирующая форма витамина В₆) с высвобождением пиридоксаля и неорганического фосфата в системный кровоток. Несоединенный с неорганическим фосфатом пиридоксаль проникает через клеточные мембраны в центральную нервную систему (через гематоэнцефалический барьер в головной мозг), где происходит повторное присоединение фосфата к пиридоксалу с образованием пиридоксаль-5-фосфата. После поступления в головной мозг внутри клетки пиридоксаль вновь восстанавливается до пиридоксаль-5'-фосфата. Пиридоксаль-5-фосфат является кофактором многих нейро-

трансммиттеров, например, серотонина, допамина, гамма-аминомасляной кислоты и др. Синтез нейротрансммиттеров происходит по мере необходимости [10]. При ГФФ дефектная ТнШФ не может расщепить пиридоксаль-5'-фосфат, вследствие чего повышается уровень пиридоксаль-5-фосфата снаружи клетки. Соединенный с неорганическим фосфатом пиридоксаль не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, возникает дефицит пиридоксаль-5'-фосфата в головном мозге. Таким образом, без пиридоксаль-5'-фосфата клетка мозга не может выработать достаточное количество нейротрансммиттера (гамма-аминомасляной кислоты) для нормального функционирования. В конечном итоге у детей с ГФФ дефицит гамма-аминомасляной кислоты приводит к развитию судорог, которые купируются введением витамина В₆ [10, 18]. Наличие судорог у пациентов с гипофосфатазией является прогностическим признаком более тяжелого течения и высокой вероятности летального исхода [18].

Особенности патологии почек при гипофосфатазии

Накапливающийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пи-

рофосфата кальция и отложением в ткани почек, с формированием двустороннего нефрокальциноза (медуллярный или кортикомедуллярный). У пациентов ГФФ клинически проявляется кальциурией, гиперкальциемией и гиперфосфатемией [19]. Нефрокальциноз чаще отмечается у пациентов с ГФФ в инфантильной, детской и взрослой формах.

При тяжелых перинатальной или инфантильной формах частота нефрокальциноза составляет 30–52 % [19].

Клиническая классификация гипофосфатазии

По времени манифестации ГФФ выделяют клинические формы: перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении); младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста); детскую (6 мес – 18 лет); взрослую (старше 18 лет), одонтогипофосфатазию [1, 2, 4–7, 12–15, 19–22]. Клинические формы ГФФ, возраст манифестации, клинические проявления и прогноз представлены в табл. 2, составлена по данным литературы [1, 2, 4, 6, 12–15, 19–22].

Прогноз клинических форм различен. Пациенты с перинатальной летальной формой имеют неблагоприятный прогноз для жизни. У половины пациентов с инфантильной формой без лечения плохой прогноз для жизни. Прогноз для жизни

Таблица 2 / Table 2

Формы ГФФ, возраст к началу заболевания, клинические проявления и прогноз Forms of HPP, age at onset of the disease, clinical manifestations and prognosis

Формы ГФФ	ORPHA	Начало заболевания	Клинические проявления и прогноз
Перинатальная, тяжелая/ летальная	247638	Внутриутробно-неонатальный	Тяжелая костная гипоминерализация, мембраноподобный /мембрановидный череп, респираторные нарушения, витамин В ₆ -зависимые судороги, ранняя смерть без терапии
Пренатальная доброкачественная	247623	Внутриутробно-неонатальный	Деформация длинных костей, прогноз для жизни благоприятный
Инфантильная гипофосфатазия	247651	До 6 мес возраста	Задержка психомоторного развития, рахитоподобные изменения костей, преждевременный краниосиноз, гиперкальциемия/гиперкальциурия, нефрокальциноз, около 50 % умирают от респираторных осложнений без лечения
ГФФ с манифестацией в детском возрасте	247667	От 6 мес – до 18 лет	Преждевременная потеря молочных зубов, рахитоподобные изменения костей, нарушение походки, прогноз для жизни благоприятный
ГФФ взрослых	247676	От 18 лет	Перелом/псевдопереломы, остеомалация, низкая костная плотность, низкая мышечная сила, миалгия, артралгия, головная боль, стоматологические симптомы, псевдоподагра, прогноз для жизни благоприятный
Одонто гипофосфатазия Odonto hypophosphatasia	247685		Преждевременная потеря молочных зубов, парадонтоз, только стоматологические симптомы

при других формах более благоприятен, однако осложнения, которые могут повлиять на физические функции и качество жизни, наблюдаются при всех формах заболевания [23–26].

По данным М.Р. Whyte (2016), 1-летняя выживаемость составила 42%, а 5-летняя выживаемость – 27% для 48 пациентов с перинатальной тяжелой (летальной) или младенческой формами ГФФ без лечения [13].

Клинические симптомы ГФФ с поражением костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной, почечной систем представлены в табл. 3, составлено по данным литературы [12–15, 19–22, 24].

Перинатальная форма (летальная) ГФФ протекает с выраженной мышечной гипотонией, остеомалацией с деформациями и укорочением костей, мембранозным черепом, нарушением минерализации всего скелета, переломами (внутриутробные), дыхательной недостаточностью новорожденных (респираторный дистресс-синдром), витамин В₆-зависимыми судорогами,

Таблица 3 / Table 3

Клинические симптомы ГФФ с поражением костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной, почечной систем [12–15, 19–22, 24]
Clinical symptoms of GFF with damage to the osteo-articular, muscular, respiratory, nervous, renal systems [12–15, 19–22, 24]

Системы	Клинические симптомы
Костная	Рахитоподобные изменения скелета, деформации костей скелета, остеомалация, остеопения/остеопороз, боли в костях, «языки пламени» в метафизах, частые, незарастающие переломы
Мышц и суставов	Гипотония / мышечная слабость, хондрокальциноз / псевдоподагра, боли в мышцах и суставах, нарушение походки
Дыхательная	Гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, потребность в дыхательной поддержке, включая ИВЛ
Нервная	Витамин В ₆ -зависимые судороги, краниосиноз, повышение внутричерепного давления
Почечная мочевыделительная	Гиперкальциурия, нефрокальциноз, прогрессирующее повреждение почек
Зубочелюстные нарушения	Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов, нарушение формирования зубов, заболевания пародонта, гипоплазия эмали, гингивит
Задержка психомоторного развития	Низкий рост и масса тела, задержка формирования ключевых навыков

поражением зрительного нерва, гиперкальциемией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, задержкой роста и развития [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Пренатальная «доброкачественная» регрессивная форма ГФФ проявляется изменениями скелета с деформацией костей, выявленными во время беременности, с положительной динамикой к концу беременности и / или во время первого года. Может отмечаться деформация длинных костей, прогноз для жизни относительно благоприятный [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Инфантильная форма ГФФ отличается тяжелым течением, задержкой развития, мышечной гипотонией, деформациями костей (genu valgum, патология грудной клетки, кифосколиоз, краниосиноз, приводящий к повышению внутричерепного давления, требующий нейрохирургического вмешательства – ремоделирование черепа). Рекомендуют у детей ГФФ и краниосиноз, неврологическими проявлениями проведение электроэнцефалографии, нейросонографии и/или компьютерной томографии, и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга [1, 2, 12–15, 19–22, 24]. У детей инфантильная форма ГФФ характеризуется гипоплазией легких с дыхательной недостаточностью и кислородной поддержкой, бронхолегочными инфекциями, витамин В₆-зависимыми судорогами, гиперкальциемией/ гиперкальциурией, нефрокальцинозом [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Детская форма ГФФ имеет относительно благоприятное течение с преждевременной потерей молочных зубов и постоянных зубов и интактными корнями, гипотрофией и / или дефицитом роста, снижение минеральной плотности костей, гипотонией мышц, рахитоподобными деформациями скелета, преимущественно нижних конечностей, «утиной» походкой, краниосиноз, при рентгенографическом исследовании – нетравматические метафизо-диафизарные переломы с задержкой сращения, аномалии метафизов и / или мультифокальные воспалительные поражения (которые могут имитировать мультифокальный остеомиелит), гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз отмечают реже, чем при инфантильной форме [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Взрослая форма ГФФ имеет клинические особенности, проявляется двумя диагностически значимыми симптомами: переломами костей из-за остеомалации и микрокристаллической патологией суставов (хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии). Выявляют поражение нижних конечностей: укорочение, искривление длинных

трубчатых костей, нарушение походки. Переломы плюсневых костей повторяются с отсроченным сращением и псевдоартрозом, переломом диафиза бедренной кости. Многократные, плохо заживающие переломы костей требуют хирургического вмешательства. К другим осложнениям со стороны опорно-двигательного аппарата относятся боль, приводящая к нарушению трудоспособности, диффузные околосуставные обызвествления и слабость проксимальных мышц, укорочение и искривление длинных трубчатых костей, нарушение походки, низкорослость. У взрослых пациентов также появляются нарушения эмали и дентина, расшатывание зубов и преждевременная потеря постоянных зубов [1, 2, 7, 12–15, 19–22, 24].

Одонтогипофосфатазия (только зубная форма без костных нарушений) проявляется преждевременной потерей молочных и постоянных зубов с интактными, неповрежденными корнями, нарушением эмали, дентина (изменение цвета), дефектами пародонта (гингивит, подвижность зубов), нарушением формирования зубов, патологическим прикусом [1, 2, 12–15, 19–22, 24].

Диагностика ГФФ у педиатрических и взрослых пациентов:

1. Гипофосфатазия должна быть заподозрена у пациента со сниженной активностью щелочной фосфатазы, особенно в сочетании со скелетными, мышечными, неврологическими, почечными или стоматологическими проявлениями.

2. Необходимо обращать внимание на нижнюю границу нормы щелочной фосфатазы. При уровне активности щелочной фосфатазы ниже 100 ЕД/л имеется высокая вероятность ГФФ. Основным критерий в диагностике ГФФ – низкая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (ниже нижней границы нормы, оцененной с учетом возраста и пола пациентов, измеренная трижды) (табл. 4) [27, 28].

Таблица 4 / Table 4

Нормальные значения щелочной фосфатазы в зависимости от возраста и пола [41]

Normal alkaline phosphatase levels depending on age and gender [41]

Нижняя граница нормы щелочной фосфатазы (ЕД/л)		
Возраст	Мальчики	Девочки
До 1 мес	60	60
1–11 мес	70	70
1 год – 3 года	125	125
4 года – 11 лет	150	150
12–13 лет	160	110
14–15 лет	130	55
16–19 лет	60	40

3. Выделение клинических симптомов поражения костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной и почечной систем, стоматологических нарушений.

4. Результаты биохимических тестов: специфические исследования (определяются в специализированных лабораториях):

- повышение уровня пиридоксаль-5-фосфат в сыворотке крови;
- повышение уровня неорганического пирофосфата в сыворотке крови;
- повышение уровня фосфоэтаноламина в сыворотке крови;
- повышение экскреции фосфоэтаноламина с мочой;
- повышение экскреции кальция с мочой;
- повышение кальция в сыворотке крови;
- снижение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови снижен или нормальный;
- $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови без отклонений от нормы.

5. Результаты визуализирующих методов исследования – рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии; денситометрии, ультразвукового исследования.

6. Результаты молекулярно-генетического исследования, подтверждающие мутации в гене *ALPL* (у 5–8% пациентов с ГФФ мутации не обнаруживаются) [1–6, 12–15].

В настоящее время известны более 400 мутаций в гене *ALPL* [14–17].

У пациентов с ГФФ в зависимости от возраста и степени тяжести результаты исследования костей представлены нарушением минерализации, рахитоподобными изменениями скелета, деформацией костей, остеомалицией, остеопенией/остеопорозом, переломами, псевдотрещинами/псевдопереломами, метафизарными «языками пламени» [1–6, 12–15, 27, 28].

У новорожденных и грудных детей при исследовании выявляют краниосиностоз с неврологическими осложнениями (повышение внутричерепного давления и/или поражение зрительного нерва) [12, 19, 29–31]; мембранозный череп [12, 33]; рахитическую грудную клетку, маленький реберный каркас с тонкими укороченными ребрами [19, 34], вследствие уменьшения объема грудной клетки гипоплазию легких [19, 35, 36, 37]; деформацию скелета с искривлением, укорочением и утончением длинных костей, вдавливание метафизов и остеохондральные шпоры [19, 32–35, 38],

остеопороз костей и переломы вследствие тяжелой гипоминерализации [19, 49]. Нефрокальциноз приводит к нарушению почечных функций, прогрессированию в терминальную почечную недостаточность [19, 40].

Ранняя диагностика НРР с помощью УЗИ плода позволяет выявить характерные для ГФФ признаки гипофосфатазии: участки пониженной плотности в районе метафизов (Y-образная форма проксимальных метафизов, шпора), мембранозный череп, начать лечение ребенку сразу после рождения, предотвратить осложнения и летальный исход [19, 34, 35, 39, 40]. Прогностически неблагоприятным, с летальным исходом, считают витамин В-зависимые судороги у грудных детей [19, 28, 29, 35]. У детей раннего возраста с ГФФ летальный исход чаще обусловлен дыхательной недостаточностью [19, 28, 35].

Дифференциальная диагностика ГФФ проводится с заболеваниями, сопровождающимися низким уровнем активности щелочной фосфатазы: несовершенный остеогенез, терапия бисфосфонатами, интоксикация витамином D, дефицит цинка и / или магния, голодание, гипотиреоз, тяжелая анемия, длительный прием стероидов, дефицит витамина С, тяжелая анемия, болезнь Педжета, гипофосфатемический рахит, синдром умственной отсталости / судорог / гипофосфатазии / офтальмологических и скелетных аномалий ORPHA 369837 [2 – 7, 39, 42, 43].

Современная стратегия терапии ГФФ

Лечение ГФФ ранее было симптоматическим: диета с ограничением потребления кальция, использованием молока с низким содержанием кальция, без ограничения в жидкости, в/в инфузии жидкости и петлевых диуретиков, введением кальцитонина в качестве временного симптоматического лечения [44–51]. Рекомендуются наблюдение и лечение пациентов с ГФФ стоматологом [44–51].

Пациентам противопоказаны бисфосфонаты (они увеличивают частоту атипичных переломов бедренной кости при ГФФ, не улучшают костные симптомы). Препараты витамина D должны назначаться при подтверждении дефицита витамина D, с мониторингом $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови и соотношения кальций/креатинин в моче, по причине риска развития гиперкальциурии и гиперкальциемии [44–51].

Терапия пациентов с ГФФ – ферментозаместительная препаратом «Асфотазой альфа» / Asfotase alfa, человеческий рекомбинантный тканеспецифический химерный Fc-дека-

аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы. Асфотаза альфа снижает уровень накопления субстратов и восстанавливает минерализацию костей, должна быть пожизненной. Асфотаза альфа представляет собой рекомбинантный белок ТнЩФ человека с тропностью к костной ткани, предназначенный для замещения ферментативной активности при ее дефиците [44–51]. Асфотаза альфа включает каталитический домен щелочной фосфатазы, участок иммуноглобулина G человека и минералосвязывающий мотив дека-аспартат, направляющий фермент в костную ткань [44–51].

«Асфотаза альфа» – единственный патогенетический препарат для лечения ГФФ, одобрен для применения в 38 странах, в России – с 19.07.2019 г. Присвоен статус орфанного препарата в России – 20.07.2016 г.

При назначении препарата возраст пациента не учитывается – дозы одинаковы как для детей, так и для взрослых. Препарат доступен в одноразовых флаконах в следующих дозировках: 40 мг в 1 мл, 100 мг/в 1 мл вводится 6 раз в неделю 1 мг/кг или 2 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат можно вводить в плечо, бедро или живот; объем вводимого за 1 инъекцию лекарственного препарата не должен превышать 1 мл. Для предотвращения нежелательных явлений важно чередовать места введения и соблюдать технику подкожных инъекций. Температурный режим хранения препарата – $+2...+8\text{ }^{\circ}\text{C}$. В результате лечения у пациентов достигается положительная динамика: уровни биохимических субстратов улучшаются (неорганического пирофосфата и пиридоксаль-5'-фосфата), структура костей, рост, мышечная сила, физическая функция, способность передвигаться [45, 46].

При ГФФ у детей и взрослых дефицит щелочной фосфатазы приводит к разрушению костной ткани, повреждению других органов и летальному исходу [19, 37]. Ферментозаместительная терапия улучшает прогноз и исход ГФФ у казалось бы обреченных пациентов. Анализ выживаемости пациентов, рассчитанный по методу Kaplan–Meier, при перинатальной и инфантильной форме ГФФ на лечении «Асфотазой альфа» показал, что лучшая выживаемость по сравнению с группой исторического контроля: 95 против 42 % в возрасте одного года, 84 против 27 % в возрасте 5 лет соответственно ($p < 0,0001$). По сравнению с группой исторического контроля, в которой выжил только 1 пациент из 20 (5%), нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в группе, получающих терапию и нуждающихся в искусственной вентиляции легких, выжили 76 % (16/21) [28].

Показания к заместительной ферментной терапии

1. Пациентам с установленным клинико-генетическим диагнозом тяжелых форм ГФФ.

2. Для клинических форм с относительно благоприятным прогнозом показаниями для заместительной ферментной терапии являются наличие низкого уровня активности щелочной фосфатазы, костных рахитических проявлений, мышечной слабости [44–51].

3. Перинатальная тяжелая (летальная), инфантильная формы требуют терапии в 100% случаев поскольку ожидается, что она значительно улучшит прогноз жизни. При УЗИ плода выявляют внутриутробные переломы; мембранозный череп; рахитические изменения скелета плода [44–51]. Для улучшения дыхательной функции необходимо время и в этот период может потребоваться интенсивная терапия, рекомендуются как можно раньше начать заместительную ферментную терапию. Для улучшения прогноза пациентов с ГФФ рекомендуют заместительную ферментную терапию «Асфотазой альфа» [44–51].

4. При детской форме ГФФ заместительная ферментная терапия показана при выявлении: мышечной слабости, рахитоподобных деформаций скелета, переломов трубчатых костей, остеопороза, участков гипоминерализации, остеосклероза, расширения, неравномерность, изъеденность зон роста; в метафизах «языки пламени», краниосиностоз (при рентгенологическом исследовании); болей в костях и мышцах, задержки роста, V_6 -зависимых судорог; гипоплазии легких, дыхательной недостаточности, частых пневмоний; гипер-

кальциурии, нефрокальциноза; преждевременной потери молочных или постоянных зубов (не менее 3–4 признаков) [44–51]. Ферментозаместительная терапия улучшает минерализацию скелета, моторику, функции опорно-двигательного аппарата, дыхательную функцию, выживаемость пациентов с ГФФ [28, 44–51].

Заместительная ферментная терапия является радикальным методом лечения гиперкальциемии при ГФФ [44–51].

Побочные эффекты ферментозаместительной терапии

Гиперчувствительность: наиболее частые нежелательные реакции – местные кожные реакции в месте инъекции (у 73% пациентов в клинических исследованиях), в целом легкие, самоограничивающиеся и нетяжелые реакции проходили в течение 1 нед.

Краниосиностоз: в клинических исследованиях «Асфотазы альфа» нежелательные явления краниосиностоза (связанного с повышенным внутричерепным давлением), включая ухудшение уже имеющегося краниосиностоза, был выявлен у пациентов с гипофосфатазией в возрасте менее < 5 лет [44–51].

Во время заместительной ферментной терапии для ГФФ необходимо контролировать эффективность и безопасность, выполнять биохимические тесты, рентгеновское сканирование костей, тесты дыхательной функции, оценку роста, болевого синдрома и двигательной функции, оценку качества жизни (QOL), стоматологические осмотры и оценку наличия эктопической кальцификации в соответствии с возрастом (табл. 5) [44–51].

Исход и прогноз гипофосфатазии

Перинатальная форма ГФФ у детей без своевременно оказанной помощи имеет высокий риск летального исхода.

При инфантильной и детской формах ГФФ прогноз для жизни определяется степенью поражения костей, наличием судорог и гипоплазии легких, необходимостью кислородной поддержки. Без проведения патогенетической терапии смертность среди больных с инфантильной формой гипофосфатазии составляет 50% в первые 9 мес жизни (обусловлена дыхательной недостаточностью). В отсутствии терапии при инфантильной и детской формах прогноз в отношении инвалидизации и качества жизни неблагоприятный.

При взрослой форме прогноз для жизни благоприятный, возможна тяжелая костная инвалидизация пациента (псевдоподагра, хондрокальциноз, артропатии и нарушение трудоспособности).

Таблица 5 / Table 5

Динамический контроль пациентов с ГФФ, получающих терапию

Dynamic monitoring of patients with HPP receiving therapy

Динамический контроль

1. Биохимических показателей (ЩФ, фосфор, кальций, вит D, паратгормон)
2. Антропометрических данных (длина, масса тела, ИМТ, окружность головы, грудной клетки)
3. Опорно-двигательного аппарата (скелета, объема движений в суставах, рентгенография длинных трубчатых костей, черепа, грудной клетки)
4. Функции и характера повреждения почек (СКФ, креатинин, признаки нефрокальциноза, повреждения почек УЗИ, рентгенография)
5. Дыхательной системы (дыхательная недостаточность, потребность в ИВЛ)
6. Нервной системы (моторное развитие, гипотония, краниосиностоз, повышение внутричерепного давления)
7. Зубочелюстной системы (развитие и смена зубов)
8. Качества жизни (боль, способность к передвижению, социальная адаптация)

При одонтогипофосфатазии прогноз для жизни благоприятный.

При гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальцинозе возможно прогрессирование в хроническую болезнь почек у пациентов с инфантильной, детской и взрослой формой.

При ранней диагностике ГФФ у пациентов поддается коррекции ферментной заместительной терапией препаратом «Асфотазы альфа» (по жизненным показаниям).

Прерывание ферментозаместительной терапии приводит к регрессу заболевания, прогрессированию нарушений двигательных функций и ухудшению состояния больного («утинная» походка, болезненность при ходьбе и беге, ухудшение минерализации костей, прогрессирование нефрокальциноза).

В отечественной литературе описаны клинические наблюдения пациентов с гипофосфатазией, характеризующиеся вариабельностью проявлений от легкого течения с незначительным поражением костей и зубов до тяжелых форм с поражением нервной, легочной, почечной систем, показана эффективность ферментозаместительной терапии у педиатрических и взрослых пациентов [7, 52–59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Орфанная болезнь ORPHA:436 с аутосомно-рецессивным / аутосомно-доминантным типом наследования, гипофосфатазия (ГФФ) обусловлена мутациями в гене *ALPL*, картированном на хромосоме 1p36.12, кодирующим неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы (ТНЩФ/ТНСАЛР). Гипофосфатазию классифицируют как: перинатальную (летальная/доброкачественная), инфантильную, детскую, взрослую, одонтогипофосфатазию.

Диагностика ГФФ основана на низкой активности щелочной фосфатазы, проявлениях клинического фенотипа поражения костно-суставной, мышечной, дыхательной, нервной и почечной систем и других, обнаружении мутаций гена *ALPL* при молекулярно-генетическом исследовании. ГФФ является жизнеугрожающим орфанным заболеванием с прогрессирующим течением и инвалидизацией пациентов, требующим ферментозаместительной терапии тяжелых и среднетяжелых форм препаратом «Асфотазой альфа». При непрерывной ферментозаместительной терапии препаратом «Асфотазой альфа» у пациентов ГФФ тяжелой и среднетяжелой форм отмечаются нор-

мализация нарушенных вследствие болезни жизненно важных функций, отсутствие прогрессирования заболевания, восстановления двигательной активности.

Современное ведение педиатрических и взрослых пациентов с ГФФ с новыми возможностями молекулярно-генетической диагностики и патогенетического лечения, обеспечивающего персонализированный подход к выбору лечебных воздействий с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, улучшает прогноз и исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Hypophosphatasie ©Orphanet 2020 Orphanet Urgences ORPHA http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Hypophosphatasie_FR_fr_EMG_ORPHA436.pdf 2/22
2. OMIM https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=HYPOPHOSPHATASIA
3. Rathbun JC. Hypophosphatasia; a new developmental anomaly. *Am J Dis Child* 1948;75(6):822–831
4. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75: 229–239. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.022
5. Simmons J. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. *Clin End News* 2013;1-8 Suppl. www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html
6. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism* 2018; 82:142–155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013
7. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Савостьянов КВ, Маргиева ТВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология* 2016;13(6):539–543. doi.org/10.15690/pf.v13i6.1665
8. Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A et al. Common mutations F310L and T1559del in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2005;164:277–282. doi: 10.1007/s00431-004-1612-9
9. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010 M;1192:190–200. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05387.x
10. Millan JL. Alkaline Phosphatases: Structure, substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes. *Purinergic Signal* 2006;2(2):335–341. doi.org/10.1007/s11302-005-5435-6
11. Whyte MP, Mahuren JD, Vrabel LA, Coburn SP. Markedly increased circulating pyridoxal-5'-phosphate levels in hypophosphatasia. Alkaline phosphatase acts in vitamin B6 metabolism. *J Clin Invest* 1985;76(2):752–756. doi: 10.1172/JCI112031
12. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:212. doi.org/10.1186/s13023-020-01500-x
13. Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12: 233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14
14. Whyte MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone*. 2017;102:15–25. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011
15. Whyte MP, Wenkert D, Zhang F. Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center. *Bone* 2016;93:125–138. doi:10.1016/j.bone.2016.08.019
16. Tilden DR, Sheehan JH, Newman JH et al. Phenotypic Profiling in Subjects Heterozygous for 1 of 2 Rare Variants in the Hypophosphatasia Gene (*ALPL*). *J Endocr Soc* 2020 Jun 28;4(8):bvaa084. doi: 10.1210/jendso/bvaa084

17. Mao X, Liu S, Lin Y, et al. Two novel mutations in the *ALPL* gene of unrelated Chinese children with Hypophosphatasia: case reports and literature review. *BMC Pediatr* 2019 25;19(1):456. doi: 10.1186/s12887-019-1800-4
18. Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* 2009;25(2):217–223. doi: 10.1007/s00381-008-0708-3
19. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10 Suppl 2:380–388
20. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:40. doi: 10.1186/1750-1172-2-40
21. Левиашвили ЖГ. Клинический фенотип и генотип редких наследственных синдромов. В: НД Савенкова, ред. Наследственные болезни почек у детей. Левша. СПб., СПб., 2020; 318–435
- Leviashvili ZhG. Clinical phenotype and genotype of rare hereditary syndromes. In: ND Savenkova, ed. Hereditary kidney disease in children. Levsha. SPb (Saint-Petersburg), 2020; 318–435 (In Russ.)
22. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Левша, СПб., 2015, с. 104
- Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Spravochnik po nasledstvennym sindromam s patologiej pochek u detej. Levsha, SPb, 2015, s 104
23. Hofmann C, Girschick H, Mornet E, Schneider D, Jakob F, Mentrup B. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* 2014;22: 1160–1164. doi: 10.1038/ejhg.2014.10
24. Whyte MP. Hypophosphatasia. In *Pediatric Bone: Biology & Diseases*, 3rd edn. FH Glorieux, H Jueppner, J Pettifor (eds). Elsevier (Academic Press), San Diego, 2012:775
25. Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. *Orphanet J Rare Dis* 2021 12;16(1):80. doi: 10.1186/s13023-021-01722-7
26. Huggins E, Ong R, Rockman-Greenberg C et al. Multi-generational case examples of hypophosphatasia: Challenges in genetic counseling and disease management. *Mol Genet Metab Rep* 2020 21;25:100661. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100661
27. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nomenclature. *Bone* 2018;110:96–106. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.022
28. Whyte MP, Leung E, Wilcox WR et al. Study 011-10 Investigators. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr* 2019;209:116–124.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049
29. Whyte MP, May JD, McAlister WH et al. Vitamin B6 deficiency with normal plasma levels of pyridoxal 5'-phosphate in perinatal hypophosphatasia. *Bone* 2021;150:116007. doi: 10.1016/j.bone.2021.116007
30. Wiebe S, Suchet I, Lemire EG. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T > C, p.M226T; c.1112C > T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. doi: 10.1016/j.bone.2007.01.020
31. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem* 2015;76:309–322. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9_14
32. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hyperphosphatemia with low FGF7 and normal FGF23 and sFRP4 levels in the circulation characterizes pediatric hypophosphatasia. *Bone* 2020; 134:115300. doi: 10.1016/j.bone.2020.115300
33. Zankl A, Mornet E, Wong S. Specific ultrasonographic features of perinatal lethal hypophosphatasia. *Am J Med Genet A* 2008 1;146A(9):1200–1204. doi: 10.1002/ajmg.a.32202
34. Beck C, Morbach H, Wirth C, Beer M, Girschick HJ. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. *Rheumatol Int* 2011;31(10):1315–1320. doi: 10.1007/s00296-010-1493-3
35. Wiebe S, Suchet I, Lemire EG. Radiographic and prenatal ultrasound features of perinatal lethal hypophosphatasia – differentiation from osteogenesis imperfecta type II. *South African Journal of Radiology* 2007;11, 2 a48. doi: https://doi.org/10.4102/sajr.v11i2.48
36. Silver MM, Vilos GA, Milne KJ. Pulmonary hypoplasia in neonatal hypophosphatasia. *Pediatr pathology* 1988;8(5):483–493. doi: 10.3109/15513818809022304
37. Balasubramaniam S, Bowling F, Carpenter K et al. Perinatal hypophosphatasia presenting as neonatal epileptic encephalopathy with abnormal neurotransmitter metabolism secondary to reduced co-factor pyridoxal-5'-phosphate availability. *J Inher Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S25–33. doi: 10.1007/s10545-009-9012-y
38. Whyte MP, Cheryl MD, R. Greenberg, MD et al. Enzyme-Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366:904–913. doi: 10.1056/NEJMoa1106173
39. Mohn A, De Leonibus C, de Giorgis T, Mornet E, Chiarelli F. Hypophosphatasia in a child with widened anterior fontanelle: lessons learned from late diagnosis and incorrect treatment. *Acta Paediatr* 2011;100(7):e43–46. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02228.x
40. Mornet E, Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007 Nov 20 [updated 2016 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021
41. Colantonio D.A, Kyriakopoulou L., Chan MK et al. Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. *Clinical Chemistry* 2012;58(5):854–868. doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741
42. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1493–505. doi: 10.1359/jbmr.090308
43. Högl W, Langman C, Gomes da Silva H et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:80. doi.org/10.1186/s12891-019-2420-8
44. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* 2017; 32(4):667–675. doi: 10.1002/jbmr.3075
45. Scott LJ. Asfoatase alfa: a review in paediatric-onset hypophosphatasia. *Adis Drug Evaluation*. *Drugs* 2016;76(2):255–262
46. STRENSIQ [package insert]. Boston, MA: Alexion Pharmaceuticals Inc. 2. Scott LJ. *Adis Drug Evaluation* 2016;76(2):255–262
47. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J et al. Efficacy and safety of Asfotase Alfa in infants and young children with Hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(7):2735–2747. doi.org/10.1210/je.2018-02335
48. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101: 334–342. doi: 10.1210/jc.2015-3462
49. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, Fujita KP, Bishop N, Salman NJ, Taylor J, Phillips D, McGinn M, McAlister WH. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):93–105. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3
50. Lin EL, Gottesman GS, McAlister WH et al. Healing of vitamin D deficiency rickets complicating hypophosphatasia suggests a role beyond circulating mineral sufficiency for vitamin D in musculoskeletal health. *Bone* 2020;136:115322. doi: 10.1016/j.bone.2020.115322
51. Akiyama T, Kubota T, Ozono K et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2018;125(1-2):174–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.006
52. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT et al. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. *Bone* 2013;54:21–27. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.024
53. Калининко НЮ, Голоунина ОО, Гребенникова ТА и др.

Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. *Остеопороз и остеопатии* 2019; 22(1):24–29. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>

Kalinenko NYu, Golounina OO, Grebennikova TA et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2019;22(1):24–29. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10136>

54. Бойков СА, Черняк ИЮ, Шатохина НС и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *Росс журн здоровья женщины и ребенка* 2020; 3 (2):141

Boykov SA, Chernyak IYu, Shatokhina NS et al. Hypophosphatasia in children. Tree faces of one disease. *Russian journal of woman and child health* 2020; 3(2):141. (in Russ.). doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141

55. Витебская АВ, Чернова ЕВ. Детская форма гипофосфатазии в реальной клинической практике. *Доктор.Ру* 2020; 19(10):57–60. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

Vitebskaya AV, Chernova EV. Pediatric hypophosphatasia in clinical practice. *Doctor.Ru* 2020; 19(10):57–60. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-57-60

56. Габруская ТВ, Панютина ЯВ, Ревнова МО и др. Инфантильная форма гипофосфатазии: клинический случай. *Вопр совр педиатр* 2019;18(6):452–457. doi:10.15690/vsp.v18i6.2065

Gabrusskaya TV, Panutina YaV, Revnova MO et al. Infantile hypophosphatasia: clinical case. *Current Pediatrics* 2019; 18(6):452–457. (in Russ.) doi: 10.15690/vsp.v18i6.2065

57. Родионова СС, Захарова ЕЮ, Буклемишев ЮВ и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. *Остеопороз и остеопатии* 2015;18(2): 25–28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>

Rodionova SS, Zakharova EYu, Buklemishev YuV et al. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015; 18(2): 25–28. (in Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015225-28>

58. Храмова ЕБ, Левитина ЕВ, Романенко ЕС и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. *Доктор.Ру* 2020;19(3):35–39. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

Khramova EB, Levitina EV, Romanenko ES et al. Hypophosphatasia: how to suspect the disease in paediatric patients? Clinical observation. *Doctor.Ru* 2020;19(3):35–39. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

59. Гуркина ЕЮ, Воинова ВЮ, Кузенкова ЛМ и др. Гипофосфатазия. Обзор клинических случаев, опубликованных в РФ. *РМЖ* 2021;2:42–48

Gurkina EYu, Voinova VYu, Kuzenkova LM et al. Hypophosphatasia. Review of clinical cases published in the Russian Federation. 2021;2:42–48. (in Russ.)

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

Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Prof. Leviashvili Zhanna Gavrilovna, Doctor of Medical Sciences 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Prof. Nadezhda Dmitrievna Savenkova, Doctor of Medical Sciences 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 20.09.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 20.09.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© А.А. Чурко, М.С. Храброва, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев, 2021
УДК 616.61-02 : 612.017.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-27-38

А.А. Чурко^{1}, М.С. Храброва¹, А.В. Смирнов², А.Ш. Румянцев^{1,3}*

РОЛЬ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов с момента их открытия в конце XIX начале XX веков представляют интерес для исследователей в различных отраслях медицины. Помимо гематологии, где активно изучается роль моноклональных СЛЦ (мСЛЦ), продуцируемых клоном В-клеточной линии, не стали исключением и другие специальности. Так, в современных неврологии и ревматологии активно исследуются поликлональные СЛЦ (пСЛЦ), вырабатываемые В-лимфоцитами при их избыточной иммунной/аутоиммунной стимуляции. В патогенезе заболеваний почек могут участвовать как мСЛЦ, так и пСЛЦ. Значение мСЛЦ для нефрологии связано, во-первых, с различными вариантами поражения почек при моноклональных гаммапатиях – цилиндровой нефропатией, AL-амилоидозом и проч., а во-вторых, с инициацией эпителиально-мезенхимального перехода и прогрессированием склеротических изменений ренального тубулоинтерстиция. В отношении пСЛЦ их повышенный уровень при патологии почек различного генеза ассоциирован с неблагоприятным прогнозом не только в отношении прогрессирования хронической болезни почек, но и жизни. Это позволяет обоснованно предполагать участие пСЛЦ в инициации профибротических процессов в почке. На настоящий момент считается, что механизм эпителиально-мезенхимального перехода, лежащий в основе формирования фиброза почечной паренхимы, может быть опосредован не только мСЛЦ, но и пСЛЦ, что продемонстрировано в ограниченном числе исследований при некоторых гломерулопатиях. В обзоре изложены современные представления о СЛЦ, а также роли мСЛЦ и пСЛЦ при патологии почек.

Ключевые слова: моноклональные свободные легкие цепи, поликлональные свободные легкие цепи, моноклональная гаммапатия ренального значения, хроническая болезнь почек, тубулоинтерстициальный фиброз, первичные гломерулопатии, эпителиально-мезенхимальный переход

A.A. Churko^{1}, M.S. Khrabrova¹, A.V. Smirnov², A.Sh. Rumyantsev^{1,3}*

IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS IN DEVELOPING AND PROGRESSION OF KIDNEY DISEASES

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ²Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ³Department of faculty therapy, Saint-Petersburg state University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Free light chains (FLC) of immunoglobulins have been of interest to researchers in various branches of medicine since their discovery in the late 19th and early 20th centuries. In addition to hematology, where the role of monoclonal FLC (mFLC) produced by the clone of the B-cell line is being actively studied, other specialties are no exception. Thus, in modern neurology and rheumatology, polyclonal FLC (pFLC), produced by B-lymphocytes during their excessive immune/autoimmune stimulation, are being actively studied. In the pathogenesis of kidney disease, both mFLC and pFLC can be involved. The importance of mFLC for nephrology is associated, firstly, with various variants of kidney damage in monoclonal gammopathies - cylinder nephropathy, AL-amyloidosis, etc., and secondly, with the initiation of the epithelial-mesenchymal transition and the progression of sclerotic changes in the renal tubulointerstitium. With regard to pFLC, their increased level in kidney pathology of various origins is associated with an unfavorable prognosis not only in relation to the progression of chronic kidney disease but also in life. This allows us to reasonably assume the participation of pSLC in the initiation of profibrotic processes in the kidney. Currently, it is believed that the mechanism of epithelial-mesenchymal transition, which underlies the formation of fibrosis of the renal parenchyma, can be mediated not only by mFLC, but also by pFLC, which has been demonstrated in a limited number of studies in some glomerulopathies. The review outlines the current understanding of FLC, as well as the role of mFLC and pFLC in renal pathology.

Keywords: monoclonal free light chains, polyclonal free light chains, monoclonal renal gammopathy, chronic kidney disease, tubulointerstitial fibrosis, primary glomerulopathies, epithelial-mesenchymal transition

Контактная информация:

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

Corresponding author:

*Churko A.A. 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: churko.anna@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0917-0375

Для цитирования: Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов в развитии и прогрессировании заболеваний почек. *Нефрология* 2021;25(6):27-38. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-27-38

For citation: Churko A.A., Khrabrova M.S., Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. Immunoglobulin free light chains in developing and progression of kidney diseases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):27-38. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-27-38

ВВЕДЕНИЕ

Строение и функции свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в формировании иммунного ответа в норме и при различных патологических состояниях всегда представляли большой интерес. История исследований, посвященных СЛЦ, началась химиком Генри Бенс-Джонсом в середине XIX века с исследований биохимических свойств мочи у больного с множественной миеломой [1] и продолжилась многочисленными работами в данном направлении [2–4]. Век спустя L. Komgold и R. Lippat описали два варианта белка Бенс-Джонса, названные каппа (κ) и лямбда (λ), а чуть позже Гарольд Портер и Геральд Эдельман изучили химическое строение как тяжелых, так и легких цепей иммуноглобулинов [5, 6]. В это же время начинается разработка методик для определения СЛЦ в сыворотке крови и других биологических жидкостях [7–9]. Тогда же появляются термины «моноклональные» и «поликлональные» СЛЦ (рис. 1).

Под моноклональными СЛЦ (мСЛЦ) подразумевают легкую цепь одного типа (или κ , или λ), которая продуцируется в избыточном количестве

клоном В-клеточной линии при плазмоклеточных дисक्रазиях, лимфоплазматоме и других онкогематологических состояниях. Помимо исследований мСЛЦ в онкогематологии, начинается активное изучение биологической функции и роли поликлональных СЛЦ (пСЛЦ). Под пСЛЦ понимают легкие цепи κ и λ , в некотором избытке продуцируемые различными популяциями В-лимфоцитов при состояниях, связанных с активацией гуморального звена иммунной системы. Так, активно изучается роль пСЛЦ при аутоиммунных патологиях – системной красной волчанке (СКВ), рассеянном склерозе (РС), ревматоидном артрите (РА), онкологических и инфекционных процессах [10–14]. До начала XXI века предложенные методы позволяли выявлять в исследуемой среде СЛЦ вместе с теми легкими цепями, которые связаны с тяжелыми цепями в единую молекулу иммуноглобулина, что являлось существенным ограничением этих методов. В 2001 году был разработан высокоспецифичный метод Freelite, основанный на иммунном взаимодействии высокоселективных антител с тем участком

легкой цепи, который доступен для связывания, только если молекула легкой цепи не соединена с тяжелой цепью, т.е. находится в свободном состоянии [15]. В дальнейшие годы были предложены другие лабораторные иммунологические подходы в определении СЛЦ в биологических жидкостях, например, N Latex FLC assay [16] и Sebia FLC assay [17] и другие [18]. В последние две декады возможность определения именно свободных молекул легких цепей иммуноглобулинов ознаменовала появление большого количества исследований в различных областях медицины. Изучение роли СЛЦ при патологических процессах коснулось не только онкогематологии, где на настоящий момент метод Freelite является единственным валидным для диагностики и контроля лечения моноклональных гаммапатий [19]. Также значение пСЛЦ исследуют при аутоиммунных, ал-

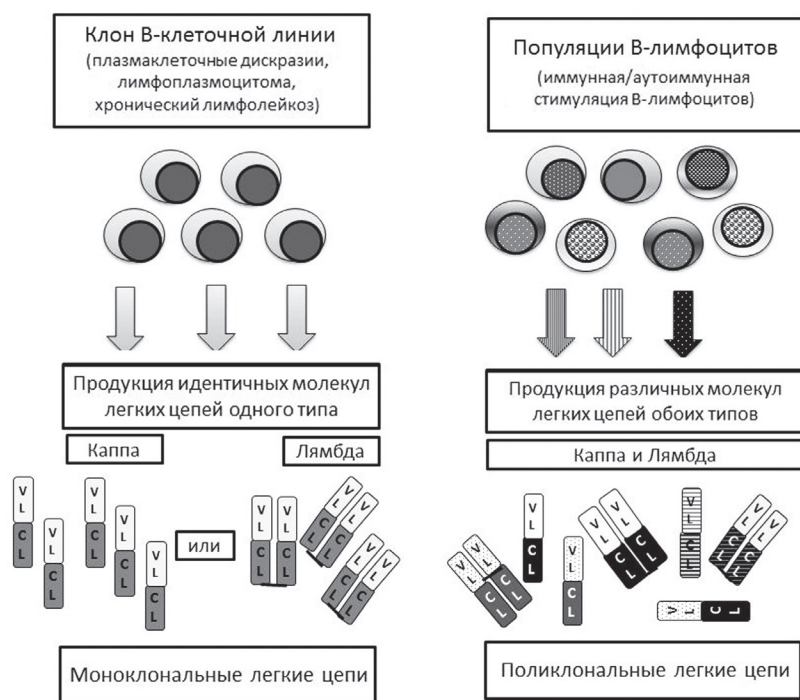


Рисунок 1. Схема образования моноклональных и поликлональных свободных легких цепей.

VL – вариабельный домен легкой цепи; CL – константный домен легкой цепи.

Figure 1. Scheme of the formation of monoclonal and polyclonal free light chains.

VL – variable domain of the light chain; CL – constant domain of the light chain.

аллергических, инфекционных, онкологических заболеваний [20–26]. Несмотря на то, что многие заболевания почек являются иммуноопосредованными и ассоциированы с активацией гуморального звена иммунного ответа, а значит, продукцией пСЛЦ В-лимфоцитами, исследования, направленные на определение роли пСЛЦ при различных нефропатиях, на текущий момент ограничены. В данном обзорном сообщении будут кратко суммированы текущие представления о функции СЛЦ в норме и их роли при различных патологиях, включая заболевания почек.

1. Строение поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в норме

СЛЦ иммуноглобулинов синтезируются В-лимфоцитами/плазматическими клетками в виде двух изотипов (κ и λ) и представляют собой белки с небольшой молекулярной массой 22 кДа (мономер κ) и 45 кДа (димер λ) [7, 8, 27]. СЛЦ являются структурными компонентами молекулы иммуноглобулинов, содержат в своем составе переменный и постоянный фрагменты и состоят из приблизительно 214–220 аминокислот. Переменный фрагмент СЛЦ включает область для связывания с антигенами, а содержание различных аминокислот (например, тирозина и триптофана) может увеличивать как эффективность связывания с антигенами, так и определять физико-химические свойства молекулы [28].

2. Метаболизм поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в норме

В физиологических условиях СЛЦ вырабатываются в некотором избытке по сравнению с тяжелыми цепями иммуноглобулинов [29, 30]. Суточная продукция СЛЦ составляет 500 мг/сут [31, 32]. Количество СЛЦ в организме определяется балансом между их продукцией В-клетками и выведением с помощью почечного клиренса. СЛЦ в норме свободно фильтруются через гломерулярную базальную мембрану (ГБМ) клубочка [33, 34], с помощью мегалин-кубилинового транспорта [35, 36] попадают внутрь клетки проксимального канальца, где происходит катаболизм подавляющего количества СЛЦ, и с мочой выделяются следовые количества этих молекул в количестве около 10–30 мг/сут [31, 37]. При снижении функциональной способности клеток проксимального канальца катаболизм СЛЦ происходит преимущественно в ретикулоэндотелиальной системе в значительно более медленном темпе [38], что приводит к повышению концентрации СЛЦ в сыворотке. В то же время концентрация СЛЦ повышается при увеличении синтеза на фоне активации В-клеток [39].

3. Функции поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в норме

Несколько избыточный синтез СЛЦ может объясняться их самостоятельной биологической ролью, изучение которой активно проводится с 1970-х годов, когда появились количественные методики определения уровня СЛЦ в различных биологических жидкостях [7–14]. Помимо структурной функции в составе молекулы иммуноглобулина и роли в иммунном ответе, СЛЦ обладают некоторыми самостоятельными свойствами как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях. Так, СЛЦ являются медиатором реакции гиперчувствительности при аллергическом воспалении [40, 41]. Например, пСЛЦ связываются с комплексом тучная клетка–антиген, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и развитию сенсibilизации [41–43]. Для пСЛЦ описана самостоятельная ферментативная, в том числе, протеолитическая активность. Так, пСЛЦ способны разрушать вазоактивный интестинальный пептид [44, 45], участвовать в антиангиогенезе [46]. Димерная молекула СЛЦ- λ может активировать альтернативный путь системы комплемента [47]. Описана способность пСЛЦ модулировать апоптоз нейтрофилов [48]. Данные функции пСЛЦ, безусловно, являются универсальными и могут быть реализованы во всех тканях организма, включая и почечную паренхиму, однако, исследования, посвященные этому аспекту физиологии почки, нам в литературе не встретились.

4. Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов при патологии

Поскольку природа патологических процессов, приводящих к избыточному синтезу СЛЦ, может быть разной, говоря о патологической роли этих молекул, следует разграничивать понятия моноклональности и поликлональности (см. рис. 1). В данном разделе будет подробно рассмотрено происхождение мСЛЦ и их участие в повреждении почек, так как патофизиологические пути воздействия СЛЦ на почечную ткань, в целом, хорошо изучены на примере мСЛЦ.

4.1. Понятие о моноклональных свободных легких цепях и моноклональных гаммапатиях

Как уже говорилось выше, моноклональными называют легкие цепи иммуноглобулинов, которые вырабатываются одним типом клетки – аберрантным клоном В-клеточной линии дифференцировки. Клон – продукт деления генетически измененной опухолевой клетки, которая продуцирует дефектные, но идентичные, с точки зрения структуры и физико-химических свойств, иммуноглобулины и/или их фрагменты, в том числе легкие

цепи [49]. При этом один клон вырабатывает в избыточном количестве одинаковые по своему аминокислотному составу и свойствам, в том числе патологическим, легкие цепи иммуноглобулинов, которые и называют моноклональными. Патологии, характеризующиеся наличием аберрантного клона В-клетки и образованием им моноклонального иммуноглобулина, включая мСЛЦ, относятся к моноклональным гаммапатиям (МГ) и являются сферой интересов онкогематологии. В зависимости от типа клетки, обладающей аберрантным фенотипом, выделяют состояния, обусловленные пролиферацией клеток плазматического ряда – симптоматическая множественная миелома, а также моноклональная гампатия неопределенного значения (МГНЗ) и тлеющая (индолентная) множественная миелома. Помимо особенностей клинического течения данных состояний, ключевым различием между ними являются выраженность пролиферативной активности патологического клона клеток и значительно больший процент прогрессии в симптоматический вариант заболевания тлеющего варианта множественной миеломы по сравнению с МГНЗ. По аналогии с плазматическим клоном клетки лимфо-плазматического ряда также способны вызывать МГ в вариантах симптоматической и тлеющей макроглобулинемии Вальденстрема, а также IgM-моноклональной гампатии неопределенного значения. Клон В-лимфоцита способен определять развитие МГ при В-клеточном лимфоцитозе, хроническом лимфолейкозе и других формах В-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваний [50].

4.2. Роль моноклональных свободных легких цепей в развитии поражения почек

При МГ мСЛЦ как в силу своей избыточной продукции клоном, так и в силу измененных свойств обладают патологическим воздействием, которое может быть реализовано на уровне всех тканей и клеток организма [51]. Не являются исключением и структуры почки. Показано, что поражение почек, обусловленное мСЛЦ, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом в отношении как функции почек, так и жизни [52–58]. Это касается и таких состояний, объединенных термином моноклональная гампатия ренального значения (МГРЗ), когда клон не требует лечения с точки зрения онкогематологического процесса, но продуцирует нефротоксичный моноклональный иммуноглобулин, в том числе мСЛЦ [59, 60].

4.3 Механизмы воздействия моноклональных свободных легких цепей на почечную паренхиму

Спектр поражения почек, обусловленных моноклональным иммуноглобулином, крайне разнообра-

зен, что объясняется разными вариантами реализации патологических свойств молекулами мСЛЦ [51, 61–63]. Помимо депозиции в структурах почечной паренхимы, мСЛЦ [64–70] могут обладать антигеной активностью по отношению к антигенам резидентных клеток почки или другим внутренним факторам, активировать систему комплемента [71, 72] или клетки иммунной системы, например макрофаги. На рис. 2 приведены основные механизмы воздействия мСЛЦ на почечную паренхиму и соответствующие варианты поражения почек.

На некоторых механизмах воздействия мСЛЦ на почечную паренхиму, которые к настоящему времени достаточно изучены, мы остановимся более подробно. Так, к одному часто встречающемуся варианту патологического действия мСЛЦ относится цилиндрическая нефропатия, которая является проявлением множественной миеломы. При большой опухолевой массе аберрантный клон продуцирует мСЛЦ в крайне большом количестве, что приводит к внутриканальцевой перегрузке с дальнейшим накоплением мСЛЦ в просвете дистальных канальцев в виде цилиндров. Формирование цилиндров обусловлено взаимодействием мСЛЦ и белка Тамма–Хорсфалла, которое становится возможным в условиях превышения реабсорбирующей способности клеток проксимального канальца к утилизации мСЛЦ через мегалин-кубилиновую транспортную систему. Возникающая в результате образования цилиндров закупорка дистального канальца приводит к формированию повреждения и атрофии тубулярного эпителия [63, 73–76]. Помимо формирования цилиндров, мСЛЦ также оказывают прямое токсическое и профибротическое действие на клетки тубулярного эпителия. С точки зрения молекулярных механизмов процессы воздействия мСЛЦ на проксимальные и дистальные клетки канальцев достаточно детально изучены [77–80]. Здесь мы приводим подробное описание этих механизмов, поскольку представляется, что они являются универсальными как для мСЛЦ, так и пСЛЦ в отношении индукции эпителиально-мезенхимального перехода как основного этапа формирования фиброза тубулоинтерстиция почек.

При избыточной продукции патологическим клоном плазматических клеток мСЛЦ свободно фильтруются через ГБМ, попадают в тубулярное пространство, а затем посредством мегалин-кубилинового эндоцитоза проникают внутрь клетки проксимального канальца, вызывая подавление экспрессии Na-K-АТФазы и снижение клеточной активности с последующим развитием апоптоза. Показано, что константный участок мСЛЦ спо-



Рисунок 2. Основные механизмы воздействия мСЛЦ на почечную паренхиму и соответствующие варианты поражения почек. AL/AH-амилоидоз – амилоидоз, обусловленный накоплением легких/тяжелых цепей; ГН – гломерулонефрит; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; ТМА – тромботическая микроангиопатия; анти-ГБМ-нефрит – нефрит, обусловленный выработкой антител к гломерулярной базальной мембране; болезнь отложения ЛЦ/ТЦ – болезнь отложения легких цепей/тяжелых цепей; Ig – иммуноглобулин.

Figure 2. Main mechanisms of renal parenchyma injury due to mFLC and corresponding variants of kidney damage.

AL/AH-amyloidosis – amyloid light chain amyloidosis/amyloid heavy chain amyloidosis; GN – glomerulonephritis; aHUS – atypical hemolytic uremic syndrome; TMA – thrombotic microangiopathy; anti-GBM-nephritis – glomerulonephritis, associated with autoantibodies directed against glomerular basement membrane; LCDD/HCCD – light chain deposit disease/heavy chain deposit disease; Ig – immunoglobulin.

способен к окислению воды до пероксида водорода, который, в свою очередь, являясь внутриклеточным мессенджером, увеличивает активность NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и вызывает синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6, интерлейкина-8 и MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) [81]. Также к увеличению продукции пероксида водорода приводит активация c-Src – не рецепторной, восстановительно-окислительной тирозинкиназы [82, 83]. Помимо NF-κB, в активации сигнальных путей, приводящих к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, известно участие митоген-активирующих протеинкиназ (MAPK) [84, 85]. Одним из недавно описанных механизмов воздействия мСЛЦ является активация STAT-1-зависимого высвобождения HMGB1 (high-mobility group protein B1-группа белков, отвечающая за клеточный цикл путем изменения хроматина) [86]. При этом мСЛЦ выступают в качестве лиганда для Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов, влияющих на выработку цитокинов и хемокинов. Итогом всех указанных механизмов взаимодействия мСЛЦ с клетками проксимальных канальцев является инициация эпителиально-мезенхимального перехода и развитие фибропластических изменений почечной паренхимы.

Кроме повреждения клеток тубулярного эпителия, описаны механизмы взаимодействия мСЛЦ с

мезангиоцитами, которые также не являются однотипными [87–90]. Взаимодействие мезангиальной клетки с мСЛЦ может приводить к разным вариантам фенотипической перестройки – мезангиоцит приобретает свойства миофибробласта или макрофага и оказывается способен утилизировать мСЛЦ в виде аморфных депозитов и формировании болезни отложения легких цепей или фибриллярных амилоидных структур (AL-амилоидоз) соответственно [88]. Несмотря на то, что фенотипическая перестройка мезангиоцита при воздействии мСЛЦ описана более 10 лет назад [89], на настоящий момент не до конца понятным остается ее первичный пусковой фактор [90], и только в недавнем прошлом удалось показать роль SORL1 (sortilin-related receptor), трансмембранного рецептора, участвующего во взаимодействии мСЛЦ и мезангиоцита. Также в эксперименте на культуре мезангиальных клеток было показано защитное действие эпигаллокатехин-3-галлата – данная молекула, антиоксидантные свойства которой изучаются в различных областях медицины, способна напрямую блокировать передачу сигнала из цитоплазмы к ядру после взаимодействия мезангиальной клетки и мСЛЦ, что приводит к уменьшению образования амилоида [91].

5. Роль поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов при патологии

Данные, почерпнутые при изучении патологических механизмов действия мСЛЦ при МГ, в по-

следние годы привели к возрастанию интереса к роли пСЛЦ в развитии различных аутоиммунных и инфекционных патологических процессов и исследованиям в этой области, краткий обзор которых мы приводим здесь.

5.1. Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при аутоиммунных заболеваниях

При патологических процессах, сопровождающихся стимуляцией иммунной системы (аутоиммунных, аутовоспалительных процессах и др.) повышение пСЛЦ связано с избыточной продукцией *de novo* В-клетками. В связи с этим пСЛЦ подвергаются активному изучению не только как маркер активности аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [92, 93], но и как возможный прогностический фактор, определяющий потенциальную эффективность терапии и общую выживаемость. Исследование различных биологических жидкостей у здоровых людей и пациентов с аутоиммунной патологией выявляет связь между активностью заболевания и уровнем пСЛЦ. Так, например, при СКВ-заболевании, при котором активация В-клеток и продукция ими аутоантител играет краеугольную роль, отмечается значительное увеличение концентрации пСЛЦ [94–96]. Роль пСЛЦ активно изучается у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Показано, что высокий уровень пСЛЦ появляется за несколько лет до дебюта заболевания и является предиктором более высокой смертности у этой группы пациентов [97, 98]. Корреляция уровня пСЛЦ с уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови, скоростью оседания эритроцитов, шкалой активности РА DAS28 делает возможным их использование в качестве маркера активности заболевания наряду с общепринятыми [99]. Участие пСЛЦ обсуждается в патогенезе системной склеродермии – заболевании, характеризующимся развитием эндотелиальной дисфункции и накоплением коллагена в коже и внутренних органах. Была показана связь между лабораторными маркерами активности заболевания, кожным счетом Роднана и тяжестью поражения легких [100, 101].

пСЛЦ, в большей степени, нашли применение в качестве диагностического критерия при оценке активности рассеянного склероза [102]. Помимо определения уровня олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе, определение уровня пСЛЦ также является диагностическим критерием данной патологии [103, 104].

5.2. Прогностическое значение поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и жизни

В последнее время стали появляться данные

о том, что повышенный уровень пСЛЦ ассоциирован с риском смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [105–108]. В работе A. Dispenzieri et al. при изучении когорты 158 тысяч пациентов без моноклональной гаммапатии было показано, что повышенный уровень пСЛЦ является независимым предиктором смерти в результате любых причин [109]. Другие исследования также подтверждают связь повышенного в результате развития системного воспаления уровня пСЛЦ и общей выживаемости в различных группах пациентов, в том числе с ХБП [110–112]. При этом высокий уровень пСЛЦ является результатом активации системного воспалительного ответа при кардиальной патологии, а учитывая то, что метаболизм этих молекул осуществляется преимущественно почками, факт взаимосвязи пСЛЦ и прогрессирования ССЗ может быть рассмотрен в рамках кардиоренального континуума.

6. Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов при заболеваниях почек

Интерес исследователей к изучению возможных механизмов повреждения пСЛЦ возник на фоне выявления токсичности мСЛЦ при множественной миеломе. С учетом структурной схожести моноклональных и поликлональных легких цепей подобные механизмы развития почечного повреждения можно предположить для иммунных гломерулопатий и ренальной патологии неиммунного генеза, развитие которых может сопровождаться избыточным синтезом и/или накоплением пСЛЦ вследствие снижения почечного клиренса.

6.1. Механизмы прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза, опосредованные пСЛЦ

Основным фактором, определяющим почечный прогноз при заболеваниях почек, в том числе при первичных и вторичных гломерулопатиях, является формирование и прогрессирование фибропластических изменений тубулоинтерстиция [113–116]. В настоящее время большой объем научных исследований в нефрологии направлен на изучение механизмов инициации ренального фиброза [71, 117]. Известно, что ведущим фактором в развитии склеротических изменений является эпителиально-мезенхимальный переход, возникающий под действием различных факторов – TGFβ-1 (трансформирующий фактор роста бета-1), интерлейкина-1, ангиотензина-2 и других [69, 70, 118–125]. Эти факторы продуцируются резидентными клетками почечной паренхимы и воспалительными клетками в рамках таких патологических процессов, альтерирующих структуры клубочка и тубулоинтерстиция,

как ишемия, воспаление, гипергликемия, а также протеинурия [126–133]. Среди белков, которые могут проникать через поврежденный фильтрационный барьер в мочу и вызывать повреждение проксимального канальцевого эпителия и последующий эпителиально-мезенхимальный переход, присутствуют и свободные легкие цепи иммуноглобулинов [134]. Механизм эпителиально-мезенхимального перехода достаточно полно описан на примере мСЛЦ выше [69].

Попытка подтверждения данных механизмов для пСЛЦ подробно описана в работе Basnayake и соавт., 2011, где проводилось исследование как на клеточной линии PTEC (Proximal tubule epithelial cells), так и морфологическое исследование почечной ткани [135]. Были исследованы морфологические препараты 102 пациентов с ишемической и гипертензивной нефропатией. Исследователям удалось показать взаимодействие, аналогичное с моноклональными, пСЛЦ с уромодулином и их участие в образовании цилиндров.

В другой работе проводилась сравнительная оценка выраженности отложений пСЛЦ в канальцах, тубулоинтерстициального фиброза и прогрессии ХБП [137]. Авторы пришли к заключению, что избыточная депозиция пСЛЦ в проксимальных канальцах у пациентов с ХБП и протеинурией ассоциирована с острым повреждением канальцев, как и у пациентов с депозицией мСЛЦ.

6.2. Роль поликлональных свободных легких цепей при первичных и вторичных гломерулопатиях

Несмотря на активное изучение роли пСЛЦ в развитии аутоиммунных заболеваний, исследования их патогенетической роли при иммуноопосредованных заболеваниях почек на настоящий момент представлены лишь несколькими работами.

Попытка изучить связь пСЛЦ с выраженностью морфологических изменений в группе пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (IgAN) проведена только в одном исследовании [136]. При масс-спектрометрическом анализе мочи у пациентов с IgAN удалось выявить снижение уровня СЛЦ-к. При анализе клинической и морфологической активности заболевания авторам удалось показать, что уровень СЛЦ-к в моче прямо коррелировал с рСКФ, а обратно – с суточной протеинурией. При анализе морфологической картины более низкий уровень пСЛЦ-к в моче выявлялся в случаях тяжелых морфологических изменений – выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, сегментарным гломерулосклерозом и фиброзом и атрофией тубулоинтерстиция. Более того, низкий уровень пСЛЦ-к был

предиктором более плохого прогноза в независимости от проводимой терапии.

Показано, что уровень пСЛЦ коррелирует с морфологической активностью волчаночного нефрита (ВН) [138]. При исследовании клинических и морфологических показателей 43 пациентов с ВН удалось выявить достоверно более высокие уровни пСЛЦ-к в крови и обеих пСЛЦ в моче у пациентов с пролиферативными формами (III/IV класс по классификации ISN/RPS) по сравнению с непролиферативными формами (I, II, V класс). При оценке морфологической картины иммуногистохимическим методом исследователями была выявлена корреляция между более высоким уровнем пСЛЦ в моче и плазмоцитарной инфильтрацией интерстиция почки. Таким образом, уровень пСЛЦ справедливо расценивается авторами как неинвазивный метод оценки активности поражения почек при СКВ.

Активно изучается возможный потенциал пСЛЦ при диабетической нефропатии. В нескольких исследованиях показано, что пСЛЦ в моче являются более ранним предиктором поражения проксимального канальца в рамках диабетической нефропатии, чем соотношение альбумин/креатинин мочи и альбуминурия, что делает пСЛЦ перспективным ранним маркером начальных стадий поражения почек при СД [139–143]. Предиктивную способность пСЛЦ удалось доказать в аспекте воспалительной природы пСЛЦ как одного из маркеров активации NF-κB. Авторам также удалось показать, что соотношение пСЛЦ в сыворотке крови имеет большую чувствительность и специфичность для верификации диагноза СД, чем уровень гликозилированного гемоглобина [143].

С учетом очевидной иммунной природы посттрансплантационных осложнений проводились попытки изучения роли пСЛЦ после трансплантации почки. Однако было показано, что уровень пСЛЦ у трансплантированных пациентов не отличался от уровня у других больных с ХБП различной этиологии и достоверно коррелировал с уровнем креатинина сыворотки, цистатином С сыворотки и СКФ в зависимости от стадии ХБП [144, 145]. Интересная попытка выявления клинико-морфологических корреляций между уровнем пСЛЦ в моче и морфологическими признаками острого отторжения трансплантата (ООТ) и острого канальцевого некроза (ОКН) была проведена Zhang и соавт. [146]. При оценке уровня пСЛЦ в моче при сравнении с другими «мочевыми» маркерами острого повреждения (KIM-1, kidney injury molecule-1), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), цистатин С и др. были показаны более высокие концентрации пСЛЦ-к и λ

в моче у пациентов с ООТ и ОКН при отсутствии достоверного повышения уровня других изучавшихся биомаркеров. Кроме того, авторам удалось продемонстрировать наибольшую чувствительность и специфичность пСЛЦ как маркера развития ООТ и ОКН у данной категории больных.

6.3. Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов как маркер дисфункции почек и предиктор почечного прогноза

Принимая во внимание особенности метаболизма СЛЦ, данные о повышении их уровня при снижении функциональной способности почек не вызывают удивления. В работе Hutchison и др. (2008) при исследовании 688 пациентов с ХБП различной этиологии, включая недиабетические гломерулопатии, диабетическую нефропатию, ишемическую/реноваскулярную нефропатию и др., была показана закономерная связь между высокими уровнями пСЛЦ в сыворотке крови и моче и повышением уровня креатинина, цистатина С и снижением скорости клубочковой фильтрации [147]. Подобное исследование, оценивавшее диагностическую значимость уровня пСЛЦ в моче в отношении прогрессии ХБП, показало, что только уровень пСЛЦ, превышающий 75 перцентиль, имеет независимую связь с развитием терминальной стадии ХБП [148]. Эти данные были подтверждены результатами метаанализа, включившего данные 5 проспективных исследований [149]. Кроме того, в данном метаанализе и еще ряде работ было показано, что пСЛЦ являются независимым предиктором смерти у пациентов с начальными стадиями ХБП [150, 151].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему моменту данные в отношении СЛЦ позволяют однозначно говорить об их значении при патологии почек и в прогрессировании ХБП. Несколько более изученными являются механизмы взаимодействия мСЛЦ и почечной ткани. В то же время, имеющиеся данные надежно подтверждают то, что существуют патологические механизмы взаимодействия пСЛЦ и структурами ренальной паренхимы, опосредующие развитие склеротических процессов в почечной ткани и требующие дальнейшего изучения в связи с возможной перспективой терапевтического воздействия на пСЛЦ с целью замедления темпов прогрессирования ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Henry BJ. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. *Philos Trans R Soc Lond* 1848; 138:55–62

2. Bayne Jones S, Wilson DW. Immunological reactions of Bence-Jones proteins. II. Differences between Bence-Jones proteins from various sources. *Bull John Hopkins Hosp* 1922;33:119–125

3. Longworth LG, Shedlovsky T, Macinnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. *J Exp Med* 1939;70(4):399–413. doi:10.1084/jem.70.4.399

4. Grabar P, Williams CA. Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines; application au sérum sanguin [Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum]. *Biochim Biophys Acta* 1953;10(1):193–194. doi:10.1016/0006-3002(53)90233-9

5. Edelman GM, Poulik MD. Studies on structural units of the gamma-globulins. *J Exp Med* 1961;113(5):861–884. doi:10.1084/jem.113.5.861

6. Edelman GM, Gally JA. The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins. *J Exp Med* 1962;116(2):207–227. doi:10.1084/jem.116.2.207

7. Brouwer J, Otting-van de Ruit M, Busking-van der Lely H. Estimation of free light chains of immunoglobulins by enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta* 1985;150(3):267–274. doi:10.1016/0009-8981(85)90254-2

8. Söiling K. Free light chains of immunoglobulins in normal serum and urine determined by radioimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35(5):407–412

9. Tillyer CR, Iqbal J, Raymond J, Gore M, McIlwain TJ. Immunoturbidimetric assay for estimating free light chains of immunoglobulins in urine and serum. *J Clin Pathol* 1991;44(6):466–471. doi:10.1136/jcp.44.6.466

10. Söiling J, Söiling K. Free light chains of immunoglobulins in amyloidosis. *Acta Med Scand* 1979;206(4):283–287. doi:10.1111/j.0954-6820.1979.tb13511.x

11. Söiling K, Söiling J, Rømer FK. Free light chains of immunoglobulins in serum from patients with rheumatoid arthritis, sarcoidosis, chronic infections and pulmonary cancer. *Acta Med Scand* 1981;209(6):473–477. doi:10.1111/j.0954-6820.1981.tb11632.x

12. Cooper A, Bluestone R. Free immunoglobulin light chains in connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1968;27(6):537–543. doi:10.1136/ard.27.6.537

13. Eickhoff K, Heipertz R, Wikström J. Determination of k/l immunoglobulin light chain ratios in CSF from patients with multiple sclerosis and other neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 1978;57(5):385–395. doi:10.1111/j.1600-0404.1978.tb02842.x

14. Epstein WV, Tan M. Increase of L-chain proteins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and the synovial fluids of patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1966;9(5):713–719. doi:10.1002/art.1780090508

15. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47(4):673–680

16. te Velthuis H, Knop I, Stam P et al. N Latex FLC – new monoclonal high-performance assays for the determination of free light chain kappa and lambda. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1323–1332. doi:10.1515/CCLM.2011.624

17. Lutteri L, Aldenhoff MC, Cavalier E. Evaluation of the new Sebia free light chain assay using the AP22 ELITE instrument. *Clin Chim Acta* 2018;487:161–167. doi:10.1016/j.cca.2018.09.030

18. Smith A, Wu AHB. Analytical and clinical concordance of free light chain assay. *Pract Lab Med* 2018;13:e00112. Published 2018 Dec 5. doi:10.1016/j.plabm.2018.e00112

19. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215–224. doi:10.1038/leu.2008.307

20. Bibas M, Trotta MP, Cozzi-Lepri A et al. Role of serum free light chains in predicting HIV-associated non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's lymphoma and its correlation with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 2012;87(8):749–753. doi:10.1002/ajh.23236

21. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the di-

- agnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62(6):865–870. doi:10.1001/archneur.62.6.865
22. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):23–27. doi:10.1136/ard.2006.052159
23. Jolly M, Francis S, Aggarwal R et al. Serum free light chains, interferon-alpha, and interleukins in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23(9):881–888. doi:10.1177/0961203314530793
24. Kraneveld AD, Kool M, van Houwelingen AH et al. Elicitation of allergic asthma by immunoglobulin free light chains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(5):1578–1583. doi:10.1073/pnas.0406808102
25. Teng M, Pirrie S, Ward DG et al. Diagnostic and mechanistic implications of serum free light chains, albumin and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;110(9):2277–2282. doi:10.1038/bjc.2014.121
26. Zemlin AE, Ipp H, Rensburg MA et al. Serum free light chains in patients with HIV infection: their association with markers of disease severity and antiretroviral use. *J Clin Pathol* 2015;68(2):148–153. doi:10.1136/jclinpath-2014-202733
27. Day ED. The light chains of immunoglobulins. Advanced Immunochimistry, 1st ed. Wiley, USA (N.Y.), 1996; 3–51
28. Mian IS, Bradwell AR, Olson AJ. Structure, function and properties of antibody binding sites. *J Mol Biol* 1991;217(1):133–151. doi:10.1016/0022-2836(91)90617-f
29. Bradwell AR. Serum Free Light Chain Analysis, 6th ed. The Binding Site Ltd., USA (Birmingham), 2010; 350
30. Nakano T, Matsui M, Inoue I, Awata T, Katayama S, Murakoshi T. Free immunoglobulin light chain: its biology and implications in diseases. *Clin Chim Acta* 2011;412(11–12):843–849. doi:10.1016/j.cca.2011.03.007
31. Waldmann TA, Strober W, Mogielnicki RP. The renal handling of low molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *J Clin Invest* 1972;51(8):2162–2174. doi:10.1172/JCI107023
32. Solomon A. Light chains of human immunoglobulins. *Methods Enzymol* 1985;116:101–121. doi:10.1016/s0076-6879(85)16008-8
33. Pesce AJ, Clyne DH, Pollak VE, Kant SK, Foulkes EC, Selenke WM. Renal tubular interactions of proteins. *Clin Biochem* 1980;13(5):209–215. doi:10.1016/s0009-9120(80)80025-7
34. Sanders PW, Herrera GA, Galla JH. Human Bence Jones protein toxicity in rat proximal tubule epithelium in vivo. *Kidney Int* 1987;32(6):851–861. doi:10.1038/ki.1987.286
35. Batuman V, Dreisbach AW, Cyran J. Light-chain binding sites on renal brush-border membranes. *Am J Physiol* 1990;258(5 Pt 2):F1259–F1265. doi:10.1152/ajprenal.1990.258.5.F1259
36. Klassen RB, Allen PL, Batuman V, Crenshaw K, Hammond TG. Light chains are a ligand for megalin. *J Appl Physiol* (1985) 2005;98(1):257–263. doi:10.1152/jappphysiol.01090.2003
37. Wochner RD, Strober W, Waldmann TA. The role of the kidney in the catabolism of Bence Jones proteins and immunoglobulin fragments. *J Exp Med* 1967;126(2):207–221. doi:10.1084/jem.126.2.207
38. Miettinen TA, Kekki M. Effect of impaired hepatic and renal function on Bence Jones protein catabolism in human subjects. *Clin Chim Acta* 1967;18:395–407. doi:10.1016/0009-8981(67)90036-8
39. Napodano C, Pocino K, Rigante D et al. Free light chains and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2019;18(5):484–492. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.003
40. Redegeld FA, van der Heijden MW, Kool M et al. Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses. *Nat Med* 2002;8(7):694–701. doi:10.1038/nm722
41. Groot Kormelink T, Thio M, Blokhuis BR, Nijkamp FP, Redegeld FA. Atopic and non-atopic allergic disorders: current insights into the possible involvement of free immunoglobulin light chains. *Clin Exp Allergy* 2009;39(1):33–42. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03135.x
42. van den Beucken T, van Neer N, Sablon E et al. Building novel binding ligands to B7.1 and B7.2 based on human antibody single variable light chain domains. *J Mol Biol* 2001;310(3):591–601. doi:10.1006/jmbi.2001.4703
43. van der Heijden M, Kraneveld A, Redegeld F. Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533(1-3):319–326. doi:10.1016/j.ejphar.2005.12.065
44. Sun M, Gao QS, Li L, Paul S. Proteolytic activity of an antibody light chain. *J Immunol* 1994;153(11):5121–5126
45. Paul S, Li L, Kalaga R, Wilkins-Stevens P, Stevens FJ, Solomon A. Natural catalytic antibodies: peptide-hydrolyzing activities of Bence Jones proteins and VL fragment. *J Biol Chem* 1995;270(25):15257–15261. doi:10.1074/jbc.270.25.15257
46. Boivin D, Provençal M, Gendron S et al. Purification and characterization of a stimulator of plasmin generation from the antiangiogenic agent Neovastat: identification as immunoglobulin kappa light chain. *Arch Biochem Biophys* 2004;431(2):197–206. doi:10.1016/j.abb.2004.08.022
47. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999;163(8):4590–4596
48. Cohen G, Rudnicki M, Deicher R, Hörl WH. Immunoglobulin light chains modulate polymorphonuclear leucocyte apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2003;33(8):669–676. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01191.x
49. Смирнов АВ, Афанасьев БВ, Поддубная ИВ и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология* 2019;23(6):9–28
- Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):9–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-9-28>
50. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [published correction appears in Nat Rev Nephrol. 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. doi:10.1038/s41581-018-0077-4
51. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132(14):1478–1485. doi:10.1182/blood-2018-04-839480
52. Храброва МС, Добронравов ВА, Смирнов АВ. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. *Нефрология* 2018;22(6):38–46
- Khrabrova MS, Dobronravov VA, Smirnov AV. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(6):38–46. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46
53. Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3357–3364. doi:10.3109/10428194.2015.1040011
54. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv* 2019;3(15):2409–2423. doi:10.1182/bloodadvances.2019031914
55. Zuo C, Zhu Y, Xu G. An update to the pathogenesis for monoclonal gammopathy of renal significance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;149:102926. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.102926
56. Khera A, Panitsas F, Djebbari F et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol* 2019;186(5):706–716. doi:10.1111/bjh.15987
57. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017;9(2):2344–2356. Published 2017 Dec 18. doi:10.18632/oncotarget.23412

58. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Храброва МС. Клинико-морфологическая характеристика и отдаленный прогноз при моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра. *Нефрология* 2020;24(6):19–27
- Smirnov AV, Dobronravov VA, Khrabrova MS. Clinical and morphological spectrum and long-term outcome in monoclonal gammopathy of renal significance: one center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-6-19-27>
59. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012;120(22):4292–4295. doi:10.1182/blood-2012-07-445304
60. Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group [published correction appears in Nat Rev Nephrol. 2019 Feb;15(2):121]. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45–59. doi:10.1038/s41581-018-0077-4
61. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (11): 1284–1293. doi:10.1016/j.mayocp.2013.08.002
62. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015;87(4):698–711. doi:10.1038/ki.2014.408
63. Smolens P, Venkatachalam M, Stein JH. Myeloma kidney cast nephropathy in a rat model of multiple myeloma. *Kidney Int* 1983; 24(2):192–204. doi:10.1038/ki.1983.144
64. Nasr SH, Preddie DC, Markowitz GS, Appel GB, D'Agati VD. Multiple myeloma, nephrotic syndrome and crystalloid inclusions in podocytes. *Kidney Int* 2006;69(3):616–620. doi:10.1038/sj.ki.5000144
65. Lee EJ, Lee SY, Park SY et al. Crystalline podocytopathy and tubulopathy without overt glomerular proteinuria in a patient with multiple myeloma. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35(4):259–262. doi:10.1016/j.krcp.2016.06.001
66. Yu XJ, Zhou XJ, Wang SX, Zhou FD, Zhao MH. Monoclonal light chain crystalline podocytopathy and tubulopathy associated with monoclonal gammopathy of renal significance: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2018;19(1):322. Published 2018 Nov 12. doi:10.1186/s12882-018-1108-x
67. Gupta V, El Ters M, Kashani K, Leung N, Nasr SH. Crystal-globulin-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(3):525–529. doi:10.1681/ASN.2014050509
68. Herrera GA. Proximal tubulopathies associated with monoclonal light chains: the spectrum of clinicopathologic manifestations and molecular pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(10):1365–1380. doi:10.5858/arpa.2013-0493-OA
69. Kapur U, Barton K, Fresco R, Leehey DJ, Picken MM. Expanding the pathologic spectrum of immunoglobulin light chain proximal tubulopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(9):1368–1372. doi:10.5858/2007-131-1368-ETPSOI
70. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):231–239. doi:10.2215/CJN.08640811
71. Lloyd IE, Gallan A, Huston HK et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. *Clin Kidney J* 2016;9(6):794–799. doi:10.1093/ckj/sfw090
72. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int* 2017;91(3):691–698. doi:10.1016/j.kint.2016.09.045
73. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 1991;324(26):1845–1851. doi:10.1056/NEJM199106273242603
74. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89(2): 630–639. doi:10.1172/JCI115629
75. Huang ZQ, Kirk KA, Connelly KG, Sanders PW. Bence Jones proteins bind to a common peptide segment of Tamm-Horsfall glycoprotein to promote heterotypic aggregation. *J Clin Invest* 1993;92(6):2975–2983. doi:10.1172/JCI116920
76. Huang ZQ, Sanders PW. Biochemical interaction between Tamm-Horsfall glycoprotein and Ig light chains in the pathogenesis of cast nephropathy. *Lab Invest* 1995;73(6):810–817
77. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(6):F1245–F1254. doi:10.1152/ajprenal.00350.2002
78. Li M, Hering-Smith KS, Simon EE, Batuman V. Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):860–870. doi:10.1093/ndt/gfm670
79. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):212–222. doi:10.1681/ASN.2008121226
80. Sanders PW. Mechanisms of light chain injury along the tubular nephron. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(11):1777–1781. doi:10.1681/ASN.2012040388
81. Sengul S, Zwizinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-kappaB in human proximal tubule cells. *Kidney Int* 2002;62(6):1977–1988. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00660.x
82. Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains generate hydrogen peroxide. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1239–1245. doi:10.1681/ASN.2006111299
83. Basnayake K, Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate tubular epithelial cells through redox signaling. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1165–1173. doi:10.1681/ASN.2009101089
84. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(6):F1245–F1254. doi:10.1152/ajprenal.00350.2002
85. He JC, Husain M, Sunamoto M et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest* 2004;114(5): 643–651. doi:10.1172/JCI21004
86. Upadhyay R, Ying WZ, Nasrin Z et al. Free light chains injure proximal tubule cells through the STAT1/HMGB1/TLR axis. *JCI Insight* 2020;5(14):e137191. Published 2020 Jul 23. doi:10.1172/jci.insight.137191
87. Herrera GA, Russell WJ, Isaac J et al. Glomerulopathic light chain-mesangial cell interactions modulate in vitro extracellular matrix remodeling and reproduce mesangiopathic findings documented in vivo. *Ultrastruct Pathol* 1999;23(2):107–126
88. Keeling J, Teng J, Herrera GA. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab Invest* 2004;84(10):1322–1338. doi:10.1038/labinvest.3700161
89. Keeling J, Herrera GA. Matrix metalloproteinases and mesangial remodeling in light chain-related glomerular damage. *Kidney Int* 2005;68(4):1590–1603. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00571.x
90. Herrera GA, Teng J, Turbat-Herrera EA, Zeng C, Del Pozo-Yauner L. Understanding mesangial pathobiology in AL-Amyloidosis and monoclonal Ig light chain deposition disease. *Kidney Int Rep* 2020;5(11):1870–1893. Published 2020 Jul 21. doi:10.1016/j.ekir.2020.07.013
91. Herrera GA, Del Pozo-Yauner L, Teng J et al. Glomerulopathic Light Chain-Mesangial Cell Interactions: Sortilin-Related Receptor (SORL1) and Signaling. *Kidney Int Rep* 2021;6(5):1379–1396. Published 2021 Mar 13. doi:10.1016/j.ekir.2021.02.014
92. Burmeister A, Assi LK, Ferro CJ et al. The relationship between high-sensitivity CRP and polyclonal free light chains as markers of inflammation in chronic disease. *Int J Lab Hematol* 2014;36(4):415–424. doi:10.1111/jilh.12159
93. Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(6):571–597. doi:10.1080/17446666.2017.1280396

94. Draborg AH, Lydolph MC, Westergaard M et al. Correction: Elevated Concentrations of Serum Immunoglobulin Free Light Chains in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Relation to Disease Activity, Inflammatory Status, B Cell Activity and Epstein-Barr Virus Antibodies. *PLoS One* 2016;11(1):e0148151. Published 2016 Jan 25. doi:10.1371/journal.pone.0148151
95. Aggarwal R, Sequeira W, Kokebie R et al. Serum free light chains as biomarkers for systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(6):891–898. doi:10.1002/acr.20446
96. Cambrón ABR, Jiménez JJ, Cañamero MÁB et al. Determination of serum free light chains as a marker of systemic lupus flare. *Clin Rheumatol* 2020;39(2):449–454. doi:10.1007/s10067-019-04827-4
97. Deng X, Crowson CS, Rajkumar SV et al. Elevation of serum immunoglobulin free light chains during the preclinical period of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(2):181–187. doi:10.3899/jrheum.140543
98. Gulli F, Napodano C, Marino M et al. Serum immunoglobulin free light chain levels in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol* 2020;199(2):163–171. doi:10.1111/cei.13385
99. Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):23–27. doi:10.1136/ard.2006.052159
100. Lanteri A, Sobanski V, Langlois C et al. Serum free light chains of immunoglobulins as biomarkers for systemic sclerosis characteristics, activity and severity. *Autoimmun Rev* 2014;13(9):974–980. doi:10.1016/j.autrev.2014.07.003
101. Bosello S, Basile U, De Lorenzis E et al. Free light chains of immunoglobulins in patients with systemic sclerosis: correlations with lung involvement and inflammatory milieu. *J Clin Pathol* 2018;71(7):620–625. doi:10.1136/jclinpath-2017-204656
102. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemidou A et al. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014;276(1–2):175–179. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.08.003
103. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62(6):865–870. doi:10.1001/archneur.62.6.865
104. Rathbone E, Durant L, Kinsella J et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin light chain ratios predict disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(10):1044–1049. doi:10.1136/jnnp-2018-317947
105. Basile U, La Rosa G, Napodano C et al. Free light chains a novel biomarker of cardiovascular disease. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(6):2563–2569. doi:10.26355/eur-rev_201903_17405
106. Jackson CE, Haig C, Welsh P et al. Combined Free Light Chains Are Novel Predictors of Prognosis in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2015;3(8):618–625. doi:10.1016/j.jchf.2015.03.014
107. Matsumori A, Shimada T, Shimada M, Otani H, Drayson MT, Mason JW. Immunoglobulin Free Light Chains as Inflammatory Biomarkers of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(11):e009017. doi:10.1161/CIRCEP.120.009017
108. Bellary S, Faint JM, Assi LK et al. Elevated serum free light chains predict cardiovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):2028–2030. doi:10.2337/dc13-2227
109. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Use of nonclonal serum immunoglobulin free light chains to predict overall survival in the general population. *Mayo Clin Proc* 2012;87(6):517–523. doi:10.1016/j.mayocp.2012.03.009
110. Anandram S, Assi LK, Lovatt T et al. Elevated, combined serum free light chain levels and increased mortality: a 5-year follow-up, UK study. *J Clin Pathol* 2012;65(11):1036–1042. doi:10.1136/jclinpath-2012-200910
111. Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2014;89(5):615–622. doi:10.1016/j.mayocp.2014.01.028
112. Assi LK, McIntyre N, Fraser S et al. The Association between Polyclonal Combined Serum Free Light Chain Concentration and Mortality in Individuals with Early Chronic Kidney Disease [published correction appears in *PLoS One*. 2015;10(10):e0141404]. *PLoS One* 2015;10(7):e0129980. Published 2015 Jul 1. doi:10.1371/journal.pone.0129980
113. Bohle A, Grund KE, Mackensen S, Tolon M. Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;373(1):15–22. doi:10.1007/BF00432465
114. Ma LJ, Yang H, Gaspert A et al. Transforming growth factor-beta-dependent and-independent pathways of induction of tubulointerstitial fibrosis in beta6(-/-) mice. *Am J Pathol* 2003;163(4):1261–1273. doi:10.1016/s0002-9440(10)63486-4
115. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):S82–S86. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09915.x
116. Neilson EG. Mechanisms of disease: Fibroblasts—a new look at an old problem. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(2):101–108. doi:10.1038/ncpneph0093
117. Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Progression of Tubulointerstitial Fibrosis and the Chronic Kidney Disease Phenotype – Role of Risk Factors and Epigenetics. *Front Pharmacol* 2017;8:520. Published 2017 Aug 8. doi:10.3389/fphar.2017.00520
118. Taylor EB, Ryan MJ. Freedom isn't always free: immunoglobulin free light chains promote renal fibrosis. *J Clin Invest* 2019;129(7):2660–2662. Published 2019 Jun 17. doi:10.1172/JCI129704
119. Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol* 2001;159(4):1465–1475. doi:10.1016/S0002-9440(10)62533-3
120. Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 2002;62(1):137–146. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00430.x
121. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):1–12. doi:10.1097/01.asn.0000106015.29070.e7
122. Forino M, Torregrossa R, Ceol M et al. TGFbeta1 induces epithelial-mesenchymal transition, but not myofibroblast trans-differentiation of human kidney tubular epithelial cells in primary culture. *Int J Exp Pathol* 2006;87(3):197–208. doi:10.1111/j.1365-2613.2006.00479.x
123. Mucci I, Rosivall L. Epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells in the pathogenesis of progressive tubulointerstitial fibrosis. *Acta Physiol Hung* 2007;94(1–2):117–131. doi:10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.11
124. Burns WC, Kantharidis P, Thomas MC. The role of tubular epithelial-mesenchymal transition in progressive kidney disease. *Cells Tissues Organs* 2007;185(1–3):222–231. doi:10.1159/000101323
125. Fine LG, Ong AC, Norman JT. Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993;23(5):259–265. doi:10.1111/j.1365-2362.1993.tb00771.x
126. Nankaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):17–25. doi:10.1681/ASN.2005070757
127. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27(6):901–909. doi:10.1007/s00467-011-1992-9
128. Zheng G, Wang Y, Mahajan D et al. The role of tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int Suppl* 2005;(94):S96–S100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09423.x
129. Gorris JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando)* 2012;26(1):3–13. doi:10.1016/j.trre.2011.10.002
130. Erkan E. Proteinuria and progression of glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1049–1058. doi:10.1007/s00467-012-2335-1
131. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular

injury? *Kidney Int* 1999;56(5):1627–1637. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00721.x

132. Tonolo G, Cherchi S. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:107–115. Published 2014 Mar 21. doi:10.2147/IJNRD.S37883

133. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* 2011;1(3):1175–1232. doi:10.1002/cphy.c100049

134. Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(5):282–286. doi:10.1053/j.ackd.2012.04.009

135. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011;79(12):1289–1301. doi:10.1038/ki.2011.94

136. Rocchetti MT, Papale M, d'Apollo AM et al. Association of urinary laminin G-like 3 and free K light chains with disease activity and histological injury in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(7):1115–1125. doi:10.2215/CJN.05950612

137. Parasuraman R, Wolforth SC, Wiesend WN et al. Contribution of polyclonal free light chain deposition to tubular injury. *Am J Nephrol* 2013;38(6):465–474. doi:10.1159/000356557

138. Hanaoka M, Gono T, Kawaguchi Y et al. Urinary free light chain is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(12):2149–2157. doi:10.1093/rheumatology/ket108

139. Groop L, Mäkiperna A, Stenman S, DeFronzo RA, Teppo AM. Urinary excretion of kappa light chains in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1990;37(4):1120–1125. doi:10.1038/ki.1990.94

140. Hutchison CA, Cockwell P, Harding S, Mead GP, Bradwell AR, Barnett AH. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with type II diabetes: an early marker of diabetic kidney disease? *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(6):667–676. doi:10.1517/14728222.12.6.667

141. Matheson A, Willcox MD, Flanagan J, Walsh BJ. Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(3):150–171. doi:10.1002/dmrr.1068

142. Hassan SB, Hanna MO. Urinary κ and λ immunoglobulin light chains in normoalbuminuric type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Lab Anal* 2011;25(4):229–232. doi:10.1002/jcla.20463

143. Matsumori A, Shimada T, Shimada M, Drayson MT. Immunoglobulin free light chains: an inflammatory biomarker of diabetes. *Inflamm Res* 2020;69(8):715–718. doi:10.1007/s00011-020-01357-7

144. Sánchez-Castañón M, Gago M, Fernandez-Fresnedo G et al. Quantitative assessment of serum free light chains in renal transplantation. *Transplant Proc* 2010;42(8):2861–2863. doi:10.1016/j.transproceed.2010.08.018

145. Bargnoux AS, Simon N, Garrigue V et al. Glomerular filtration rate as a determinant of free light chains in renal transplantation. *Clin Biochem* 2013;46(16–17):1764–1766. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.08.024

146. Zhang R, Li M, Chouhan KK, Simon EE, Hamm LL, Batuman V. Urine free light chains as a novel biomarker of acute kidney allograft injury. *Clin Transplant* 2013;27(6):953–960. doi:10.1111/ctr.12271

147. Hutchison CA, Harding S, Hewins P et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1684–1690. doi:10.2215/CJN.02290508

148. Fenton A, Jesky MD, Webster R et al. Association between urinary free light chains and progression to end stage renal disease in chronic kidney disease. *PLoS One* 2018;13(5):e0197043. Published 2018 May 9. doi:10.1371/journal.pone.0197043

149. Fraser SDS, Fenton A, Harris S et al. The Association of Serum Free Light Chains With Mortality and Progression to End-Stage Renal Disease in Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis [published correction appears in Mayo Clin Proc. 2017 Dec;92(12):1866. Kalra, Phil [corrected to Kalra, Phil A]]. *Mayo Clin Proc* 2017;92(11):1671–1681. doi:10.1016/j.mayocp.2017.08.021

150. Ritchie J, Assi LK, Burmeister A, Hoefield R, Cockwell P, Kalra PA. Association of Serum Ig Free Light Chains with Mortality

and ESRD among Patients with Nondialysis-Dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):740–749. doi:10.2215/CJN.09660914

151. Desjardins L, Liabeuf S, Lenglet A et al. Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2013;5(11):2058–2073. Published 2013 Nov 8. doi:10.3390/toxins5112058

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

Сведения об авторах:

Асс. Чурко Анна Аркадьевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-69-01. ORCID: 0000-0003-0917-0375

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

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии. 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(812)338-69-01. ORCID: 0000-0001-7863-9080

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. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

About the authors:

Assistant professor Anna A. Churko
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: churko.anna@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0917-0375

Associate professor Maria S. Khrabrova, MD, PhD.
Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: hrabrovamc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8141-4488

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69- 01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University. Tel.: +7 (812) 326-03-26. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Поступила в редакцию: 10.06.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 10.06.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко, С.В. Фабрицкая, Ю.А. Рындина, 2021
УДК 616.61-02 : 616-009.12 + 616.12-008.46-039 + 616-056.52

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-39-48

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

ВЛИЯНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И АДИПОКИНОВОГО СТАТУСА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кафедра внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить влияние висцерального ожирения, адипокинового статуса на функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией (АГ), ожирением и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 383 больных АГ 45–70 лет были разделены на четыре группы: 1-я группа – лица с АГ без ожирения и ХСН, 2-я группа – АГ + ожирение без ХСН, 3-я группа – АГ + ожирение + ХСН, 4-я группа – АГ + ХСН без ожирения. Проводили клиническое обследование, оценивали показатели висцерального ожирения, адипокинового статуса, функционального состояния почек. Помимо описательной статистики, сравнения групп между собой и корреляционного анализа, использовали многофакторный регрессионный анализ с построением уравнений регрессии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 4-й, 3-й и 4-й группами не только по индексу массы тела (ИМТ) – 23,9 [22,4; 24,3] vs 32,8 [31,1; 36,3], 23,9 [22,4; 24,3] vs 33,6 [30,8; 35,6], 32,8 [31,1; 36,3] vs 24,1 [23,1; 24,5], 33,6 [30,8; 35,6] vs 24,1 [23,1; 24,5] кг/м² соответственно, но и по проценту висцерального жира (7,0 [6,0; 8,0] vs 14,0 [11,0; 16,0] vs 18,0 [14,3; 22,0] vs 8,0 [5,0; 10,0] % в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах соответственно – $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3}, p_{2-4}, p_{3-4}$ менее 0,0001, $p_{1-4} = 0,022$. Уровень лептина сыворотки крови был достоверно ниже в 1-й группе в сравнении со 2-й, 3-й, 4-й, а также в 4-й группе в сравнении с 3-й (6,9 [6,6; 22,7] vs 64,8 [59,3; 70,3], 63,6 [42,0; 86,1], 58,7 [18,9; 73,5] и 58,7 [18,9; 73,5] vs 63,6 [42,0; 86,1] нг/мл соответственно). Концентрация адипонектина сыворотки крови была статистически значимо выше в 1-й группе в сравнении со 2-, 3-й и в 4-й группе в сравнении с 3-й (36,6 [29,2; 44,1] vs 18,9 [17,1; 20,6] vs 26,9 [22,2; 32,2] vs 26,9 [22,2; 32,2] нг/мл соответственно). Индекс висцерального ожирения (VAI) составил 1,49 [1,24; 2,07] vs 2,58 [2,03; 3,37] vs 3,08 [2,59; 3,84] vs 2,36 [1,81; 3,13] у.е. в 1-, 2-, 3-, 4-й группах соответственно, $p_{1-2} = 0,0007$, $p_{1-4} = 0,0001$, $p_{2-3} = 0,017$, p_{1-3} и p_{3-4} менее 0,00001. Отмечено достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 3-й и 4-й группах в сравнении с 1-й группой (59,0 [53,0; 67,8] и 69,0 [62,0; 83,0] vs 75,0 [68,0; 96,0] мл/мин/1,73 м² соответственно), а также в 3-й группе в сравнении со 2-й и 4-й (59,0 [53,0; 67,8] vs 71,0 [60,0; 86,5] и 69,0 [62,0; 83,0] мл/мин/1,73 м² соответственно). Уровень альбуминурии нарастал по мере присоединения к АГ ожирения и/или ХСН (14,2 [3,7; 44,4] vs 36,9 [13,6; 118,2] vs 149,8 [92,2; 247,6] vs 72,0 [36,2; 104,7] мг/г в 1-, 2-, 3-й и 4-й группах соответственно, различия статистически значимы между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 3-й и 4-й группами). Концентрация β_2 -микроглобулинов в моче была достоверно ниже в 1-й группе в сравнении с 3-й и 4-й (0,10 [0,05; 0,42] vs 0,25 [0,20; 0,31] vs 0,27 [0,19; 0,31] мкг/мл). Корреляционный анализ выявил особенности влияния висцерального ожирения, адипокинового статуса на функциональное состояние почек в каждой из изучаемых групп. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование подтвердило негативное влияние висцерального ожирения, гиперлептинемии и гипoadипонектинемии на прогрессирующее ухудшение функционального состояния почек у больных АГ по мере присоединения к ней ожирения и/или ХСН.

Ключевые слова: функциональное состояние почек, адипокиновый статус, лептин, адипонектин, висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность

М.Е. Statsenko, M.V. Derevyanchenko, S.V. Fabritskaya, Yu.A. Ryndina*

INFLUENCE OF VISCERAL OBESITY AND ADIPOKIN STATUS ON THE RENAL FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY AND CHRONIC HEART FAILURE

Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Контактная информация:

*Стаценко М.Е. 400131, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. ФГБОУ «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: 8-(8442) 38-53-57; 53-23-35; e-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312.

Corresponding author:

*Mikhail E. Statsenko, 400131, Volgograd, Pavshih Bortscov sq., 1. Volgograd State Medical University Department of Internal Medicine. Phone: 8- (8442) 38-53-57; 53-23-35, E-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effect of visceral obesity, adipokine status on the functional state of the kidneys in patients with arterial hypertension (AH), obesity, and chronic heart failure (CHF). **PATIENTS AND METHODS.** 383 AH patients aged 45–70 years were divided into four groups: group 1 – persons with AH without obesity and CHF, group 2 – AH + obesity without CHF, group 3 – AH + obesity + CHF, group 4 – AH + CHF without obesity. A clinical examination was carried out, the indicators of visceral obesity, adipokine status, and functional state of the kidneys were assessed. In addition to descriptive statistics, comparison of groups with each other, and correlation analysis, multivariate regression analysis was used with the construction of regression equations. **RESULTS.** Revealed statistically significant differences between 1 and 2, 1 and 3, 2 and 4, 3 and 4 groups not only in body mass index (BMI) – 23.9 [22.4; 24.3] vs 32.8 [31.1; 36.3], 23.9 [22.4; 24.3] vs 33.6 [30.8; 35.6], 32.8 [31.1; 36.3] vs 24.1 [23.1; 24.5], 33.6 [30.8; 35.6] vs 24.1 [23.1; 24.5] kg / m², respectively, but also by the percentage of visceral fat (7.0 [6.0; 8.0] vs 14.0 [11.0; 16.0] vs 18.0 [14.3; 22.0] vs 8.0 [5.0; 10.0] % in groups 1, 2, 3 and 4, respectively – p1-2, p1-3, p2-3, p2-4, p3-4 less than 0.0001, p1-4 = 0.022. The level of leptin in blood serum was significantly lower in group 1 in comparison with 2, 3, 4, and in group 4 in comparison with 3 (6.9 [6.6; 22.7] vs 64.8 [59.3; 70.3], 63.6 [42.0; 86.1], 58.7 [18.9; 73.5] and 58.7 [18.9; 73.5] vs 63.6 [42.0; 86.1] ng / ml, respectively) The serum adiponectin concentration was statistically significantly higher in group 1 compared with group 2, 3 and in group 4 compared with group 3 (36.6 [29.2; 44.1] vs 18.9 [17.1; 20.6] vs 26.9 [22.2; 32.2] and 36.8 [20.2; 62.8] vs 26.9 [22.2; 32.2] ng / ml, respectively) Visceral obesity index (VAI) was 1.49 [1.24; 2.07] vs 2.58 [2.03; 3.37] vs 3.08 [2.59; 3.84] vs 2.36 [1.81; 3.13] c.u. in groups 1, 2, 3, 4, respectively, p1-2 = 0.0007, p1-4 = 0.0001, p2-3 = 0.017, p1-3 and p3-4 less than 0.00001. There was a significant decrease in the glomerular filtration rate (GFR) in groups 3 and 4 in comparison with group 1 (59.0 [53.0; 67.8] and 69.0 [62.0; 83.0] vs 75.0 [68.0; 96.0] ml / min / 1.73 m², respectively), as well as in group 3 in comparison with 2 and 4 (59.0 [53.0; 67.8] vs 71.0 [60.0; 86.5] and 69.0 [62.0; 83.0] ml / min / 1.73 m², respectively). The level of albuminuria increased with adherence to hypertension of obesity and / or CHF (14.2 [3.7; 44.4] vs 36.9 [13.6; 118.2] vs 149.8 [92.2; 247.6] vs 72.0 [36.2; 104.7] mg / g in groups 1, 2, 3 and 4, respectively, the differences are statistically significant between 1 and 2, 1 and 3, 1 and 4, 2 and 3, 3 and 4 groups). The concentration of β 2-microglobulins in urine was significantly lower in group 1 compared with groups 3 and 4 (0.10 [0.05; 0.42] vs 0.25 [0.20; 0.31] vs 0.27 [0.19; 0.31] μ g / ml). Correlation analysis revealed the peculiarities of the influence of visceral obesity, adipokine status on the functional state of the kidneys in each of the studied groups. **CONCLUSION.** The study confirmed the negative effect of visceral obesity, hyperleptinemia, and hypo adiponectinemia on the progressive deterioration of the renal function in hypertensive patients with adherence to obesity and/or CHF.

Keywords: renal function, adipokine status, leptin, adiponectin, visceral obesity, arterial hypertension, chronic heart failure

Для цитирования: Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Влияние висцерального ожирения и адипокинового статуса на функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией, ожирением и хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2021;25(6):39-48. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-39-48

For citation: Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Fabritskaya S.V., Ryndina Yu.A. Influence of visceral obesity and adipokin status on the renal function in hypertensive patients with obesity and chronic heart failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):39-48. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-39-48

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Она запускает сердечно-сосудистый континуум, который завершается формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [1]. Наряду с этим, регистрируется значительный рост ХСН. В Российской Федерации основными причинами ХСН являются АГ и ишемическая болезнь сердца [2]. По данным исследования ЭПОХА, АГ приводит к развитию ХСН у 78–80% наших соотечественников. АГ и ХСН имеют тесную патогенетическую связь и взаимно негативное воздействие, что значительно отягощает прогноз для пациентов. За последние десятилетия вектор исследований, посвящённых АГ и ХСН, значительно изменился: исключительно кардиологическая проблема приобрела мультидисциплинарный характер.

С другой стороны – АГ является пусковым механизмом в поражении почек [3–5]. Присоединение к АГ ожирения приводит к дальнейшему про-

грессированию дисфункции почек [6–8]. Большой вклад в это вносят висцеральное ожирение и адипокины [9].

Наиболее уязвимой группой пациентов в оценке функционального состояния почек становятся лица, у которых АГ сочетается с ожирением и ХСН. Высокий риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений обуславливает неблагоприятный прогноз среди данной категории пациентов. Это связано как с общностью патогенетических механизмов поражения сердца, почек и сосудов у больных АГ и ХСН при присоединении ожирения: нейрогормональной активацией, дисфункцией эндотелия, активацией провоспалительных цитокинов, нарушениями микроциркуляции, ригидностью магистральных сосудов, так и дополнительными механизмами, присущими ожирению, – висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью, липо- и глюкозотоксичностью.

Цель: оценить влияние висцерального ожирения, адипокинового статуса на функциональное состояние почек у больных АГ, ожирением и ХСН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах включено 383 больных с АГ II–III стадий 45–70 лет. Пациенты были разделены на четыре группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности АГ, частоте сокращений сердца (ЧСС) – табл. 1.

У всех больных подтверждена хроническая болезнь почек (ХБП). 1-я группа представлена 105 лицами с АГ без ожирения и ХСН, 2-я группа – 87 пациентами с АГ в сочетании с ожирением без ХСН, 3-я группа – 101 больным с АГ с ожирением и ХСН, 4-я группа – 90 пациентами с АГ и ХСН без ожирения. У больных 3-й и 4-й групп диагностирована ХСН I–IIA стадии I–III функциональ-

ного класса (ФК) ишемического генеза вследствие перенесенного инфаркта миокарда давностью от 1 года до 5 лет. Всем пациентам проводилась базисная терапия АГ и ХСН (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокатор, ацетилсалициловая кислота, статин), при необходимости назначались нитраты, диуретики, антагонисты кальция. Средние дозировки препаратов базисной терапии между лицами 3-й и 4-й групп достоверно не различались.

Критериями исключения из исследования были: неконтролируемая злокачественная АГ, острые коронарные синдромы и нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца и на-

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографические показатели включенных в исследование больных (Me [25 %;75 %])

Clinical and demographic indicators of the patients included in the study (Me [25 %;75 %])

Показатель	1-я группа АГ с нормальным ИМТ и без ХСН n=105	2-я группа АГ + ИМТ более 30 кг/м ² без ХСН n=87	3-я группа АГ + более 30 кг/м ² + ХСН n=101	4-я группа АГ с нормальным ИМТ + ХСН n=90
Мужчины/женщины, %	52,4/47,6	57,5/42,5	54,5/45,5	53,3/46,7
Возраст, лет	62 [58; 64]	62 [55; 66]	63 [57; 66]	62 [58; 69]
ИМТ, кг/м ²	23,9 ^{*,†} [22,4; 24,3]	32,8 ^{††} [31,1; 36,3]	33,6 ^{§§} [30,8; 35,6]	24,1 [23,1; 24,5]
ОТ, см	81,5 ^{*,†} [76,3; 87,8]	104,0 ^{††} [98,5; 110,5]	105,0 ^{§§} [100,0; 110,8]	81,0 [76,0; 83,0]
ОБ, см	99,5 ^{*,†,§} [96,8; 100,0]	115,0 ^{*,††} [110,0; 127,0]	112,0 ^{§§} [106,0; 114,0]	93,0 [88,0; 96,0]
ОТ/ОБ, у.е.	0,85 ^{*,†} [0,79; 0,88]	0,90 ^{*,††} [0,84; 0,97]	0,96 ^{§§} [0,91; 0,99]	0,86 [0,83; 0,90]
Число больных с абдоминальным ожирением по ОТ/ОБ, %	12,5 ^{*,†,§}	71,4 ^{*,††}	86,5 ^{§§}	26,7
Число больных с абдоминальным ожирением по ОТ, %	12,5 ^{*,†,§}	94,3 ^{*,††}	100,0 ^{§§}	23,3
Подкожный жир, %	30,5 ^{*,†} [19,2; 36,5]	45,3 ^{*,††} [40,0; 49,5]	41,6 ^{§§} [34,8; 46,3]	30,5 [16,6; 32,7]
Висцеральный жир, %	7,0 ^{*,†,§} [6,0; 8,0]	14,0 ^{*,††} [11,0; 16,0]	18,0 ^{§§} [14,3; 22,0]	8,0 [5,0; 10,0]
Количество больных с висцеральным ожирением, %	0,0 ^{*,†,§}	100,0 ^{††}	100,0 ^{§§}	36,7
Курящие, %	7,0 ^{*,†,§}	20,0 ^{**}	39,0 ^{§§}	20,0
ФК I ХСН, %	–	–	24,8	25,6
ФК II ХСН, %	–	–	61,4	61,1
ФК III ХСН, %	–	–	13,8	13,3
Наличие ХБП, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Длительность АГ, лет	14,0 [11,0; 17,0]	13,5 [9,0; 20,0]	13,5 [10,0; 18,0]	14,0 [10,0; 18,0]
Число больных, получающих статины, %	0 ^{*,†,§}	29 ^{*,††}	100	100
Доза аторвастатина, мг/сут		20,0 ^{*,††} [17,5; 20,0]	26,3 [10,0; 40,0]	26,1 [10,0; 34,0]
САД «офисное», мм рт. ст.	158 ^{†,§} [145; 165]	160 ^{*,††} [150; 170]	120 [117; 130]	120 [115; 130]
ДАД «офисное», мм рт. ст.	98 ^{†,§} [90; 100]	100 ^{*,††} [94; 108]	80 ^{§§} [70; 84]	75 [65; 80]
ПАД «офисное», мм рт. ст.	60 ^{†,§} [50; 62]	60 ^{*,††} [55; 70]	40 ^{§§} [60; 77]	45 [45; 55]
ЧСС, уд/мин	67 [58; 74]	69 [64; 78]	68 [62; 71]	68 [60; 72]

Примечание. ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; * Достоверность различий между 1-й и 2-й группами; † достоверность различий между 1-й и 3-й группами; § достоверность различий между 1-й и 4-й группами; ** достоверность различий между 2-й и 3-й группами; †† достоверность различий между 2-й и 4-й группами; §§ достоверность различий между 3-й и 4-й группами.

Note: WC – waist circumference; HC – thigh circumference; WC / HC – ratio of waist circumference to hip circumference; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; PAP – pulse blood pressure; * – reliability of differences between groups 1 and 2; † – Significant differences between groups 1 and 3; § – Significant differences between groups 1 and 4; ** – Significant differences between groups 2 and 3; †† – Significant differences between groups 2 and 4; §§ – Significant differences between groups 3 and 4 groups.

рушения ритма, сахарный диабет и другие тяжелые заболевания эндокринной системы, ожирение III степени, клинически выраженная печеночная недостаточность, ХБП выше С3б стадии, прием алкоголя более 30 г/сут, любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Проводили клиническое обследование, которое включало оценку общего состояния, измерение «офисного» артериального давления (АД) на обеих руках по стандартной методике, подсчет ЧСС, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) сантиметровой лентой, а также состава тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе Omron BF-508 – анализировали процент содержания в организме подкожного и висцерального жира. Под абдоминальным ожирением подразумевали соотношение $ОТ/ОБ > 0,9$ условных единиц (у.е.) для мужчин и $ОТ/ОБ > 0,85$ у.е. для женщин и/или $ОТ \geq 102$ см у мужчин и $ОТ \geq 88$ см у женщин, а под висцеральным ожирением – $\geq 9\%$ висцерального жира в организме [10].

Оценивали адипокиновый статус: уровень лептина (наборы «Leptin, Diagnostics Biochem», Канада) и адипонектина (наборы «Adiponectin, Mediagnost, GmbH», Германия) сыворотки крови определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного метода на анализаторе «Униплан», Россия.

Степень выраженности дисфункции жировой ткани изучали путем расчета индекса висцерального ожирения (VAI) [11].

Функциональное состояние почек оценивали по экскреции альбумина с мочой – альбуминурии по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи – АУ/Кр. мочи – иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин – 12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия на биохимическом анализаторе «Liasys» (AMS, Италия); уровню β_2 -микроглобулинов в спонтанной дневной порции мочи – методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа – ELISA с использованием наборов «Orgentec» (Германия); креатинина крови (методом Яффе при помощи колориметра фотоэлектрического концентрационного «КФК-2-УХЛ 4.2», Россия и набора реактивов «PLIVA-Lachema a.s.», Чехия) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [12].

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Microsoft Excel 2010», «Statistica 10.0». После проверки на нормальность распределений показателей по критерию Шапиро–Уилка использовали непараметрические методы обработки данных. Результаты представлены в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, $Q25$ и $Q75$ – 25 и 75 процентиля соответственно, для качественных величин – частоты встречаемости (%). Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При наличии достоверных различий по критерию Краскела–Уоллиса проводили последующие апостериорные сравнения по Бонферрони–Данну. В случае дихотомических показателей статистическую значимость различий долей оценивали с использованием точного метода Фишера. Значимость взаимосвязей изучали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Планирование и проведение исследования базировалось на принципах биоэтики и надлежащей клинической практики – протокол одобрения Региональным этическим комитетом № 192 – 2014 от 11.03.2014 г. Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 4-й, 3-й и 4-й группами не только по ИМТ (23,9 [22,4; 24,3] vs 32,8 [31,1; 36,3], 23,9 [22,4; 24,3] vs 33,6 [30,8; 35,6], 32,8 [31,1; 36,3] vs 24,1 [23,1; 24,5], 33,6 [30,8; 35,6] vs 24,1 [23,1; 24,5] кг/м² соответственно), но и по проценту висцерального жира (7,0 [6,0; 8,0] vs 14,0 [11,0; 16,0] vs 18,0 [14,3; 22,0] vs 8,0 [5,0; 10,0] % в 1-, 2-, 3-й и 4-й группах соответственно – p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} , p_{2-4} , p_{3-4} менее 0,0001, $p_{1-4} = 0,022$).

Количество больных с абдоминальным ожирением как по соотношению ОТ/ОБ, так и по показателю ОТ, было достоверно ниже в 1-й группе по сравнению со 2-, 3-, 4-й и в 4-й группе в сравнении со 2-й и 3-й – см. табл. 1.

В группе лиц с АГ, нормальным ИМТ и ХСН не встречались пациенты с висцеральным ожирением, в то время как во 2-, 3-й и 4-й группах процент больных с висцеральным ожирением составил 100, 100 и 36,7% соответственно ($p < 0,0001$ при каждом попарном сравнении групп между собой) – см. табл. 1.

Процент подкожного жира был сопоставим в 1-й и 4-й группах и ниже, чем во 2-й и 3-й группах – см. табл. 1. Также отмечены статистически значимые различия между 2-й и 3-й группами по этому показателю (45,3 [40,0; 49,5] vs 41,6 [34,8; 46,3] % соответственно).

Процент курящих был достоверно ниже среди лиц с АГ без ХСН и ожирения в сравнении со всеми остальными группами и статистически значимо выше среди лиц с АГ, ХСН и ожирением в сравнении с пациентами с АГ и ожирением и АГ и ХСН без ожирения (7,0 vs 20,0 vs 39,0 vs 20,0 % в 1-, 2-, 3-й и 4-й группах соответственно).

Количество больных, получающих гиполипидемическую терапию, было статистически значимо ниже в 1-й группе в сравнении со 2-, 3-й и 4-й группами, а также во 2-й группе в сравнении с 3-й и 4-й, а дозировка статинов достоверно ниже во 2-й группе по сравнению с 3-й и 4-й – см. табл. 1.

Уровни «офисного» систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД) были выше в 1-й и 2-й группах в сравнении с 3-й и 4-й, уровень ДАД был выше, а ПАД – ниже в 3-й группе, чем в 4-й (80 [70; 84] vs 75 [65; 80] и 40 [60; 77] vs 45 [45; 55] мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$).

Уровень лептина сыворотки крови был достоверно ниже в 1-й группе в сравнении со 2-, 3-, 4-й, а также в 4-й группе в сравнении с 3-й (6,9 [6,6; 22,7] vs 64,8 [59,3; 70,3], 63,6 [42,0; 86,1], 58,7 [18,9; 73,5] и 58,7 [18,9; 73,5] vs 63,6 [42,0; 86,1] нг/мл соответственно).

Концентрация адипонектина сыворотки крови была статистически значимо выше в 1-й группе в сравнении со 2-, 3-й и в 4-й группе в сравнении с 3-й (36,6 [29,2; 44,1] vs 18,9 [17,1; 20,6] vs 26,9 [22,2; 32,2] и 36,8 [20,2; 62,8] vs 26,9 [22,2; 32,2] нг/мл соответственно).

VAI составил 1,49 [1,24; 2,07] vs 2,58 [2,03; 3,37] vs 3,08 [2,59; 3,84] vs 2,36 [1,81; 3,13] у.е. в 1-, 2-, 3-, 4-й группах соответственно, $p_{1-2} = 0,0007$, $p_{1-4} = 0,0001$, $p_{2-3} = 0,017$, p_{1-3} и p_{3-4} менее 0,00001.

Процент лиц с дисфункцией жировой ткани был достоверно ниже среди пациентов с АГ без ожирения и ХСН в сравнении со всеми остальными группами, а число больных со 2 и 3 степенью нарушений статистически значимо чаще отмечено среди лиц с АГ, ХСН и ожирением в сравнении как с 1-й, так и с 4-й группами – табл. 2.

Обращает на себя внимание высокий процент больных с дисфункцией жировой ткани среди пациентов 1-й (24,8 %) и 4-й групп (66,7 %) при нормальном ИМТ ($p_{1-4} < 0,05$).

Отмечено достоверное снижение СКФ в 3-й и 4-й группах в сравнении с 1 группой (59,0 [53,0; 67,8] и 69,0 [62,0; 83,0] vs 75,0 [68,0; 96,0] мл/мин/1,73 м² соответственно), а также в 3-й группе в сравнении со 2-й и 4-й (59,0 [53,0; 67,8] vs 71,0 [60,0; 86,5] и 69,0 [62,0; 83,0] мл/мин/1,73 м² соответственно) – табл. 3.

Процент лиц со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² был статистически значимо меньше в 1-й группе в сравнении со 2-, 3-й и 4-й, а также во 2-й и 4-й группах в сравнении с 3-й (9,5 vs 23,0 vs 44,6 vs 23,3 % в 1-, 2-, 3-й и 4-й группах соответственно).

Таблица 2 / Table 2

Адипокиновый статус и индекс висцерального ожирения включенных в исследование больных (Me [25 %; 75 %])

Adipokine status and visceral obesity index of patients included in the study (Me [25 %; 75 %])

Показатель	1-я группа АГ с нормальным ИМТ и без ХСН n=105	2-я группа АГ+ ИМТ более 30 кг/м ² без ХСН n=87	3-я группа АГ + более 30 кг/м ² + ХСН n=101	4-я группа АГ с нормальным ИМТ + ХСН n=90
Лептин, нг/мл	6,9* ^{†, §} [6,6; 22,7]	64,8 [59,3; 70,3]	63,6 ^{§§} [42,0; 86,1]	58,7 [18,9; 73,5]
Адипонектин, нг/мл	36,6* [†] [29,2; 44,1]	18,9 [17,1; 20,6]	26,9 ^{§§} [22,2; 32,2]	36,8 [20,2; 62,8]
VAI, у.е.	1,49* ^{†, §} [1,24; 2,07]	2,58** [2,03; 3,37]	3,08 ^{§§} [2,59; 3,84]	2,36 [1,81; 3,13]
ATD 0, %	75,2* ^{†, §}	24,1**	2,0 ^{§§}	33,3
ATD 1, %	0,0* ^{†, §}	9,2	8,9	15,6
ATD 2, %	12,4* ^{†, §}	39,1	44,6 ^{§§}	30,0
ATD 3, %	12,4* [†]	27,6**	44,5 ^{§§}	20,1

Примечание. * Достоверность различий между 1-й и 2-й группами; [†] достоверность различий между 1-й и 3-й группами; [§] достоверность различий между 2-й и 4-й группами; ** достоверность различий между 2-й и 3-й группами; ^{††} достоверность различий между 2-й и 4-й группами; ^{§§} достоверность различий между 3-й и 4-й группами.

Note: * – reliability of differences between groups 1 and 2; [†] – reliability of differences between groups 1 and 3; [§] – reliability of differences between groups 2 and 4; ** – reliability of differences between groups 2 and 3; ^{††} – reliability of differences between groups 2 and 4 groups; ^{§§} – reliability of differences between 3 and 4 groups.

Таблица 3 / Table 3

Функциональное состояние почек включенных в исследование больных (Me [25 %;75 %])
The functional state of the kidneys of the patients included in the study (Me [25 %;75 %])

Показатель	1-я группа АГ с нормальным ИМТ и без ХСН n=105	2-я группа АГ+ИМТ более 30 кг/м ² без ХСН n=87	3-я группа АГ + более 30 кг/м ² + ХСН n=101	4-я группа АГ с нормальным ИМТ + ХСН n=90
Креатинин крови, мкмоль/л	83,5 ^{†,§} [77,2; 98,0]	88,5 ^{**} , ^{††} [72,0; 99,5]	109,8 ^{§§} [101,3; 119,0]	101,6 [85,4; 112,1]
СКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	75,0 ^{†,§} [68,0; 96,0]	71,0 ^{**} [60,0; 86,5]	59,0 ^{§§} [53,0; 67,8]	69,0 [62,0; 83,0]
СКФ СКД-EPI <60 мл/мин/1,73 м ² , %	9,5 ^{†,§}	23,0 ^{**}	44,6 ^{§§}	23,3
Стадия ХБП по СКФ:				
C1, % больных	26,7 ^{†,§}	23,0 ^{**}	5,0 ^{§§}	13,3
C2, % больных	63,8	54,0	50,5	63,3
C3a, % больных	9,5 ^{†,§}	23,0 ^{**}	44,5 ^{§§}	20,0
C3b, % больных	0,0	0,0	0,0	3,4
АУ/Кр, мг/г	14,2 ^{*,†,§} [3,7; 44,4]	36,9 ^{**} [13,6; 118,2]	149,8 ^{§§} [92,2; 247,6]	72,0 [36,2; 104,7]
АУ/Кр.>30 мг/г, %	37,1 ^{†,§}	51,7 ^{**,††}	92,1 ^{§§}	71,1
СКФ СКД-EPI <60 мл/мин/1,73 м ² + АУ/Кр.>30 мг/г, %	0 ^{†,§}	6,9 ^{**,††}	50,5 ^{§§}	23,3
β2-микроглобулины, мкг/мл	0,10 ^{†,§} [0,05; 0,42]	0,23 [0,13; 0,44]	0,25 [0,20; 0,31]	0,27 [0,19; 0,31]

Примечание. * Достоверность различий между 1-й и 2-й группами; † достоверность различий между 1-й и 3-й группами; § достоверность различий между 1-й и 4-й группами; ** достоверность различий между 2-й и 3-й группами; †† достоверность различий между 2-й и 4-й группами.

Note: * – reliability of differences between groups 1 and 2; † – reliability of differences between groups 1 and 3; § – reliability of differences between groups 1 and 4; ** – reliability of differences between groups 2 and 3; †† – reliability of differences between groups 2 and 4 groups; §§ – reliability of differences between 3 and 4 groups.

Уровень АУ/Кр. мочи нарастал по мере увеличения ИМТ в сочетании с АГ и/или ХСН (14,2 [3,7; 44,4] vs 36,9 [13,6; 118,2] vs 149,8 [92,2; 247,6] vs 72,0 [36,2; 104,7] мг/г в 1-, 2-, 3-й и 4-й группах соответственно, различия статистически значимы между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 3-й и 4-й группами). Процент лиц с отношением АУ/Кр. мочи >30 мг/г был статистически значимо ниже в 1-й группе в сравнении со 2-, 3-й и 4-й, во 2-й группе в сравнении с 3-й и 4-й, в 4-й группе в сравнении с 3-й (37,1 vs 51,7 vs 92,1 vs 71,1 % в 1-, 2-, 3-й и 4-й группах соответственно).

Процент лиц с сочетанием сниженной СКФ<60 мл/мин/1,73 м² и альбинурией по соотношению АУ/Кр. мочи >30 мг/г был статистически значимо выше у лиц с АГ и ожирением, ХСН по сравнению с 1-, 2-й и 4-й группами (50,5 vs 0,0 vs 6,9 vs 23,3 % в 3-, 1-, 2-й и 4-й группах соответственно).

Концентрация β₂-микроглобулинов в моче была достоверно ниже в 1-й группе в сравнении с 3-й и 4-й (0,10 [0,05; 0,42] vs 0,25 [0,20; 0,31] vs 0,27 [0,19; 0,31] мкг/мл).

Корреляционный анализ в 1-й группе выявил обратную связь между процентом висцерального жира и СКФ (Rs=–0,57), VAI и СКФ (Rs=–0,76), прямую зависимость между уровнем β₂-микроглобулинов в моче и ОТ (Rs=0,67), ОБ (Rs=0,65) – во всех случаях p<0,05.

Во 2-й группе отмечены зависимости между VAI и концентрацией β₂-микроглобулинов в моче (Rs=0,71) – p<0,05.

В 3-й группе анализ показал взаимосвязи между СКФ и ОБ (Rs=–0,43), уровнем лептина (Rs=–0,39), β₂-микроглобулинов в моче (Rs=–0,20), VAI (Rs=–0,37), АУ/Кр. мочи (Rs=–0,56); между АУ/Кр. мочи и ОТ (Rs=0,27), ОТ/ОБ (Rs=0,26), уровнем висцерального жира (Rs=0,26), β₂-микроглобулинов в моче (Rs=0,24), лептина (Rs=0,20), VAI (Rs=0,19); между концентрацией β₂-микроглобулинов в моче и процентом висцерального жира (Rs=0,24), уровнем лептина (Rs=0,38), VAI (Rs=0,43) – во всех случаях p<0,05.

В 4-й группе выявлены средней силы связи между СКФ и уровнем висцерального жира (Rs=–0,32), лептина (Rs=–0,57), VAI (Rs=–0,40); между АУ/Кр. мочи и процентом висцерального жира (Rs=0,23), концентрацией лептина (Rs=0,76), VAI (Rs=0,44); между уровнем β₂-микроглобулинов в моче и висцерального жира (Rs=0,24), лептина (Rs=0,44), VAI (Rs=0,24).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обращает на себя внимание наличие статистически значимых различий между лицами с «изолированной» АГ и АГ + ХСН с нормальным ИМТ по встречаемости как абдоминального, так

и висцерального ожирения, что свидетельствует о неблагоприятном распределении жировой ткани в области живота и на внутренних органах у больных с сочетанием АГ и ХСН и является дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и снижения функции почек в этой группе [13].

Выявленный статистически значимый более высокий процент курящих лиц в группе больных с АГ, ХСН и ожирением мог стать еще одним фактором, приводящим к прогрессированию поражения сердца и почек [13].

Достоверные различия по частоте приема статинов между изучаемыми группами закономерны и связаны с выполнением национальных рекомендаций и протоколов ведения больных, перенесших инфаркт миокарда [14].

Статистически значимые отличия в уровнях «офисного» АД вероятно связаны с приемом постоянной гипотензивной терапии и невозможностью проведения «отмывочного периода» у лиц 3-й и 4-й групп, перенесших инфаркт миокарда.

Высокая концентрация лептина среди пациентов с АГ, ХСН независимо от величины ИМТ может быть обусловлена его влиянием на метаболические процессы. Так, известно, что лептин регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя ткани от эктопического накопления липидов (липотоксикоза). Гиперлептинемия приводит к лептинорезистентности – при этом активируется перекисное окисление липидов, что стимулирует развитие липотоксических нарушений: эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса [15]. Лептин является маркером висцерального ожирения, а также фиброза и воспаления. В ряде исследований продемонстрировано возможное участие лептина в ремоделировании миокарда [16]. Лептин стимулирует сердечную гипертрофию напрямую через сложные механизмы сигнализирования клеток и косвенно через свое влияние на артериальное давление и симпатическую нервную систему. Лептин также оказывает отрицательное инотропное воздействие на кардиомиоциты через эндогенную продукцию NO [17].

Высокий процент больных с дисфункцией жировой ткани среди пациентов 1-й и 4-й групп с нормальным ИМТ показывает практическую значимость параллельного расчета не только ИМТ, но и VAI. Достоверное увеличение процента лиц с нарушением функции жировой ткани в 4-й группе в сравнении с 1-й, вероятно, связано с более неблагоприятным липидным профилем у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Результаты исследования демонстрируют, что по мере увеличения ИМТ и/или присоединения к АГ ХСН статистически значимо ухудшается функциональное состояние почек: растет соотношение АУ/Кр. мочи – более чем в 2,5 раза при сравнении больных 1-й и 2-й групп и более, чем десятикратно при сравнении больных 1-й и 3-й групп. Рост уровня АУ/Кр. мочи при сочетании АГ с ожирением, ХСН ассоциирован с повреждением гломерулярных эндотелиоцитов, что подтверждает ранее поражение клубочкового аппарата у лиц с «изолированной» АГ и его прогрессию при ИМТ более 30 кг/м² и ХСН [9, 18, 19].

Достоверное снижение СКФ в 3-й и 4-й группах в сравнении с 1-й группой обусловлено, с одной стороны, вкладом ХСН в уменьшение числа нефронов, с другой – негативным влиянием висцерального ожирения на функциональное состояние почек [20–24]. Для больных АГ в сочетании с ИМТ более 30 кг/м² и ХСН характерны относительный дефицит массы нефронов в условиях повышенной общей массы тела, развитие и прогрессирование внутр клубочковой гипертензии, сопровождающейся пролиферацией клеток клубочка, гиперпродукцией компонентов межклеточного матрикса, накоплением его в области мезангиума, увеличением продукции вещества базальной мембраны клубочка и ее утолщением, нарушением ее проницаемости [25, 26]. Снижение перфузии вследствие механического сдавления почечных вен, лимфатических сосудов и почечной паренхимы, а также повышение внутр почечного давления способствуют развитию воспалительного процесса и фиброза в интерстициальной ткани почек [27]. Полученные нами данные согласуются с выводами С. Garofalo и соавт. [23].

Таким образом, статистически значимо более высокий процент лиц с сочетанием сниженной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией по соотношению АУ/Кр. мочи > 30 мг/г в 3-й группе по сравнению с 1-, 2-й и 4-й свидетельствует о прогностически наиболее неблагоприятном профиле функционального состояния почек у лиц с АГ, ожирением и ХСН.

Достоверный рост концентрации β_2 -микроглобулинов в моче, характеризующийся снижением функции проксимальных канальцев почек, в 3-й и 4-й группах в сравнении с 1-й группой обусловлен задержкой жидкости у больных ХСН, прогрессированием висцерального ожирения, что приводит к увеличению канальцевой реабсорбции натрия, а также кумулятивным негативным влиянием на почки в наиболее выраженной степени у

больных с сочетанием АГ, ИМТ более 30 кг/м² и ХСН. Кроме того, увеличение концентрации β_2 -микроглобулинов в моче у больных АГ в сочетании с коморбидной патологией (ожирение, ХСН) может быть связано с локализацией рецепторов к лептину в клетках канальцевого эпителия.

В работах последних лет показано, что при ожирении лептин индуцирует продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [28]. Избыток лептина может непосредственно активировать пролиферацию мезангиоцитов и продукцию ими медиаторов фиброгенеза, обладает антинатрийуретическим действием и значительно усиливает инсулинорезистентность [29]. В связи с тем, что данный гормон экскретируется почками, то при прогрессии стадии ХБП его уровень повышается. Этому способствуют такие факторы, как тучность и воспаление [30].

В экспериментах на животных показано, что лептин вызывает быстрое увеличение клубочковых эндотелиальных клеток, экспрессию трансформирующего фактора роста β_1 c, повышение образования рибонуклеиновой кислоты коллагена IV типа. Эти факторы приводят к гломерулосклерозу и протеинурии. Кроме того, лептин связан с адренергической активацией, повышением АД, тахикардией, что объединяет повреждение почек и АГ при ожирении, ХСН. С увеличением ИМТ прогрессирует увеличение концентрации лептина в сыворотке крови, достигая максимальных значений у пациентов с морбидным ожирением [31]. Опосредованное влияние лептина на почку описано в работах J. Chdek и соавт. [32].

Установлено, что адипонектин угнетает процессы дифференцировки преадипоцитов, препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, трансформации макрофагов в пенистые клетки, пролиферации миграции миоцитов, захвату липопротеидов низкой плотности при формировании атеросклеротической бляшки, что указывает на его антиатерогенное и противовоспалительное действие [33].

Результаты корреляционного анализа выявили особенности влияния висцерального ожирения, адипокинового статуса на функциональное состояние почек в каждой из изучаемых групп. Многочисленные статистически значимые зависимости демонстрируют наличие тесных отношений между функциональным состоянием почек, инструментальными и лабораторными маркерами ожирения, адипокинового статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с фенотипом АГ+ХСН и нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ статистически значимо чаще обнаруживается абдоминальное и висцеральное ожирение при сопоставимых цифрах ИМТ в пределах нормальных величин.

Достоверное увеличение процента лиц с нарушением функции жировой ткани в группе пациентов с сочетанием АГ с ХСН и нормальным ИМТ в сравнении с больными с «изолированной» АГ вероятно связано с более неблагоприятным липидным профилем у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда.

Уровень лептина сыворотки крови был достоверно ниже, а концентрация адипонектина выше в группе с «изолированной» АГ в сравнении с коморбидными пациентами (АГ + ИМТ более 30 кг/м²; АГ + ИМТ более 30 кг/м² + ХСН, АГ + ХСН с нормальным ИМТ).

По мере увеличения ИМТ при АГ и/или ХСН статистически значимо ухудшается функциональное состояние почек в виде роста соотношения АУ/Кр. мочи – более чем в 2,5 раза при сравнении больных с «изолированной» АГ и АГ + ИМТ более 30 кг/м² и более, чем десятикратно при сравнении лиц с «изолированной» АГ и АГ + ИМТ более 30 кг/м² + ХСН, а также роста концентрации β_2 -микроглобулинов в моче и снижения СКФ среди больных с АГ, ИМТ более 30 кг/м² и ХСН и АГ с ХСН без ожирения в сравнении с лицами с «изолированной» АГ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
2. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factor in Russian population in 2012–2013 year. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(6):4–11. (In Russ.)
3. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Russian Society of Cardiology (RC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4083. (In Russ.)
5. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Клинические рекомендации. *Системные гипертензии* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
6. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension* 2019;16(1):6–31. (In Russ.)

4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
5. Omboni S, Posokhov I, Parati G et al. Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS registry. *Journal of Hypertension* 2020;38(4):701–715. doi:10.1097/HJH.0000000000002312
6. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol renovasc Dis* 2014;18(7):75–88. doi:10.2147/IJNRD.S39739
7. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Шилина НН и др. Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением. *Нефрология* 2016;20(5):43–49
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Shilina NN et al. Renal function in patients with cardiovascular disease and obesity. *Nephrology* 2016;20(5):43–49. (In Russ.)
8. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями. *Нефрология* 2017;21(5):14–21. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-5-5-18
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Features of the structural and the functional state of kidneys and the function of endothelium in hypertensive patients with metabolic disturbances. *Nephrology* 2017;21(5):14–21. (In Russ.)
9. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Нефрология* 2018;22(5):51–57. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-5-51-57
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Renal function and cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Nephrology* 2018;22(5):51–57. (In Russ.)
10. Недогода СВ, Барыкина ИН, Саласюк АС. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2017;1(61):134–140
- Nedogoda SV, Barykina IN, Salasyuk AS. National clinical recommendations for obesity: concept and perspectives. *Vestnik of Volgograd State medical university* 2017;1(61):134–140. (In Russ.)
11. Marco C Amato, Carla Giordano, Maria Pitrone, Aldo Galluzzo. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011; 10:183. doi:10.1186/1476-511X-10-183
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
13. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(6):7–122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology* 2018;(6):7–122. (In Russ.)
14. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4103. (In Russ.)
15. Mona P Nasrallah, Fuad N Ziyadeh. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney. *Semin Nephro* 2013;33(1):54–65. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.005
16. Traver JG, Kamal FA, Robbins J et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res* 2016;118(6):1021–1040. doi:10.1161/CircResAHA.115.306565
17. Гриценко ОВ, Чумакова ГА, Шевляков ИВ, Трубина ЕВ. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(5):81–86. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-81-86
- Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, Trubina EV. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian Journal of Cardiology* 2018;(5):81–86. (In Russ.)
18. Стаценко МЕ, Фабрицкая СВ, Рындина ЮА. Роль ожирения в поражении почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2020;24(5):29–36. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-5-29-36
- Statsenko ME, Fabritskaya SV, Ryndina YuA. The role of obesity in renal damage in patients with chronic heart failure. *Nephrology* 2020;24(5):29–36. (In Russ.)
19. Hui-Mei Chen, Yan Chen, Yi-De Zhang et al. Evaluation of metabolic risk marker in obesity-related glomerulopathy. *J Ren Nutr* 2011;21(4):309–315. doi:10.1053/j.jrn.2010.06.019
20. John E Hall, Jussara M. do Carmo, Alexandre A da Silva et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116(6):991–1006. doi:10.1161/CircResAHA.116.305697
21. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36(23):1437–1444. doi:10.1093/eurheartj/ehv010
22. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(10):610–623. doi:10.1038/nrneph.2016.113
23. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R et al. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int* 2017;91(5):1224–1235. doi:10.1016/j.kint.2016.12.013
24. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология* 2014;3(18):24–33
- Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI et al. Clinical and pathogenetical aspects of kidney damage in obesity (review). *Nephrology* 2014;18(3):24–33. (In Russ.)
25. Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol* 2013;33(1):14–22. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.006
26. Садугаева ИА, Васюк ЮА, Трофименко ОС и др. Ожирение при метаболическом синдроме и почечная дисфункция. *Терапевтический архив* 2016;88(10):93–98. doi:10.17116/terarkh201688693-98
- Sadulaeva IA., Vasyuk YuA, Trofimenko OS. et al. Obesity in metabolic syndrome, as well as kidney dysfunction. *Ter arh* 2016;88(10):93–98. (In Russ.)
27. John A D'Elia, Bijan Roshan, Manish Maski, Larry A. Weinrauch Manifestation of renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction of the kidney. *Int J Nephrol renovasc Dis* 2009;2:39–49. doi:10.2147/ijnrd.s7999
28. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Афонина СН и др. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология* 2017;21(3):25–38. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-25-38
- Vyalkova AA, Lebedeva EN, Afonina SN et al. Kidney diseases and obesity: molecular relationship and new approaches to diagnosis (literature review). *Nephrology* 2017;21(3):25–38. (In Russ.)
29. Locatelli F, Pozzoni P, Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):281–85. doi:10.1681/ASN.2005121332
30. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации 2021. Ассоциация нефрологов 2021;1–233. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
- Chronic kidney disease. Clinical recommendations 2021. *Association of Nephrologists* 2021;1–233. (In Russ.)

31. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямов МГ и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ* 2010;12(1):34–38

Kryachkova AA, Savelyeva SA, Gallyamov MG et al. The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. *Nephrology and dialysis* 2010;12(1):34–38. (In Russ.)

32. Jerzy Chudek, Marcin Adamczak, Teresa Nieszporek, Andrzej Wiecek. Adipose tissue as an endocrine organ – a nephrologist's perspective. *Contrib Nephro* 2006;151:70–90. doi: 10.1159/000095320

33. Caroline MW, van Stijn, Jason Kim et al. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. *PLoS One* 2014;9(1):86–94. doi: 10.1371/journal.pone.0086404

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

Сведения об авторах:

Проф. Стаценко Михаил Евгеньевич, д-р мед. наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней. Тел.: 8-(8442) 38-53-57; 53-23-35; e-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312

Доц. Деревянченко Мария Владимировна, д-р мед. наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра внутренних болезней. Тел.: 89023866940; e-mail: derevjanchenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6232-4583

Доц. Фабрицкая Светлана Валерьевна, канд. мед. наук
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра внутренних болезней. Тел.: +79023104224; e-mail: lanabelenkova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5736-2235

Аспирант Рындина Юлия Андреевна
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации; кафедра внутренних болезней. Тел.: +7(937)5500708; e-mail: rindina91@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9351-3002.

About the author:

Prof. Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DmedSci., Vice-rector for research, Head of the Department of Internal Medicine of Volgograd State Medical University.

Affiliations: 400131, Pavshih Bortsov sq., 1, Volgograd, Russia, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia, the Department of Internal Medicine. Phone: 8- (8442) 38-53-57; 53-23-35, E-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312

Dr. M. Derevyanchenko, MD, PhD, DmedSci., assistant of Professor, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia, the Department of Internal Medicine

Affiliations: 400001, Pugachevskaya str., app. 5G, flat 2, Volgograd, Russia. Phone: 89023866940; E-mail: derevjanchenko@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6232-4583

Svetlana V. Fabritskaya, Ph.D. of Medical Sciences. assistant of Professor, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia, the Department of Internal Medicine.

Affiliations: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131. Phone: +7(902)3104224; e-mail: lanabelenkova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5736-2235

Yuliya A. Rindina, PhD student, the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia, the Department of Internal Medicine.

Affiliations: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131. Phone: +7(937)5500708; e-mail: rindina91@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9351-3002

Поступила в редакцию: 30.06.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 30.06.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, А.В. Хрипун, 2021
УДК 616.61-072.74-06 : 616.12-005.4-06

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-49-55

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

ПРЕДИКТОРНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ β_2 -МИКРОГЛОБУЛИНУРИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

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

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Актуальность выявления новых биомаркеров кардиоренального синдрома у пациентов с ИБС не вызывает сомнений. Перспективным является изучение показателей канальцевых дисфункций, как предикторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без первичной патологии почек. **ЦЕЛЬ.** Анализ влияния β_2 -микроглобулинурии на прогноз сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 90 пациентов с ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда. Коронарное шунтирование было выполнено у 64 человек, стентирование коронарных артерий – у 26. У всех пациентов осуществлялся сбор клинико-анамнестических данных, выполнялась стандартная лабораторная и инструментальная диагностика. Кроме того, определяли уровень и β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в первой утренней порции мочи в разные сроки исследования. Конечной точкой считали наличие острых форм ИБС – инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Выживаемость через 5,8±0,1 лет после реваскуляризации миокарда составила 69 %. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлена положительная линейная зависимость слабой силы между уровнем диастолического артериального давления (ДАД) и β_2 -МГ мочи, полученных до реваскуляризации миокарда ($r = 0,28$, $p = 0,03$). Более того, с помощью анализа выживаемости Каплана–Мейера показано влияние повышения β_2 -МГ в моче более 0,2 нг/мл на риск развития ОИМ в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда ($p = 0,025$). Установлено, что увеличение концентрации β_2 -МГ в моче, определенной до реваскуляризации миокарда, является статистически достоверным фактором риска развития нестабильной стенокардии в отдаленном периоде после РМ (χ^2 -критерий = 7,17, $p = 0,007$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показано, что повышение концентрации β_2 -МГ в моче увеличивает, отражающее наличие канальцевых дисфункций может быть рассмотрено как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: канальцевые дисфункции, β_2 -микроглобулин, ишемия миокарда, реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистый прогноз

Е.С. Levitskaya^{1*}, М.М. Batiushin¹, А.В. Khripun^{1,2}

PREDICTOR SIGNIFICANCE OF β_2 -MICROGLOBULINURIA IN DETERMINING THE RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

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

ABSTRACT

BACKGROUND. The relevance of identifying new biomarkers of the cardio-renal syndrome in patients with coronary heart disease is beyond doubt. It is promising to study the indicators of tubular dysfunctions as predictors of the risk of cardiovascular complications in patients without primary kidney pathology. **THE AIM.** Analysis of the effect of β_2 -microglobulinuria on the prognosis of cardiovascular complications in patients with chronic ischemic heart disease in the long-term period after myocardial revascularization. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 90 patients with coronary artery disease and indications for myocardial revascularization. Coronary bypass surgery was performed in 64 people, coronary artery stenting – in 26. Clinical and anamnestic data were collected in all patients, standard laboratory and instrumental diagnostics were performed. In addition, the level of β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in the first morning portion of urine was determined at different study dates. The endpoint was considered to be the presence of acute forms of coronary heart disease – myocardial infarction and unstable angina. Survival after 5.8 ± 0.1

Контактная информация:

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

Corresponding author:

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

years after myocardial revascularization was 69 %. **RESULTS.** A positive linear relationship of weak strength was established between the level of diastolic blood pressure (DBP) and β_2 -MG of urine obtained before myocardial revascularization ($r = 0.28$, $p = 0.03$). Moreover, the Kaplan-Meier survival analysis showed the effect of an increase in β_2 -MG of urine over 0.2 ng/ml on the risk of AMI in the long-term period after myocardial revascularization ($p = 0.025$). It was found that an increase in the concentration of β_2 -MG in urine determined before myocardial revascularization is a statistically significant risk factor for the development of unstable angina in the long-term period after RM (χ^2 -criterion = 7.17, $p = 0.007$). **CONCLUSION.** It has been shown that an increase in the concentration of β_2 -MG in urine, reflecting the presence of tubular dysfunctions, can be considered as a predictor of an unfavorable cardiovascular prognosis in patients in the long-term period after myocardial revascularization.

Keywords: tubular dysfunctions, β_2 -microglobulin, coronary heart disease, myocardial revascularization, cardiovascular prognosis

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батишин М.М., Хрипун А.В. Предикторная значимость β_2 -микроглобулинурии в определении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. *Нефрология* 2021;25(6):49-55. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-49-55

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Khripun A.V. Predictor significance of β_2 -microglobulinuria in determining the risk of cardiovascular complications in patients with chronic ischemic heart disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):49-55. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-49-55

ВВЕДЕНИЕ

Особенности кардиоренальных взаимоотношений являются предметом изучения исследователей всего мира. Признание значимости маркеров ренальной дисфункции в определении сердечно-сосудистого прогноза произошло в 2008 году, когда С. Ronco et al. предложили идею кардиоренального континуума и классификацию типов кардиоренального синдрома [1]. В России же понятие кардиоренального континуума впервые предложено в 2005 году профессором А.В. Смирновым и соавт., с выделением основных патологических взаимосвязей между сердечно-сосудистой системой и почками и вероятных клинических исходов [2]. Важно отметить, что наличие кардиоренальных взаимоотношений было замечено еще в 1863 году Ричардом Брайтом, когда он описал клинический случай с представлением данных о структурных изменениях в сердце при заболевании почек, сопровождающемся протеинурией.

В последнее десятилетие актуальность изучения патологических механизмов кардиоренального синдрома значительно возросла. В настоящее время выделяют ряд единых патогенетических процессов, являющихся основой для сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек, наиболее значимыми среди которых являются гемодинамический фактор, нейрогуморальный дисбаланс, воспалительные реакции, формирующиеся молекулярными ассоциациями, атеросклеротические и структурные изменения сердечно-сосудистой системы или почек [3]. В свою очередь, наличие острого или хронического повреждения одного органа повышает риск развития кардиоренального или ренокардиального синдромов с развитием осложнений фатального или

нефатального характера. На основании данных, полученных при проведении крупномасштабных исследований, обновляются клинические рекомендации в области контроля за кардиоренальными осложнениями с определением наиболее значимых маркеров и их характеристик.

В связи с этим поиск новых факторов риска развития и прогрессирования кардиоренального синдрома является актуальной и приоритетной задачей первичной и вторичной профилактики современной медицины и направлением будущих исследований.

Целью исследования явилось определение влияния β_2 -микроглобулинурии на прогноз сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 90 пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС), 80 из которых являлись мужчинами, 10 – женщинами. Средний возраст обследуемых составил $56,1 \pm 0,9$ года. Средняя продолжительность ИБС – $6,1 \pm 0,6$ года. Одним из основных критериев включения в исследование являлось наличие показаний к реваскуляризации миокарда (РМ), а среди критериев невключения – отсутствие первичного заболевания почек, острого или хронического заболевания воспалительного генеза, онкопатологии. После проведения коронароангиографии был определен метод РМ – 64 пациентам было выполнено коронарное шунтирование, 26 пациентам – стентирование коронарных артерий.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хель-

синкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

У всех пациентов, включенных в исследование, осуществлялся сбор клинико-анамнестических данных, выполнялась стандартная для пациентов с хронической ИБС лабораторная и инструментальная диагностика (эхокардиография), измерение уровня артериального давления (АД). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Из приведенной таблицы клинической характеристики исследуемых пациентов установлено, что большинство пациентов имели очень высокий сердечно-сосудистый риск со структурными и функциональными изменениями миокарда.

После выполнения коронароангиографии установлено, что среднее количество коронарных артерий с наличием атеросклеротической бляшки составило $2,1 \pm 0,1$ шт. РМ у всех пациентов была выполнена до полного восстановления коронарного кровотока.

С целью определения нарушения экскреторной функции почек в рамках кардиоренального синдрома у всех пациентов определялись почечные факторы риска в несколько этапов – до

РМ (1-й этап), спустя $5,9 \pm 0,2$ дня после РМ (2-й этап), спустя $6,3 \pm 0,1$ мес после РМ (3-й этап). На 1-м этапе производилось определение креатинина и мочевины в сыворотке крови, альбумина и β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в разовой утренней порции мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). На 2-м этапе было выполнено определение креатинина и мочевины в сыворотке крови, альбумина в разовой утренней порции мочи, расчет СКФ. На 3-м этапе – определение креатинина в сыворотке крови, альбумина и β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в разовой утренней порции мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Определение альбумина в моче производилось полуколичественным методом с помощью тест-полосок, β_2 -МГ – методом иммуноферментного анализа. Величину СКФ вычисляли по формуле СКД-ЕРІ. Полученные значения почечных факторов риска в исследуемой группе пациентов представлены в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, пациенты, включенные в исследование, имели нарушение экскреторной функции почек как проявление кардиоренального синдрома. У большинства пациентов показатель β_2 -микроглобулинурии входил в диапазон нормы на протяжении всего периода исследования.

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов
Clinical characteristics of patients included in the study

Критерий	Среднее значение	KS; p
Индекс массы тела (ИМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$ (M $\pm$ SD) [min; max]	$28,92 \pm 4,05$ [21; 39]	0,14; <0,01
Наличие курения, абс. число (%)	22 (35,5)	–
Курение, лет (M $\pm$ SD) [min; max]	$23,48 \pm 17,96$ [0; 60]	0,18; <0,01
Стенокардия ФК II, абс. число (%)	3 (4,84)	–
Стенокардия ФК III, абс. число (%)	57 (91,94)	–
Стенокардия ФК IV, абс. число (%)	2 (3,22)	–
ХСН I, абс. число (%)	41 (66,13)	–
ХСН 2А, абс. число (%)	21 (33,87)	–
ХСН ФК I, абс. число (%)	1 (1,61)	–
ХСН ФК II, абс. число (%)	13 (20,97)	–
ХСН ФК III, абс. число (%)	48 (77,42)	–
Постинфарктный кардиосклероз, абс. число (%)	45 (72,6)	–
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., M $\pm$ SD	$147,8 \pm 2,65$	0,16; >0,05
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., M $\pm$ SD	$85,4 \pm 1,65$	0,15; >0,05
Наличие АГ 1 степени, абс. число (%)	6 (3,7)	–
Наличие АГ 2 степени, абс. число (%)	9 (16,7)	–
Наличие АГ 3 степени, абс. число (%)	47 (79,6)	–
Сахарный диабет, абс. число (%)	15 (24,19)	–
Глюкоза, ммоль/л (M $\pm$ SD) [min; max]	$5,43 \pm 1,98$ [3,57; 13,0]	0,27; <0,01
ОХС, ммоль/л (M $\pm$ SD) [min; max]	$5,5 \pm 1,31$ [3,14; 9,2]	0,12; <0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л (M $\pm$ M)	$4,55 \pm 0,17$	0,10; >0,05

Примечание. М – средняя арифметическая; SD – стандартное отклонение; min – минимум; max – максимум; KS – критерий Шапиро–Уилка.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика почечных факторов риска у пациентов с хронической ИБС

Renal risk factors in patients with chronic coronary artery disease

Показатель	Среднее значение	KS; p
Мочевина 1, ммоль/л	6,36±0,19	0,08; >0,20
Мочевина 2, ммоль/л	8,52±2,51 [4,6; 16,2]	0,15; <0,01
Креатинин 1, мкмоль/л	97,19±13,68 [81,9; 161,3]	0,23; <0,01
Креатинин 2, мкмоль/л	108,98±24,39 [80,5; 197,6]	0,18; <0,01
Креатинин 3, мкмоль/л	100,19±2,64	0,10; >0,20
СКФ-1, мл/мин/1,73 м ²	89,56±2,51	0,07; >0,20
СКФ-2, мл/мин/1,73 м ²	80,26±2,57	0,08; >0,20
СКФ-3, мл/мин/1,73 м ²	90,5±3,31	0,09; >0,20
Альбуминурия 1, мг/л	152,58±156,18 [0; 1000,0]	0,33; <0,01
Альбуминурия 2, мг/л	128,55±105,24 [0; 600,0]	0,25; <0,01
Альбуминурия 3, мг/л	139,35±194,08 [0; 1500,0]	0,35; <0,01
β_2 -МГ1, нг/мл	0,29±0,998 [0,1; 7,9]	0,43; <0,01
β_2 -МГ3, нг/мл	0,16±0,12 [0,1; 0,75]	0,35; <0,01

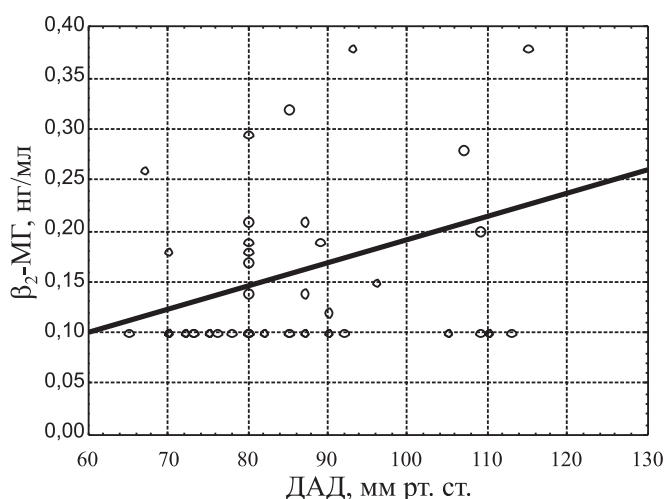


Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнем ДАД и концентрацией β_2 -МГ в моче.

Figure 1. The relationship between the level of DBP and the concentration of β_2 -MG in urine.

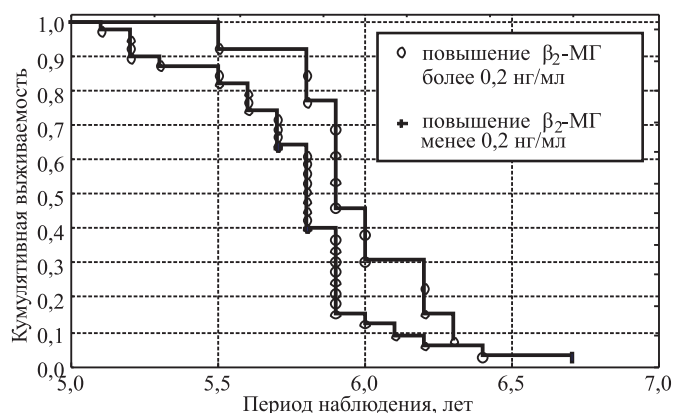


Рисунок 2. Кумулятивная сердечно-сосудистая выживаемость у больных с ИБС (вероятность развития ОИМ в отдаленном периоде после РМ) в зависимости от концентрации β_2 -МГ в моче.

Figure 2. Cumulative cardiovascular survival in patients with coronary artery disease (the likelihood of developing AMI in the late period after RM), depending on the concentration of β_2 -MG in the urine.

В отдаленном периоде после РМ, спустя 5,8±0,05 лет, под наблюдением осталось 62 больных. За указанный период 10 пациентов перенесли нестабильную стенокардию (НСт), а у 5 больных развился острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программного обеспечения «Statistica v.10.0» («StatSoft Inc.», США) с определением среднего значения выбранных параметров и их ошибки, вычислении критерия достоверности Стьюдента (p), а также осуществлением логит-анализа, корреляционного анализа (r), анализа выживаемости по Kaplan–Majer с использованием тестов Cox-Mantel Test, Log-Rank Test, Gehan's Wilcoxon. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных, установлено, что повышение уровня систолического артериального давления (САД), измеренного на 3-м этапе исследования, статистически достоверно увеличивает риск развития ОИМ в отдаленном периоде после РМ (χ^2 -критерий = 6,4, p = 0,01). Так, при уровне САД 140 мм рт. ст. вероятность ОИМ составляет 4,7%, 160 мм рт. ст. – 11,8%, а при увеличении САД до 200 мм рт. ст. вероятность ОИМ спустя 5,8±0,05 лет возрастает до 49,8%. Полученные данные – ожидаемые и свидетельствуют о том, что длительная неконтролируемая АГ является фактором прогрессирования ремоделирования коронарного русла атеросклеротическим процессом в отдаленном периоде после восстановления коронарного кровотока.

Важно отметить полученную статистически значимую положительную линейную зависимость слабой силы между уровнем ДАД и β_2 -МГ в моче, полученных до РМ (1-й этап) (R_s = 0,28, p = 0,03) (рис. 1).

β_2 -МГ в моче = $-0,035 + 0,002 \times \text{ДАД (мм рт. ст.)}$.

Полученная закономерность подчеркивает патогенетическую значимость системной гемодинамики в реализации кардиоренального синдрома.

При корреляционном анализе влияния величины β_2 -МГ в моче на риск развития ОИМ в отдаленном периоде после РМ не выявлено. Однако после ранжирования величины β_2 -МГ с помощью анализа Каплана–Майера

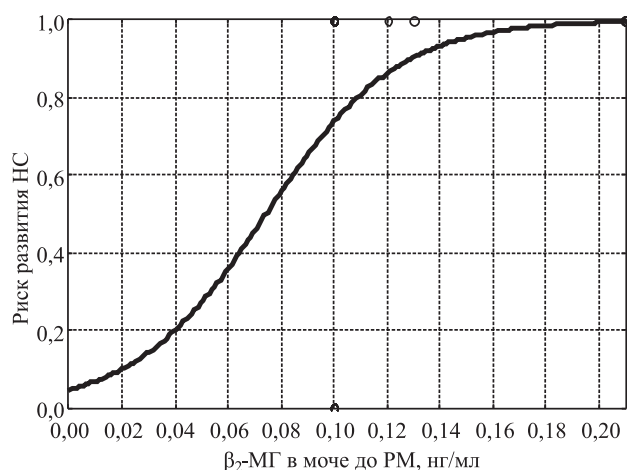


Рисунок 3. Вероятность развития УС в отдаленном периоде с учетом концентрации β_2 -МГ в моче до РМ.

Figure 3. The likelihood of developing unstable angina in the long-term period, taking into account the concentration of β_2 -MG in the urine before RM.

установлено, что превышение его уровня в моче более 0,2 нг/мл в период до РМ повышает риск развития ОИМ в отдаленном периоде с учетом длительности периода наблюдения (Gehan's Wilcoxon Test $WW = -226,0$, $Sum = 43294$, Test statistic = $-2,47$, $p = 0,013$, Cox-Mantel Test $I = 7,87$, $U = -5,67$, Test statistic = $-2,02$, $p = 0,04$, Log-Rank Test $WW = 5,67$, $Sum = 33,6$, Test statistic = $2,24$, $p = 0,025$) (рис. 2).

Установлено, что увеличение концентрации β_2 -МГ в моче, определенной до РМ, является статистически достоверным фактором риска развития УС в отдаленном периоде после РМ (χ^2 -критерий = $7,17$, $p = 0,007$) (рис. 3).

Уравнение логистической регрессии.

$$\text{Риск развития УС} = \exp \times (-2,998 + [40,33 \times \beta_2\text{-МГ в моче (нг/мл)}]) / (1 + \exp \times (-2,998 + [40,33 \times \beta_2\text{-МГ в моче (нг/мл)}])).$$

Важно отметить, что полученные значения β_2 -микроглобулинурии, являющиеся предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в исследуемой группе пациентов с ИБС, отличаются от традиционной нормы данного показателя – 0,3 нг/мл.

Показатели нарушения фильтрационной функции самостоятельного статистически значимого влияния на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после РМ не показали. Установлено только, что с увеличением альбуминурии и наличии гипертрофии ЛЖ в виде утолщения МЖП (χ^2 -критерий = $7,86$, $p = 0,005$) и ЗС ЛЖ (χ^2 -критерий = $8,37$, $p = 0,004$) риск развития ОИМ в отдаленном периоде после РМ повышается.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенных крупномасштабных исследований, считается, что показателями неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза при кардиоренальном синдроме являются гломерулярные нарушения. Так, известно, что снижение СКФ и наличие альбуминурии в диапазоне 30–300 мг/мл являются факторами риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений при распространенных социальнозначимых заболеваниях – АГ, ИБС, ХСН [4, 5]. В то же время, показатели канальцевой дисфункции, как предикторы сердечно-сосудистых осложнений, изучены недостаточно. Большинство исследований, целью которых являлось изучение повреждения канальцев при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, проведено в группе пациентов с сердечной недостаточностью как с острой, так и с хронической [6]. Едиными выводами исследований являлось то, что повреждение канальцев при сердечной недостаточности связано, прежде всего, с гипоксией почечной ткани и резким ухудшением системной гемодинамики. Следовательно, маркеры канальцевой дисфункции являются показателями острой декомпенсации или значительного усугубления хронического кардиального заболевания.

Однако известны данные, свидетельствующие о том, что повреждение канальцев почек может являться фактором риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза как в ближайшем, так и отдаленном периоде, у пациентов без ХСН. Так, в 2018 году группой ученых было проведено исследование в когорте пожилых пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы [7]. Авторы сделали вывод о том, что показатели канальцевой дисфункции являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений, включая смерть пациентов, без влияния ХСН.

В настоящее время интерес к изучению прогностической значимости показателей канальцевой дисфункции возрастает. Формируются научные гипотезы и предпосылки к углубленному изучению патогенетических особенностей повреждения канальцевого эпителия при сердечно-сосудистой патологии. Во-первых, известно, что проксимальные канальцы чувствительны к изменению системной и локальной гемодинамики, а также гипоксии. Данный факт позволяет рассматривать показатели канальцевых нарушений на субклиническом уровне в качестве маркеров реализации кардиоренальных взаимоотношений. Во-вторых, значимость установления функции

канальцев при сердечно-сосудистых заболеваниях определяется не только нарушением реабсорбции определенных веществ, но и нарушением секреции некоторых из них.

β_2 -МГ является перспективным показателем нарушения функции проксимальных канальцев при сердечно-сосудистой патологии, поскольку практически полностью реабсорбируется после гломерулярной фильтрации. β_2 -МГ представляет собой белок с молекулярной массой около 11,8 кДа, который секретируется большинством ядросодержащих клеток. Концентрация его в сыворотке крови повышается при воспалительных заболеваниях любой этиологии, онкологической патологии, тяжелых хронических заболеваниях. В связи с данной особенностью при включении пациентов в исследование мы исключали состояния, при которых возможно повышение β_2 -МГ в крови и исследовали концентрацию β_2 -МГ в моче.

По данным L. You et al. [8], содержание β_2 -МГ в сыворотке крови прямо пропорционально тяжести течения ИБС и числу атеросклеротически пораженных коронарных артерий. Данные, полученные в 2019 году, демонстрируют высокую значимость определения уровня β_2 -МГ в сыворотке крови как предиктора развития ишемического инсульта [9].

Значимость проведенного нами исследования заключается в определении риска сердечно-сосудистых осложнений при анализе концентрации β_2 -МГ в моче. При кардиоренальном синдроме 2-го типа происходит повреждение проксимальных канальцев, что может определять неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз в отдаленном периоде. По-видимому, в данной ситуации имеет место повышение активности нейрогуморальных систем и активация гемодинамического фактора, поскольку большинство пациентов имели повышенные уровни АД. Данное суждение подтверждается полученной прямой корреляционной зависимостью между концентрацией β_2 -МГ в моче и уровнем ДАД.

Вероятнее всего, у пациентов с хронической ИБС очень высокого риска на субклиническом уровне развивается повреждение проксимальных канальцев, значимость которого резко возрастает в условиях мультифакторных влияний при развитии острого коронарного синдрома. В результате проведенного исследования установлен прогностически неблагоприятный уровень β_2 -МГ в моче – более 0,2 нг/мл, превышение которого ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после РМ.

Ранее проведенные нами исследования также демонстрируют высокую значимость определения β_2 -МГ в моче у пациентов с ИБС как предиктора роста коронарной атеросклеротической бляшки [10, 11] и высокого риска развития мозгового инсульта [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования установлена прогностическая значимость показателя канальцевой дисфункции – β_2 -микроглобулинурии в определении сердечно-сосудистого прогноза в отдаленном периоде после РМ у пациентов с хронической ИБС. Представлены формула для расчета риска развития ИС, а также прогностический предел β_2 -МГ в моче 0,2 нг/мл, превышение которого ассоциировано с увеличением вероятности развития ОИМ в отдаленном периоде после РМ у пациентов с хронической ИБС. Полученные данные имеют прикладное значение и могут быть использованы в клинической практике для дополнительной стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС и показаниями к РМ. Более того, представленные сведения могут являться основой для дальнейших научных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527–1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
2. Смирнов АВ, Доброноравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7–15
Smirnov AV, Dobronoravov VA, Kajukov IG. Cardio-renal continuum: pathogenetic foundations of preventive nephrology. *Nephrology* 2005;9(3):7–15. (in Russ.)
3. Rangaswami J, Chair V, Bhalla V et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(16): e840–e878. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664
4. Fujii H, Kono K, Nishi S. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology* 2019;23:725–732. doi.org/10.1007/s10157-019-01718-5
5. Резник ЕВ, Никитин ИГ. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины* 2019;9(1):5–22. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (literature review). *Archive of Internal Medicine* 2019; 9 (1):5–22. doi: 10.20514 / 2226-6704-2019-9-1-5-22. (in Russ.)
6. Mullens W, Damman K, Testani JM et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2020; 22: 584–603. doi: 10.1002/ehf.1697

7. Jotwani V, Katz R, Joachim H.Ix et al. Urinary Biomarkers of Kidney Tubular Damage and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Elders. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):205–213. doi:10.1053/j.ajkd.2017.12.013

8. You L, Xie R, Hu H et al. High levels of serum β 2-microglobulin predict severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17:71. doi: 10.1186/s12872-017-0502-9

9. Qun S, Hu F, Wang G et al. Serum beta2-microglobulin levels are highly associated with the risk of acute ischemic stroke. *Sci Rep* 2019;9:6883. doi: 10.1038/s41598-019-43370-9

10. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Терентьев ВП и др. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда. *Клиническая нефрология* 2012; 3: 30–33

Levitskaya ES, Batiushin MM, Terent'ev VP et al. Assessment of the influence of renal risk factors and parameters of coronary atherosclerotic plaque on the likelihood of recurrent angina pectoris in patients undergoing myocardial revascularization. *Clinical Nephrology* 2012; 3: 30–33. (in Russ.)

11. Батюшин ММ, Левицкая ЕС, Терентьев ВП и др. Почечные и коронарные предикторы прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2012;6(98):45–50

Batiushin MM, Levitskaya ES, Terent'ev VP et al. Renal and coronary predictors of prognosis in patients with coronary heart disease who underwent myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology* 2012;6(98):45–50. (in Russ.)

12. Левицкая ЕС, Батюшин ММ. Прогнозирование риска развития мозгового инсульта у пациентов в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда с учетом почечных факторов риска. *Терапия* 2016; 5(9):24–30

Levitskaya ES, Batiushin MM. Predicting the risk of cerebral stroke in patients in the long-term period after myocardial revascularization, taking into account renal risk factors. *Therapy* 2016; 5(9):24–30. (in Russ.)

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

Сведения об авторах:

Доц. Левицкая Екатерина Сергеевна, д-р мед. наук
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: 8(918)8979409, E-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. ФГБОУ

ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением. Тел.: 8(863)2014423, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-2733-4524

Хрипун Алексей Валерьевич, канд. мед. наук
344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» кардиологическое отделение №1, заместитель главного врача по медицинской части, директор сосудистого центра. ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней №1, ассистент кафедры. Тел.: 89185581225, E-mail: khripoun@yandex.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6765-2837.

About the authors:

Ekaterina S. Levitskaya
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Internal Medicine No. 2, assistant of the department. Phone: 8 (918) 8979409, E-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

Prof. Mihail M. Batiushin
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Internal Medicine No. 2, Professor Department, Head of the Nephrology Department. Phone: 8(863)2014423, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-2733-4524

Aleksej V. Khripun
344015, Rostov-on-Don, st. Blagodatnaya, 170. State budgetary institution of the Rostov region "Rostov Regional Clinical Hospital" Cardiology Department No. 1, Deputy Chief Medical Officer, Director of the Vascular Center. Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. FSBEI HE Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Internal Medicine No. 1, assistant of the department. Phone: 89185581225, E-mail: khripoun@yandex.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6765-2837

Поступила в редакцию: 14.06.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 14.06.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© Е.С. Крутиков, В.А. Цветков, С.И. Чистякова, Р.О. Акаев, 2021
УДК 616.379-008.64-08 : 615.272.3

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

Е.С. Крутиков¹, В.А. Цветков^{1}, С.И. Чистякова¹, Р.О. Акаев²*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В КОМБИНИРОВАННОЙ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

¹Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия; ²Грозненская центральная районная больница, г. Грозный, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Полученные в клинических исследованиях последних лет данные о возможном нефропротекторном эффекте ингибиторов натрий-глюкозотранспортёра 2-го типа (иНГЛТ-2) при сахарном диабете (СД) 2-го типа обуславливают необходимость дальнейшего изучения влияния данных препаратов на факторы риска поражения почек. **ЦЕЛЬ:** изучение влияния иНГЛТ-2 эмпаглифлозина в составе комбинированной терапии на основные механизмы повреждения почек у больных с СД 2-го типа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено клиническое рандомизированное в параллельных группах исследование нефропротективных эффектов иНГЛТ-2 эмпаглифлозина у больных с СД 2 типа в течение 2-х лет. В исследование были включены 244 больных с СД 2-го типа с сохранной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и умеренной артериальной гипертензией (АГ), ранее принимавших периндоприл и индапамид, при этом не достигших целевых значений артериального давления (АД). Пациенты рандомизированы на 2 группы: I группа (n=120) принимали периндоприл 10 мг в сутки, индапамидретард 1,5 мг в сутки, β-адреноблокатор карведилол 12,5–25 мг 2 раза в сутки; II группа (n=124) дополнительно назначен эмпаглифлозин 25 мг в сутки. Конечными точками исследования были показатели СКФ, альбуминурии и почечного кровотока, оцененного по данным доплерографии. Также изучены динамика АД и гликемического контроля. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что эмпаглифлозин в составе комплексной терапии при СД 2 типа способен снижать альбуминурию и предотвращать уменьшение СКФ в течение 2-летнего периода наблюдения. Применение эмпаглифлозина способствовало улучшению скоростных показателей почечного кровотока и снижению внутривисцерального сосудистого сопротивления, а также оказывало корректирующий эффект на суточную динамику АД и гликемический контроль. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Эмпаглифлозин улучшает показатели внутривисцеральной и системной гемодинамики, предотвращает снижение СКФ, уменьшает альбуминурию и улучшает гликемический контроль при СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, артериальная гипертензия, ингибиторы натрий глюкозного котранспортёра глюкозы 2-го типа

E.S. Krutikov¹, V.A. Tsvetkov^{1}, S.I. Chistyakova¹, R.O. Akaev²*

EFFICIENCY OF EMPAGLIFLOZIN IN COMBINED NEPHROPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia; ²Grozny Central District Hospital, Grozny, Chechen Republic, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The data obtained in clinical studies of recent years of the possible inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) nephroprotective effect in type 2 diabetes mellitus necessitate the further study of these drug's effect on kidney injury risk factors. **THE AIM:** to study the effect of SGLT2 inhibitor empagliflozin as part of combination therapy on the main mechanisms of kidney damage in patients with type 2 diabetes. **PATIENTS AND METHODS.** We have completed a clinical randomized study in parallel groups in patients with type 2 diabetes of nephroprotective effects of SGLT2 inhibitor empagliflozin during 2 years. The study included 244 patients with type 2 diabetes with a preserved glomerular filtration rate (GFR) and moderate arterial hypertension (AH), who had previously taken perindopril and indapamide, but did not reach target blood pressure (BP) values. Patients were randomized into 2 groups: Group I (n = 120) took Perindopril 10 mg per day, Indapamide retard 1.5 mg per day, β-blocker Carvedilol 12.5-25 mg 2 times a day; Group II (n = 124) was additionally prescribed empagliflozin 25 mg

Контактная информация:

*Цветков В.А. 295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, доцент. Тел.: +79788611539; E-mail: vlatstvetkov@gmail.com ORCID: 0000-0003-0477-0435

Corresponding author:

*Ass. Prof. Vladimir A. Tsvetkov. 295006, Simferopol, Russia, Lenin avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79788611539; E-mail: vlatstvetkov@gmail.com ORCID: 0000-0003-0477-0435

per day. The study endpoints were GFR changes, albuminuria, and renal blood flow as measured by Doppler imaging. Also studied the dynamics of blood pressure and glycemic control. **RESULTS.** It was found that empagliflozin as part of complex therapy for type 2 diabetes is able to reduce albuminuria and prevent a decrease in GFR within a 2-year follow-up period. The use of empagliflozin promoted an increase in the rate of renal blood flow and a decrease in intrarenal vascular resistance and had a corrective effect on the daily dynamics of blood pressure and glycemic control. **CONCLUSION.** Empagliflozin improves intrarenal and systemic hemodynamics, prevents a decrease in GFR, reduces albuminuria, and improves glycemic control in type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hypertension, empagliflozin

Для цитирования: Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. Эффективность эмпаглифлозина в комбинированной нефропротективной терапии у больных с сахарным диабетом 2-го типа. *Нефрология* 2021;25(6):56-62. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

For citation: Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Akaev R.O. Efficiency of empagliflozin in combined nephroprotective therapy in patients with diabetes mellitus type 2. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):56-62. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2021-25-6-56-62

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одним из наиболее грозных осложнений при сахарном диабете (СД), во многом определяющим прогноз для данной категории пациентов. ДН наблюдается примерно у трети всех больных с СД и занимает важное место среди всех причин развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) [1, 2]. Также установлена тесная взаимосвязь между развитием и прогрессированием ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обозначаемая как кардиоренальный континуум, который имеет очень большую значимость в клинической картине СД [3].

Данные современных исследований указывают на многофакторность патогенеза ДН. Среди основных механизмов её развития рассматривают метаболические нарушения, связанные с патологией углеводного, липидного обмена, изменения системной гемодинамики, обусловленные артериальной гипертензией (АГ), выявляемой у 80 % пациентов с СД 2 типа, развитие системного воспалительного ответа и др. В результате воздействия данных факторов развиваются нарушения внутривисцеральной гемодинамики, повреждение базальной мембраны почечных клубочков, что приводит к альбуминурии, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и в итоге прогрессированию ХБП и сердечно-сосудистой патологии [2].

Таким образом, приоритетной задачей в лечении СД, помимо достижения гликемического контроля, является обеспечение максимальной органопroteкции, в первую очередь в отношении почек и сердечно-сосудистой системы [4]. На сегодняшний день наиболее доказанными нефропротекторными свойствами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II [1, 2]. Однако, несмотря на их широкое применение в кли-

нической практике, распространённость и тяжесть поражения почек при СД остаётся крайне высокой.

Перспективным направлением в повышении эффективности лечения больных с СД 2-го типа является использование ингибиторов натрий глюкозного котранспортёра глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2). Данные недавно завершённых клинических исследований EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), e CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), DECLARE-TIMI-58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) продемонстрировали обнадеживающие результаты в отношении уменьшения альбуминурии и предотвращения прогрессирования ХБП у больных с СД 2 типа [5, 6, 7]. Однако нефропротекторные механизмы иНГЛТ-2 остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучение влияния ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа эмпаглифлозина в составе комбинированной терапии на основные механизмы повреждения почек у больных с сахарным диабетом 2 типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено клиническое проспективное рандомизированное исследование в двух параллельных группах нефропротекторных эффектов комбинированной терапии с включением иНГЛТ-2 эмпаглифлозина у больных с СД 2 типа. Для рандомизации был применен метод последовательных номеров. Каждому пациенту присваивался номер, являющийся случайным числом из таблицы случайных чисел, затем эти номера ранжировались в порядке возрастания, и больные были распределены в две группы.

Участники исследования и критерии соответствия. В исследование были включены

244 пациента с СД 2 типа в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени в возрасте 40–65 лет, давшие добровольное информированное согласие. Критериями не включения в исследование были: СД 1 типа, СД 2 типа в выраженной декомпенсацией гликемии (гликемия натощак более 15 ммоль/л и/или уровень HbA1c более 11% и/или диабетический кетоацидоз); АГ 3 степени или симптоматический характер АГ; наличие в анамнезе ишемической болезни сердца или острого нарушения мозгового кровообращения; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA (1984); выраженное поражение почек с СКФ менее 60 мл/мин и уровнем суточной альбуминурии более 300 мг/л; непереносимость лекарственных препаратов, используемых в исследовании; злокачественные новообразования и прочие состояния, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни менее 5 лет. Критерии исключения из исследования: отказ самого пациента или по решению врача-исследователя при нарушении протокола исследования или появлении побочных эффектов проводимой терапии. Также были обследованы 30 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу, сопоставимых по демографическим и антропометрическим показателям с обследуемыми пациентами.

Условия проведения. Исследование проводилось у пациентов терапевтического и поликлинического отделений ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7».

Продолжительность исследования. Пациенты включались в исследование в течение 6 мес с определением исходных показателей СКФ, альбуминурии, HbA1c, почечного кровотока, АД. На протяжении всего периода наблюдения пациенты ежедневно проводили самоконтроль гликемии и АД, каждые 3 мес определялись показатели СКФ и альбуминурии. Общая продолжительность исследования составила 2 года, при его завершении всем больным повторно проводили определение суточной динамики АД и доплерографию сосудов почек.

Описание медицинского вмешательства. Больные, включенные в исследование, получали длительную (не менее 2 лет, в среднем $2,9 \pm 0,5$ лет) антигипертензивную терапию, включающую иАПФ и тиазидоподобный диуретик в средних дозировках, при этом целевые значения АД у них достигнуты не были. Все пациенты получали сахароснижающие препараты: метформин 1500–2000 мг (100% обследуемых лиц) и гликлазид

замедленного высвобождения в дозе 60–120 мг (52,5% больных).

В зависимости от использованного метода лечения больные были рандомизированы на две группы, сопоставимых по демографическим, антропометрическим и анамнестическим показателям.

Пациентам I группы терапии (n=120) назначалась антигипертензивная терапия, включающая прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла 10 мг в сутки, тиазидоподобного диуретика – индапамида ретард 1,5 мг в сутки и дополнительно к данному лечению добавлялся β -адреноблокатор карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием при необходимости и хорошей переносимости до 25 мг 2 раза в сутки.

Пациенты II группы терапии (n=124) получали лечение, включающее периндоприл 10 мг в сутки, индапамид ретард 1,5 мг в сутки, карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки с титрованием при необходимости до 25 мг 2 раза в сутки и дополнительно иНГЛТ-2 эмпаглифлозин 25 мг в сутки однократно.

Кроме антигипертензивной терапии, все пациенты с АГ – гиполипидемическую терапию – аторвастатин 20–40 мг/сут.

Исходы исследования. В качестве конечных суррогатных точек исследования оценивали показатели СКФ, альбуминурии и почечного кровотока. Дополнительными точками были показатели АД и гликемического контроля – уровень HbA1c и частота серьезных гипогликемических состояний.

Методы регистрации исходов. Для оценки функционального состояния почек проводились определение экскреции белка в суточной моче методом иммуноферментного анализа и расчет СКФ по формуле CKD-EPI. Дополнительно проводилось доплерографическое исследование внутривисцеральных сосудов на аппарате «Philips HD-7» (Нидерланды). Внутривисцеральный кровоток изучался на уровне магистральной почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях с обеих сторон. При этом исследовались максимальная систолическая (V_{max}), минимальная диастолическая (V_{min}) скорости кровотока и индекс резистивности (IR). Для оценки суточной динамики АД использовали его суточное мониторирование (СМАД) с помощью программно-аппаратного комплекса «БиПиЛАБ» (Россия) в соответствии с принятыми стандартами [8].

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол № 5 от 07.05.2019 г.

Статистический анализ. Предварительно размер выборки не рассчитывался. Статистический анализ полученных данных проводили с применением программного обеспечения «TIBCO Statistica 10.0» (США). Характер распределения количественных признаков оценивался по методу Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Во всех случаях выявлено несоответствие признаков закону нормального распределения. Полученные количественные данные выражались в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (25-й, 75-й процентиля), а категориальные – частоты и доли в %.

Оценку различий между двумя выборками проводили с помощью критерия Манна–Уитни (U). Критерий Вилкоксона (критерий T) применялся для связанных выборок для сравнения показателей до и после лечения. Нулевая статистическая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. Основные демографические, антропометрические и анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Необходимо отметить, что, по данным СМАД, у всех пациентов на момент включения в исследование не были достигнуты целевые значения АД, наблюдались прогностически неблагоприятные высокие значения ПАД, и у 55 % больных отмечалось недостаточное снижение или повышение АД в ночное время (см. табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследованных больных на момент включения в исследование Characteristics of the examined patients at the time of inclusion to the study

Показатель	Больные с СД 2 типа и АГ (n=244)
Возраст, лет	58,5±3,5
Женщины, %	59
Мужчины, %	41
Индекс массы тела, кг/м ²	34,1±1,5
Длительность СД, лет	5,2±1,8
Длительность АГ, лет	5,9±1,7
НbA1c, %	7,8 (7,2; 8,4)
Офисное САД, мм рт. ст.	168 (156; 172)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	96 (92; 98)
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	158 (148; 170)
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	88 (84; 96)
Среднее ПАД, мм рт. ст.	70 (64; 74)
Циркадный ритм АД «Dipper», %	35
Циркадный ритм АД «Non dipper», %	48
Циркадный ритм АД «Night peaker», %	7
Циркадный ритм АД «Over dipper», %	10

Для комплексного анализа функционального состояния почек у пациентов, включенных в исследование, нами исходно был определен уровень суточной альбуминурии и СКФ, изучено состояние внутривисцеральной гемодинамики (табл. 2).

Выявлено, что исследуемые пациенты имели снижение показателей СКФ и высокий уровень альбуминурии по сравнению с группой практически здоровых лиц. При изучении почечной гемодинамики было выявлено, что у всех обследованных пациентов с СД 2 типа и АГ наблюдается обеднение внутривисцерального кровотока, характеризующееся снижением V_{max} и V_{min} кровотока в сегментарных почечных артериях по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Основные результаты исследования

Полностью протокол исследования выполнили 236 пациента, 6 больных были исключены из-за нарушения протокола, 2 человека (по одному в каждой группе) умерли от причин, несвязанных с основным заболеванием. Через 2 года проводимой терапии всем участникам были повторно определены показатели функционального состояния почек (табл. 3).

По результатам проведенного исследования установлено, что оба изученных варианта терапии в одинаковой степени предотвращают снижение показателя СКФ при СД 2 типа и АГ в течение 2 лет. В то же время, получены отличия при анализе числа пациентов с СД 2 типа и АГ, у которых на фоне проводимой терапии СКФ снизилась более чем на 30 % от исходных цифр, несмотря на проводимое лечение. В I группе пациентов снижение СКФ более чем на 30 % через 2 года наблюдения составило 9 человек (7,5 %), в группе лиц, получавших эмпаглифлозин, их число было значительно меньше – 5 человек (4 %), $p=0,042$. В обеих группах через 2 года было достигнуто снижение альбуминурии, при этом добавление эмпаглифлозина к лечению позволило добиться более выраженного антиальбуминурического эффекта. Также иНГЛТ-2 оказывало более благоприятное влияние на почечную гемодинамику. Так, приём данной комбинации через 2 года терапии привёл к повышению скоростных показателей и снизил внутривисцеральное сосудистое сопротивление.

Дополнительные результаты исследования.

На фоне назначенной терапии уже к 4-й неделе исследования целевого АД достигли 72 % у пациентов I группы и 79,5 % у пациентов II группы ($p=0,52$), к 12-й неделе исследования целевых цифр АД достигли 82 % у пациентов I группы и 87 % у пациентов II группы ($p=0,46$). Через 2 года

Таблица 2 / Table 2

Исходные показатели функционального состояния почек у обследованных пациентов
Initial indicators of the kidneys functional state in the examined patients

Показатель	Больные с СД 2 типа и АГ (n=244)	Контроль (n=30)	Попарное сравнение по критерию Манна–Уитни
Суточная экскреция альбуминов с мочой, мг/сут	166 (94; 228)	6 (4; 8)	p=0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (68; 82)	112 (110; 114)	p=0,022
V _{max} , см/с	36 (32; 38)	56 (52; 58)	p=0,032
V _{min} , см/с	12 (10; 14)	25 (22; 27)	p=0,027
Индекс резистивности, IR	0,67 (0,62; 0,69)	0,56 (0,52; 0,58)	p=0,039
Пульсационный индекс, PI	1,4 (1,2; 1,6)	0,86 (0,84; 0,88)	p=0,034

Таблица 3 / Table 3

Показатели функционального состояния почек у пациентов с СД 2 типа через 2 года терапии
Indicators of the kidneys functional state in patients with type 2 diabetes after 2 years of therapy

Показатель	I группа до лечения (n=120)	I группа через 2 года лечения (n=117)	II группа до лечения (n=124)	II группа через 2 года лечения (n=119)	Отличия между группами после лечения по критерию Манна–Уитни
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 (68; 82)	72 (66; 74)	77 (69; 83)	76 (68; 82)	p=0,53
Суточная экскреция альбуминов с мочой, мг/сут	166 (94; 228)	88 (56; 102)*	168 (96; 230)	26 (18; 34)*	p=0,024
V _{max} , см/с	36 (32; 38)	42 (38; 46)*	36 (32; 38)	46 (42; 52)*	p=0,52
V _{min} , см/с	12 (10; 14)	14 (12; 15)*	12 (10; 14)	18 (17; 20)*	p=0,036
Индекс резистивности, IR	0,67 (0,62; 0,69)	0,66 (0,65; 0,67)	0,67 (0,62; 0,69)	0,6 (0,59; 0,61)	p=0,038

Здесь и в табл. 4: * Отличие показателей до и через 2 года проводимой терапии по критерию Вилкоксона на фоне лечения, p<0,05.
 * The difference in indicators before and after 2 years of therapy according to the Wilcoxon criterion against the background of treatment, p<0.05.

Таблица 4 / Table 4

Показатели СМАД у пациентов с СД 2 типа через 2 года терапии
Indicators of 24-hour blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes after 2 years of therapy

Показатель	I группа до лечения (n=120)	I группа через 2 года лечения (n=117)	II группа до лечения (n=124)	II группа через 2 года лечения (n=119)	Отличия между группами после лечения по критерию Манна–Уитни
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	158 (148; 170)	128 (126; 132)*	156 (148; 168)	126 (124; 128)*	p=0,53
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	88 (84; 96)	78 (77; 80)*	86 (84; 96)	76 (75; 77)*	p=0,54
Среднее суточное ПАД, мм рт. ст.	70 (64; 74)	50 (49; 52)*	70 (64; 72)	50 (48; 51)*	p=0,62

наблюдения целевое АД в I группе больных составило 78 %, во II группе пациентов 86 % (p=0,38). Также к 12-й неделе исследования выявлено значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходными цифрами в обеих группах больных с СД 2 типа и АГ. При этом между показателями АД I и II групп пациентов отличий не было выявлено.

Через 2 года терапии всем пациентам был проведен контроль СМАД (табл. 4).

На фоне проводимого лечения в обеих группах пациентов с СД 2 типа и АГ отмечалась нормализация циркадного ритма. Через 2 года терапии количество «non-dipper» пациентов уменьшилось в 2,4 раза в I группе и 3,3 раза во II группе (p=0,34). Через 2 года лечения «night peaker» пациенты в обеих группах пациентов не выявлялись.

Добавление эмпаглифлозина к лечению обследованных больных способствовало снижению уровня HbA_{1c} через 2 года до 7,2 (7,0; 7,5) по сравнению с исходным – 7,9 (7,3; 8,4), p=0,033.

Нежелательные явления. В течение исследования было выявлено повышение частоты клинически значимых случаев урогенитальной инфекции в группе больных, получавших эмпаглифлозин. Так, во II группе данное осложнение наблюдалось у 11 человек (9,2 %), в I группе – у 6 пациентов (5,1 %), p=0,020. При этом необходимости в прекращении иНГЛТ-2 не возникло. При анализе частоты развития тяжелых гипогликемических состояний в исследуемых группах различий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования.

Полученные результаты применения эмпаглифлозина в составе комплексной терапии при СД 2 типа в сочетании с АГ показали его высокую эффективность в снижении уровня альбуминурии, а также торможение прогрессирования ХБП в течение 2-летнего курса лечения. Установлено улучшение показателей внутрисочечной гемодинамики на фоне добавления иНГЛТ-2 по сравнению с «классической» схемой лечения на основе иАПФ. Выявлены дополнительный корригирующий эффект в отношении показателей АГ и снижение HbA1c на фоне назначения эмпаглифлозина при отсутствии значимых нежелательных последствий терапии.

Обсуждение основного результата исследования. Данные многочисленных популяционных исследований демонстрируют критическую значимость для течения и прогноза поражения почек и сердечно-сосудистой системы, а также их взаимосвязанность при СД 2 типа [3]. Таким образом, одной из важнейших задач терапевтической стратегии при СД являются лечебно-профилактические мероприятия в отношении диабетического поражения почек и сердца. В соответствии с общепризнанными рекомендациями с этой целью для всех пациентов необходимо назначение препаратов, подавляющих активность РААС: иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, и продолжается поиск других средств, позволяющих повысить эффективность органопротекторной терапии при СД [2]. Метаанализ T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz et al. показал способность иНГЛТ-2 снижать риск прогрессирования ХБП при СД 2 типа, однако, результаты многоцентровых клинических исследований не отражают конкретные механизмы воздействия данных препаратов на функциональное состояние почек [9].

В нашей работе проведено изучение влияния эмпаглифлозина в сочетании с комплексной антигипертензивной терапией (иАПФ в том числе) как на маркеры повреждения почек, так и на показатели почечного кровотока, а также основные факторы риска патологии почек: АГ и гликемический контроль. Полученные нами данные, в целом, согласуются с данными многоцентровых исследований и указывают на способность эмпаглифлозина значимо уменьшать показатели альбуминурии и предотвращать снижение СКФ у больных с СД 2 типа и АГ на протяжении 2-летнего курса терапии. Результаты настоящего исследования указывают на

обеднение почечного кровотока у всех обследованных больных с СД 2 типа и АГ. При этом назначение эмпаглифлозина привело к повышению V_{max} и в особенности V_{min} в сегментарных почечных артериях, а также позволило снизить показатели внутрисочечного сопротивления. Также нами выявлено улучшение показателей гликемического контроля со значимым снижением уровня HbA1c при отсутствии возрастания частоты гипогликемических состояний. Включение в состав терапии при СД 2 типа и АГ эмпаглифлозина не привело к дополнительному снижению средних суточных величин САД и ДАД, но способствовало уменьшению ПАД и нормализовало суточный профиль АД, снизив частоту прогностически неблагоприятных вариантов с недостаточным понижением ночного АД или его повышения в ночные часы.

Рядом исследователей показано уменьшение почечной гиперфильтрации, снижение активности локальной РААС, уменьшение тубулотоксичности глюкозы и тубулярной гипертрофии, а также уменьшение активности симпатно-адреналовой системы [10–12]. Таким образом, иНГЛТ-2 можно рассматривать в качестве не только сахароснижающего препарата, но и эффективного метода нефропротекции при СД 2 типа.

Ограничения исследования. Полученные нами результаты, указывающие на однозначно положительные почечные эффекты при СД 2 типа, имеют определенные ограничения. Так, достаточно малый период наблюдения не позволяет оценивать длительность торможения прогрессирования ХБП у данных больных. Требуется дальнейшего изучения прогностическая роль возрастания частоты урогенитальной инфекции на фоне применения иНГЛТ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на определённые успехи в изучении патогенеза ДН и введение в широкую клиническую практику при СД препаратов, блокирующих РААС, проблема диабетического поражения почек остаётся крайне актуальной. В настоящее время проводятся исследования нефропротекторных свойств многих сахароснижающих препаратов, в том числе иНГЛТ-2. Результаты последних многоцентровых исследований выявили способность данных лекарственных средств уменьшать альбуминурию и замедлять темпы снижения СКФ. Однако необходимо уточнение механизмов влияния иНГЛТ-2 на почки.

Данные настоящего исследования по изучению эффективности эмпаглифлозина в составе комплексной терапии при СД 2 типа в сочетании

с АГ выявили его способность снижать альбуминурию и предотвращать уменьшение СКФ в течение 2-летнего периода наблюдения. Также добавление иНГЛТ-2 способствовало улучшению показателей внутрисердечной гемодинамики по сравнению с традиционной терапией на основе только иАПФ. Кроме того, эмпаглифлозин оказывал дополнительный корректирующий эффект в отношении показателей суточной динамики АД и приводил к безопасному снижению HbA1c.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет* 2020;23(2S):4–102. doi: 10.14341/DM12507
2. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus* 2020;23(2S):4–102. (In Russ.)
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1):67–77
4. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):67–77. (In Russ.)
5. 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>
6. Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal 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>
7. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413–1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190
8. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37(19):1526–1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728
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
10. Parati G, Stergion G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32(7):1359–1366. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31–39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
12. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2(9):1025–1029. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275
13. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. *Curr Diab Rep* 2018;18(5): 27. doi: 10.1007/s11892-018-0992-6
14. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M et al. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care* 2016; 39 (2): 165–171. doi: 10.2337/dcS15-3006

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

Сведения об авторах:

Проф. Крутиков Евгений Сергеевич, д-р мед. наук
295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Ме-

дицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, зав. кафедрой. Тел.: +79788368701; E-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

Доц. Цветков Владимир Александрович, канд. мед. наук
295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины. Тел.: +79788611539; E-mail: vlaltsvetkov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0477-0435

Чистякова Светлана Игоревна, канд. мед. наук
295006, Россия, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра пропедевтики внутренней медицины, ассистент. Тел.: +79787232600; E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3505-2658

Акаев Рустам Олхазурович
364029, г. Грозный, ул. М.Х. Митаева, д. 32. Государственное бюджетное учреждение «Грозненская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-нефролог. Тел.: +79288874990, E-mail: akaevrustam1975@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3897-8042

About the authors:

Prof. Evgeniy S. Krutikov MD, PhD, DMedSci
295006, Simferopol, Russia, Lenin Avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79788368701; E-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

Vladimir A. Tsvetkov PhD, CMedSci
295006, Simferopol, Russia, Lenin Avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79788611539; E-mail: vlaltsvetkov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0477-0435

Svetlana I. Chistyakova PhD, CMedSci
295006, Simferopol, Russia, Lenin Avenue, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of internal medicine. Phone: +79787232600; E-mail: sve-chistyakova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3505-2658

Rustam O. Akaev
364029, Grozniy, M. Mitaev st., 32. Grozny Central District Hospital. Phone: +79288874990; E-mail: akaevrustam1975@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3897-8042

Поступила в редакцию: 19.07.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 19.07.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боцьева, Н.Г. Малахова, З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, Е.Ю. Гиреева, А.Е. Гурина, Л.В. Цаллагова, 2021
УДК 616.61-036.12-06 : 616.12] : 616.71-008.9

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-63-70

Ф.У. Дзгоева^{1}, О.В. Ремизов², В.Х. Боцьева³, Н.Г. Малахова⁴, З.Р. Икоева¹,
В.Г. Голоева¹, Е.Ю. Гиреева¹, А.Е. Гурина³, Л.В. Цаллагова⁴*

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА СКЛЕРОСТИНА И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия; ²кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия; ³кафедра биохимии, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия; ⁴кафедра акушерства и гинекологии №1, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Кардиоваскулярные осложнения, обусловленные кальцификацией сосудов при хронической болезни почек (ХБП), тесно связаны с нарушениями костно-минерального метаболизма, механизмы которых требуют дальнейшего изучения. **ЦЕЛЬ:** уточнить роль белков-регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина в процессах сосудистой кальцификации и развитии кардиоваскулярных осложнений при ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 110 пациентов с ХБП 3–5D стадии (67 мужчин). Медиана возраста – 47,0 (23,0–68,0) лет. Остеопротегерин (ОПГ), склеростин, интактный паратгормон (иПТГ), тропонин I в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» («Cloude-CloneCorp.» (США) и коммерческих наборов «ELISA kit» («Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «ALOKA 4000» («Toshiba», Япония). Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (Vps, peak systolic velocity) для количественной оценки гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих о состоянии сосудистой стенки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ соотношений величин расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), ИММЛЖ, Vps, ОПГ и склеростина показал, что снижение экскреторной функции почек сопровождается увеличением концентраций ОПГ и склеростина в сыворотке крови. При этом отмечается увеличение ИММЛЖ и Vps. При проведении корреляционного анализа было показано, что уровень ОПГ был положительно взаимосвязан с уровнем склеростина и отрицательно – с уровнем иПТГ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В нашем исследовании получены данные, подтверждающие интерактивное взаимодействие между сосудистой и костной системами. Морфогенетические белки-ингибиторы костного метаболизма (склеростин и ОПГ) играют значительную роль в поражении сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП, так как способствуют развитию сосудистой кальцификации.

Ключевые слова: остеопротегерин, склеростин, кальцификация сосудов, ремоделирование сердца и аорты, хроническая болезнь почек

F.U. Dzgoeva^{1}, O.V. Remizov², V.Kh. Botsieva³, N.G. Malakhova⁴, Z.R. Ikoeva⁵,
V.G. Goloeva¹, E.Yu. Gireyeva¹, A.E. Gurina³, L.V. Tsallagova⁴*

THE ROLE OF BONE METABOLISM REGULATORS SCLEROTIN AND OSTEOPROTEGERIN IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN THE LATE STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of Internal Medicine №5, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia; ²Department of Radiology with radiotherapy and oncology, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia; ³Department of Biochemistry, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Cardiovascular complications caused by vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) are closely related to disorders of bone and mineral metabolism, the mechanisms of which require further study. **THE AIM:** to clarify the

Контактная информация:

*Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Corresponding author:

*F.U. Dzgoeva. 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

role of the regulatory proteins of bone metabolism of sclerostin and osteoprotegerin in the processes of vascular calcification and the development of cardiovascular complications in CKD. **PATIENTS AND METHODS.** 110 patients with stage 3–5D CKD (67 men) were examined. Median age is 47.0 (23.0–68.0) years. Osteoprotegerin (OPG), sclerostin, intact parathyroid hormone (IPTG), troponin I in blood serum were determined using commercial kits "Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin" ("Cloud-Clone Corp.", USA) and commercial kits "ELISA kit" ("Biomedica" (Austria) by enzyme immunoassay (ELISA). Echocardiography with Dopplerography was performed on the device "ALOKA 4000" ("Toshiba", Japan). The left ventricular myocardial mass index (LVMI) and peak systolic blood flow velocity in the aortic arch (Vps, peak systolic velocity) were determined to quantify hemodynamic changes indirectly indicating the state of the aortic vascular wall. **RESULTS.** Analysis of the ratios of the calculated glomerular filtration rate (EGFR), IMLJ, Vps, OPG, and sclerostin showed that a decrease in excretory kidney function is accompanied by an increase in the concentrations of OPG and sclerostin in the blood serum. At the same time, there is an increase in IMLJ and Vps. During the correlation analysis, it was shown that the level of OPG was positively correlated with the level of sclerostin and negatively with the level of iPTH. **CONCLUSION.** In our study, we obtained data confirming the interactive interaction between the vascular and bone systems. Morphogenetic proteins-inhibitors of bone metabolism (sclerostin and OPG) play a significant role in the defeat of the cardiovascular system in patients with CKD, as they promotes the development of vascular calcification.

Keywords: osteoprotegerin, sclerostin, vascular calcification, remodeling of the heart and aorta, chronic kidney disease

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Ботсиева В.Х., Малахова Н.Г., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гиреева Е.Ю., Гурина А.Е., Цаллагова Л.В. Роль регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина в развитии кардиоваскулярных осложнений на поздних стадиях хронической болезни почек. *Нефрология* 2021;25(6):63-70. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-63-70

For citation: Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Botsieva V.Kh., Malakhova N.G., Ikoeva Z.R., Goloeva V.G., Gireyeva E.Yu., Gurina A.E., Tsallagova L.V. The role of bone metabolism regulators sclerostin and osteoprotegerin in the development of cardiovascular complications in the late stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):63-70. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-63-70

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистая кальцификация является частым осложнением ХБП и ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью у 25% больных с ХБП 3–5 стадией и более чем у 50% пациентов, находящихся на диализе. Под ней понимают трансформацию сократительных клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) в остеобластоподобные клетки, способные производить коллагеновый внеклеточный матрикс, в который откладываются минералы – прежде всего, кальций и фосфор, уровень которых резко изменен у уремических больных [1]. Сосудистая кальцификация развивается в результате дисбаланса между ее ингибиторами и промоутерами вместе с нарушениями минерального метаболизма, которые являются ключевым промоутером. Процесс кальцификации может развиваться в меди, интима или обоих сосудистых слоях. Кальцификация интимы связана с развитием ишемического поражения сердца. Напротив, кальцификация меди неокклюзивна, поражает эластические волокна, увеличивая жесткость сосудов и скорость пульсовой волны аорты, систолическое и пульсовое артериальное давление, приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности [2]. В последнее десятилетие клинические и экспериментальные исследования позволили установить взаимосвязь между патологией кости и сосудистой кальцификацией у больных с ХБП – костно-сосудистую ось. Установлено, что изменения объема и интенсивности обмена костной ткани ассоциируются с высоким риском сосудистой кальцификации и увеличением

смертности, наблюдаемой у уремических пациентов [3]. С другой стороны – экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о возможном влиянии самой сосудистой кальцификации на сохранность кости [4].

Вместе с тем, остаются невыясненными механизмы остеобластной трансформации сосудистых клеток, в том числе неизвестен инициальный триггер сосудистой кальцификации. Сведения о факторах, вовлеченных в костно-сосудистую ось, свидетельствуют о наличии двух взаимосвязанных молекулярных систем:

- Wnt сигнальный путь, функционирование которого тесно связано со склеростином;

- триада OPG (osteoprotegerin, остеопротегерин), RANK (receptor activator of nuclear factor κ B, активатор рецептора ядерного фактора каппа В) и RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) [5].

Результаты проведенного нами предварительного исследования молекулярной системы RANKL/ОПГ были представлены ранее [6].

Целью настоящего исследования явилось уточнение клинической значимости остеопротегерина (ОПГ) и склеростина, их взаимосвязи в процессах развития сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол от 30.11.2017 г., № 7.7) От всех пациентов получено письменное информированное

согласие на участие в нем. В исследование включены больные, находившиеся на обследовании и лечении в Республиканской клинической больнице и диализных центрах ООО «Алания Хелскеа» и ООО «Медторгсервис» во Владикавказе (Республика Северная Осетия–Алания) с марта 2018 г. по декабрь 2020 г.

В поперечное исследование включили 110 пациентов с ХБП 3–5D стадии (67 мужчин), медиана возраста которых составила 47,0 (23,0–68,0) лет. 15 практически здоровых субъектов составили контрольную группу. Склеростин сыворотки определяли с использованием количественного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «Multiscan EX» («ThermoFisher Scientific Inc.», Финляндия) наборами «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» («SOST») производителя «Cloude-Clone Corp.», США. Концентрацию паратгормона, ОПГ и кардиоспецифического высокочувствительного белка тропонина I в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов «ELISA kit» фирмы «Bio-medica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эхокардиографию с доплеро-

графией проводили на аппарате «ALOKA 4000» («Toshiba», Япония). Определяли ИММЛЖ. Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ $>115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Допплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока (Vps) для количественной оценки характера гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности (ригидности) и величине просвета аорты.

Статистический анализ проводили с использованием методов стандартной описательной статистики (медиана и межквартильные интервалы, средние значения $\pm$ стандартное отклонение и частоты), корреляционного анализа (ранговый коэффициент корреляции Спирмена), метода регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для однофакторного и многофакторного анализов. Использовали программы «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США, 2010) и «SPSS 22.0» («SPSS Inc», США). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Основные клинические параметры пациентов с ХБП (n=110) и контрольной группы (n=15) на момент обследования
Main clinical parameters of patients with CKD (n = 110) and the control group (n = 15) at the time of examination

Параметры	Пациенты	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, n(%)	67 (60,7%)	9(60%)	0,068
Возраст, лет	47,0 (23,0–68,0)	42,0 (22,0–65,0)	0,288
ИМТ, кг/м ²	23,9 (13,8–47,6)	25,3 (24,2–32,3)	0,075
Сахарный диабет	32 (29%)		
Среднее гемодинамическое АД на момент обследования, мм рт. ст.	114 $\pm$ 14	83 $\pm$ 12	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	139,2 $\pm$ 13	119,5 $\pm$ 13	<0,001
ФВ, %	45,1 $\pm$ 1,6	66,5 $\pm$ 2,4	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,76 $\pm$ 0,001	0,45 $\pm$ 0,003	0,038
Vps, см/с	115,9 $\pm$ 2,2	74,08 $\pm$ 2,1	<0,002
pСКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	39,2 (7,9–121,4)	86,0 (69,4–123,2)	<0,001
Стадии ХБП C1,C2/C3a/C3b/C4/C5, %	14,5/16,5/14,5/31,8/22,7	–	–
Гемоглобин, г/л	112 (85–149)	126 (123–159)	<0,01
Кальций общий, ммоль/л	2,23 (1,52–2,82)	2,21 (1,44–2,61)	0,376
Фосфор сывороточный, ммоль/л	1,08 (0,61–2,28)	0,81 (0,21–1,12)	<0,001
иПТГ, пг/мл	46,0 (5,00–461,00)	25,0 (20,00–55,00)	<0,05
Склеростин, нг/мл	0,88 (0,27–3,09)	0,48 (0,21–0,98)	<0,001
ОПГ, пмоль/л	7,4 (1,9–25,8)	2,9 (0,8–6,4)	<0,001

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее $\pm$ стандартное отклонение или частоты n(%) – методы стандартной описательной статистики; здесь и в табл. 2–4: ИМТ – индекс массы тела; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты; иПТГ – интактный паратгормон; ОПГ – остеопротегерин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные клинической, биохимической и функциональной характеристик пациентов представлены в табл. 1.

При анализе взаимосвязей параметров минерально-костного обмена со стадиями ХБП (табл. 2) установлено статистически значимое повышение уровня фосфора ($p < 0,01$) и ПТГ ($p < 0,05$) при снижении экскреторной функции почек. Концентрация сывороточного ОПГ во всех группах больных, так же как уровень склеростина, повышались достигали наибольших значений при C3b–C5 стадиях ХБП, при этом изменения склеростина были менее выраженными, чем изменения уровня ОПГ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).

Для исследования взаимосвязей между показателями минерально-костного метаболизма и параметрами сердечно-сосудистой системы больные

Таблица 2 / Table 2

Параметры минерально-костного метаболизма в группах пациентов, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=110)
Parameters of mineral-bone metabolism in groups of patients identified depending on the stage of CKD (n = 110)

Показатели (норма)	C1–2 (n=16)	C3a (n=18)	C3б (n=16)	C4 (n=35)	C5 (n=25)	p
Фосфор сывороточный, (0,8–1,45 моль/л)	0,93 (0,57–1,42)	1,19 (1,09–1,25)	1,35 (1,13–1,56)	1,39 (1,12–1,59)	1,62 (1,27–1,85)	<0,01
Кальций общий, (2,0–2,6 ммоль/л)	2,22±0,12	2,24±0,02	2,39±0,04	2,43±0,03	2,46±0,03	0,247
иПТГ (9,5–75 пг/мл)	54,0 (23,0–69,0)	71,0 (43,4–92,3)	69,0 (32,4–112,8)	77,0 (46,5–124,4)	186,0 (95,5–532,1)	<0,05
ОПГ (2,7 пмоль/л)	5,21 (1,84–12,31)	6,2 (1,77–11,71)	7,51 [1,86–25,77]	8,39 (3,28–26,31)	9,63 (4,188–25,75)	<0,002
Склеростин (0,48 нг/мл)	0,691 (0,221–1,345)	0,712 (0,253–1,941)	0,938 [0,311–2,213]	1,124 (0,365–2,652)	1,269 (0,563–3,035)	<0,01

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма и ИММЛЖ
Relationship between markers of mineral-bone metabolism and LVMI

Показатели	ИММЛЖ, n=110					
	<160 г/м ² n=41		≥160 г/м ² n=69		ОШ [95% ДИ]	p
	n	%	n	%		
Кальций, ммоль/л						
<2,21	11	26,8	23	33,3	1	0,51
2,21–2,35	15	36,6	26	37,7	0,68 [0,36; 1,34]	
≥2,36	15	36,6	20	29,0	0,92 [0,53; 1,89]	
Фосфор, моль/л						
<0,86	9	21,9	24	34,8	1	0,03
0,86–1,24	18	43,9	22	31,9	0,77 [0,38; 1,26]	
≥1,25	14	34,2	23	33,3	0,68 [0,34; 1,28]	
ЩФ, ЕД/л						
<58	10	24,4	22	31,9	1,37 [0,82; 2,53]	0,04
58–81	16	39,0	19	27,5	1	
≥82	15	36,6	28	40,6	2,28 [1,23; 4,36]	
иПТГ, пг/мл						
<35	12	29,3	17	24,6	1	0,05
35–98	15	36,6	23	33,3	1,18 [0,65; 2,24]	
≥99	14	34,1	29	42,0	2,18 [1,14; 4,18]	
ОПГ, пмоль/л						
<6,37	17	41,5	15	27,3	1	0,0001
6,37–9,25	10	24,4	23	33,3	2,54 [1,33; 4,82]	
≥9,26	14	34,2	31	44,9	5,74 [2,89; 11,5]	
ОПГ, пмоль/л медиана	6,12 (1,78–20,65)		8,44 (1,98–25,38)		1,22 [2,16; 1,42]	0,0001
Склеростин, нг/мл						
<0,88	17	41,5	14	20,3	1	0,0001
0,88–1,146	12	29,3	24	34,8	2,53 [1,38; 5,12]	
≥1,147	12	29,3	31	44,9	3,85 [1,84; 7,33]	
Склеростин, нг/мл медиана	0,83 (0,34–3,32)		1,08 (0,36–3,02)		4,37 [2,12; 8,15]	0,0002

Примечание. Здесь и в табл. 4: использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести поражения, определяемой величиной ИММЛЖ и Vps: 1-я группа – с незначительными изменениями ИММЛЖ и Vps и 2-я группа – с умеренными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps. Из 110 обследованных пациентов у 41 (37,3 %) была относительно небольшая ГЛЖ, определенная по ИММЛЖ (в среднем <160 г/м²) и у 69 (62,7 %) пациентов установлено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого (в среднем ≥160 г/м²) (табл. 3). Из 110 пациентов у 39 (35,5 %) было незначительное увеличение Vps (<100 м/с), и у 71 (64,5 %) пациента отмечено увеличение параметра от умеренного до тяжелого (в среднем ≥ 100 м/с) (табл. 4). Каждый биохимический показатель минерального метаболизма, связанный с ИММЛЖ (см. табл. 3) или Vps (см. табл. 4) был разделен на три части (терция): 1-й терциль – умеренно выраженные изменения, 2-й терциль средневыраженные изменения, 3-й терциль – высокий уровень изменений биохимических показателей.

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что значительная гипертрофия левого желудочка была связана с высоким уровнем ЩФ, иПТГ, ОПГ и склеростина.

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что высокие значения Vps были связаны с высоким уровнем ЩФ, иПТГ, ОПГ и склеростина.

ОПГ и склеростин как партнеры в процессах минерального обмена.

Анализ соотношений величин рСКФ, ИММЛЖ, Vps, ОПГ и склеростина пока-

зал, что снижение экскреторной функции почек достоверно связано с увеличением концентраций ОПГ и склеростина при их высоких сывороточных уровнях (в объединенных группах 2-го и 3-го тертиля): $[(p = -0,45; p < 0,0001) \text{ и } (p = -0,47; p < 0,0001)]$ для ОПГ и склеростина соответственно, которые, в свою очередь, связаны с увеличением ИММЛЖ ($p = 0,38; p < 0,0001$ для ОПГ и $p = 0,33; p = 0,0005$ для склеростина) и увеличением Vps ($p = 0,32; p < 0,0005$ для ОПГ и $p = 0,33; p = 0,0005$ для склеростина). Аналогичные, но менее сильные связи были получены при оценке корреляций между уровнями склеростина и ОПГ с Vps в группе пациентов в целом. Учитывая возможные связи маркеров минерального метаболизма между собой, установили, что уровень ОПГ положительно коррелировал с уровнем склеростина ($p = 0,24; p = 0,0359$) и отрицательно – с иПТГ ($p = -0,14; p = 0,0379$). Не было установлено значительных корреляций между склеростинном и иПТГ или другими биохимическими параметрами. У 63 % пациентов уровни иПТГ были ниже или в пределах нормального диапазона (референсный диапазон: 20–65 пг/мл).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании установлено значительное увеличение сывороточных концентраций ОПГ и склеростина, что ассоциировано со снижением СКФ. И, как мы предполагаем, существуют суммарные аддитивные эффекты ассоциации ОПГ и склеростина в процессах кальцификации сосудов даже в отсутствие каких-либо выраженных биологических признаков низкого или высокого метаболизма костной ткани, определяемых с помощью уровня ПТГ, фосфора, кальция или ЩФ.

Исследования последних лет показали, что КГМС могут подвергаться остеогенной дифференцировке и продуцировать факторы транскрипции и белки, формирующие костную ткань, в ответ на высокие концентрации фосфата, кальция, глюкозы, окисленных липидов, воспалительных цитокинов и различных токсинов, находящихся в уремической сыворотке [7, 8]. Сходство клеточной и молекулярной передачи сигналов в остеогенезе и кальцификации сосудов привело к пониманию

того, что кальцификация сосудов является активным процессом, опосредованным клетками, а не пассивной рутинной минерализацией. Установлены некоторые сигнальные пути, обеспечивающие патогенетические связи между потерей костной массы и кальцификацией сосудов, среди которых наиболее обсуждаемые – Wnt-сигнальный путь и ось ОПГ/ RANK / RANKL, в которых существенную роль играют склеростин и ОПГ [9, 10].

Wnt-сигнализация. Гликопротеины Wnt действуют как внеклеточные сигнальные лиганды в процессах, влияющих на кость, а также на сосудистую сеть. Активация сигнального пути – Wnt/ β -catenin-зависимой передачи сигналов приводит к усилению остеобластогенеза и подавлению остеокластогенеза, что способствует усилению образования и снижению резорбции кости (что, по меньшей мере, не вызывает избыточного по-

Таблица 4 / Table 4

Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма и показателями Vps

Relationships between markers of mineral-bone metabolism and indices of Vps

Показатели	Vps, n=110					
	<100 см/с, n=38		≥100 см/с, n=72			
	n	%	n	%	ОШ [95% ДИ]	p
Кальций, ммоль/л						
<2,21	12	31,6	21	29,1	1	0,51
2,21–2,35	16	42,1	22	30,6	0.63 [0.34; 1.36]	
≥2,36	10	26,3	29	40,2	0.86 [0.52; 1.68]	
Фосфор, моль/л						
<0,86	10	26,3	14	19,4	1	0,03
0,86–1,24	22	57,9	33	45,8	0.63 [0.38; 1.32]	
≥1,25	6	15,8	25	34,7	0.68 [0.34; 1.28]	
ЩФ, ЕД/л						
<58	12	31,6	22	30,6	1.35 [0.68; 2.51]	
58–81	15	39,5	24	33,3	1	0,04
≥82	11	28,9	26	36,1	2.37 [1.34; 4.75]	
иПТГ, пг/мл						
<35	13	34,2	21	29,1	1	0,04
35–98	14	36,8	25	34,7	1.22 [0.67;2.23]	
≥99	11	28,9	26	36,1	2.38 [1.24; 4.43]	
ОПГ, пмоль/л						
<6,37	20	52,6	22	30,6	1	0,0001
6,37–9,25	12	31,6	24	33,3	2.42 [1.38; 4.63]	
≥9,26	6	15,8	26	36,1	4.72 [2.63; 12.4]	
ОПГ, пмоль/л, медиана	6,24 (1,78–22,54)		8,64 (1,95–23,37)		1.23 [1.15; 1.32]	0,0001
Склеростин, нг/мл						
<0,88	19	50,0	23	32,9	1	0,0002
0,88–1,146	12	31,6	27	37,5	2.69 [1.44; 4.24]	
≥1,147	7	18,4	22	30,6	3.79 [1.98; 6.28]	
Склеростин, нг/мл, медиана	0,82 (0,31–3,32)		1,07 (0,36–3,02)		4,38 [2.12; 8.145]	0,0002

ступления кальция и фосфата в циркуляцию) и, таким образом, снижению кальцификации сосудов [11–13]. Склеростин, кодируемый геном *склеростина* (*SOST*), экспрессируется остеоцитами и действует как растворимый ингибитор передачи сигналов Wnt (wingless и Int-1), уменьшая образование костной ткани и способствуя резорбции костной ткани; высокие уровни склеростина в сыворотке связаны с повышенной кальцификацией сосудов [14]. Склеростин экспрессируется в кальцифицированных КГМС и аортальных клапанах, а также в почках и хондроцитах [15]. Наблюдаемая экспрессия антагониста Wnt – склеростина в кальцифицированных КГМС позволяет предположить, что передача сигналов Wnt/ β -catenin, в частности, с участием склеростина существенно влияет на взаимодействие между костью и сосудистой сетью [16, 17].

Триада ОПГ, RANK и RANKL являются ключевыми белками, также участвующими в метаболизме костной ткани [18]. RANKL, экспрессируемый остеобластами, стимулирует свой рецептор RANK на поверхности клеток, включая клетки остеокластов, усиливает резорбцию костной ткани. ОПГ экспрессируется в большинстве тканей, включая костную ткань и сосудистую сеть, и действует как растворимый рецептор-ловушка для RANKL и, таким образом, блокирует молекулярные эффекты RANKL [19, 20]. Установлено, что ОПГ-нокаутные мыши обнаруживают остеопороз из-за чрезмерной неконтролируемой активации RANKL с усиленной резорбцией кости и уменьшением образования кости, прямо связанных с усилением процессов кальцификации [21]. Однако в то время как OPG может противодействовать кальцификации сосудов, подавляя резорбцию кости и ингибируя остеогенез КГМС и, таким образом, выступая в качестве местного ингибитора кальцификации сосудов, у мышей с повышенным содержанием OPG развивается тяжелая кальцификация сосудов, сопровождаемая образованием костного матрикса в сосудистой сети [22]. С другой стороны – обработка OPG устраняет вызванную варфарином кальцификацию сосудов на моделях грызунов [23]. Выявляемые противоречивые данные об эффектах ОПГ на процессы остеобластной трансформации КГМС в определенной мере объясняются несколькими открытиями последних лет. Во-первых, RANKL стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкин-1, которые могут индуцировать экспрессию ОПГ в КГМС [24]. Поскольку OPG является рас-

творимым рецептором-ловушкой для RANKL, повышенный уровень ОПГ может, таким образом, подавлять такой провоспалительный процесс, оказывая компенсаторный и атеропротективный эффект. Во-вторых, клеточные эффекты ОПГ могут быть независимыми от системы RANK / RANKL, что особенно важно при развитии атеросклеротических бляшек, поскольку апоптоз, в развитии которого участвует ОПГ, тесно связан с дестабилизацией бляшек [25]. Теоретически OPG, действующий как компенсаторный фактор в ответ на различные неблагоприятные раздражители, может частично уменьшать кальцификации сосудов; в то же время, при определенных условиях OPG может также усиливать неблагоприятные воздействия, например, индуцировать апоптоз КГМС, стимулировать секрецию воспалительных цитокинов и способствовать активности матриксной металлопротеиназы в кальцифицирующих клетках сосудов, что ведет к нестабильности атеросклеротических бляшек [26, 27]. Имеет ли повышенный OPG противодействующий эффект, направленный на предотвращение процессов кальцификации сосудов (либо посредством локального ингибирования воспалительных и атерогенных эффектов, вызванных RANKL, либо посредством системного ингибирования резорбции костной ткани), или представляет собой фактор прогрессирующего развития бляшек с остеогенезом КГМС в сосудистой сети – еще предстоит определить. И наконец, если появление ОПГ вне скелета связывают только с усугублением ремоделирующих процессов в соответствующих тканях, то избыточный уровень ОПГ, обнаруживаемый в костной ткани больных с ТПН, расценивают как компенсаторный механизм, направленный на торможение дальнейшей резорбции и потерю костной массы [28]. Таким образом, участие ОПГ и склеростина в развитии кальцификации сосудов на поздних стадиях ХБП представляется доказанным, однако, полное понимание их клинического значения в процессах кальцификации и кардиоренальных взаимосвязях остается малоизученным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди многих факторов остеогенной трансформации КГМС привлекают внимание белки-ингибиторы костного метаболизма – ОПГ и склеростин, которые участвуют в сложных молекулярных механизмах кальцификации сосудов, среди которых наиболее важными считают две взаимосвязанные молекулярные системы: Wnt-сигнальный путь, функционирование которого

тесно связано со склеростином, и триада белков (ОПГ, RANK и RANKL). Значительное увеличение сывороточной концентрации склеростина и ОПГ связано с поздними стадиями ХБП и выраженными кардиоваскулярными изменениями, механизмы которых требуют дальнейшего изучения, в том числе в проспективных исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2020;508:221–227. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.02
- Thompson B, Towler D. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone–vascular axis. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:529–543. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.36>
- Frye MA, Melton LJ, Bryant SC et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185–194
- London GM, Marchais SJ, Guérin AP et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827–1835
- Sieklicka B, Domaniewski T, Ziemska M et al. Correlation between OPG/RANKL/RANK axis, vitamin D status, PTH and vascular calcification in the adenine-induced model of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35: Supplement_3, gfaa142.P0690. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P0690
- Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Саламова ЭЭ и др. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. *Нефрология* 2017; 21(5): 28–35. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35
Dzgoeva FU, Sopoev MJ, Salamova EE et al. Osteoprotegerin and RANKL: role in the development of cardiovascular complications in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):28–35. (In Russ.)
- Лукичев БГ, Подгаецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология* 2014;18(1):25–32
Lukichev BG, Karunnaya AV, Rumyantsev AS. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(1):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24>
- Dai L, Qureshi AR, Witas A et al. Early vascular ageing and cellular senescence in chronic kidney disease. *Comput Struct Biotechnol J* 2019;17:21–729. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.06.015>
- Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N et al. Regulation of bone metabolism by Wnt signals. *J Biochem* 2016;159:387–392
- Kazuhiro Maeda, Yasuhiro Kobayashi, Masanori Koide et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5525. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>
- Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG et al. NECOSAD Study Group. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(2):288–293. doi: 10.1093/ndt/gfu301
- Stavrinou E, Sarafidis P, Loutradis C et al. Associations of serum sclerostin and DKK-1 protein with future cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35, Supplement_3, gfaa142.P1252. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1252
- Stavrinou E, Sarafidis P, Koumaras C et al. Increased Sclerostin, but Not Dickkopf-1 Protein, Is Associated with Elevated Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Subjects. *Kidney Blood Press Res* 2019; 44(4): 679–689. doi: 10.1159/000501205
- Claes KJ, Viaene L, Heye S et al. Sclerostin: another vascular calcification inhibitor? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3221–3228. doi: 10.1093/ndt/gfx152.SP558
- Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:819–823. doi: 10.2215/CJN.07670712
- Thambiah S, Roplekar R, Manghat P et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int* 2012; 90: 473–480. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9595-4>
- De Maré A, Maudsley S, Azmi A et al. Sclerostin as regulatory molecule in vascular media calcification and the bone–vascular axis. *Toxins (Basel)* 2019;11:428. <https://doi.org/10.3390/toxins11070428>
- Wu J, Li X, Gao F et al. Osteoprotegerin SNP associations with coronary artery disease and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2020;40(10):BSR202021. doi: 10.1042/BSR20202156
- Rochette L, Meloux A, Rigal E et al. The Role of Osteoprotegerin in Vascular Calcification and Bone Metabolism: The Basis for Developing New Therapeutics. *Calcif Tissue Int* 2019;105:239–251. doi: 10.1007/s00223-019-00573-6
- Ozaki Y, Koide M, Furuya Y et al. Treatment of OPG-deficient mice with WP9QY, a RANKL-binding peptide, recovers alveolar bone loss by suppressing osteoclastogenesis and enhancing osteoblastogenesis. *PLoS One* 2017;12:e0184904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184904>
- Ozaki Y, Koide M, Furuya Y et al. Treatment of OPG-deficient mice with WP9QY, a RANKL-binding peptide, recovers alveolar bone loss by suppressing osteoclastogenesis and enhancing osteoblastogenesis. *PLoS One* 2017;12:e0184904. doi: 10.1371/journal.pone.0184904
- Hobson S, Arefin S, Kublickiene K et al. Senescent cells in early vascular ageing and bone disease of chronic kidney disease—a novel target for treatment. *Toxins (Basel)* 2019;11:82. <https://doi.org/10.3390/toxins11020082>
- Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2020;12(3):161–169. doi: 10.3390/toxins12030161
- Смирнов АВ, Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и патологии. Сообщение II. *Нефрология* 2015;19(1):8–17
Smirnov AV, Rumyantsev AS. Bone tissue function and structure under normal and pathological condition. Message II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):8–17. (In Russ.)
- Ozaki Y, Koide M, Furuya Y et al. Treatment of OPG-deficient mice with WP9QY, a RANKL-binding peptide, recovers alveolar bone loss by suppressing osteoclastogenesis and enhancing osteoblastogenesis. *PLoS One* 2017;12(9):e0184904. doi: 10.1371/journal.pone.0184904. PMID: 28937990; PMCID: PMC5609750.
- Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):962–971. doi:10.1053/j.ajkd.2015.03.036
- Nam Y, Lee S, Kim HW et al. Serum levels of osteoprotegerin are associated with obesity in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020; 35, Supplement_3, gfaa142.P0930. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P0930
- Delanaye P, Paquot F, Bouqueneau A et al. Sclerostin and chronic kidney disease: the assay impacts what we (thought to) know. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(8):1404–10. doi: 10.1093/ndt/gfx282

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

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. Тел.: +7(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Аспирант Боцьева Виктория Хадзибатовна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра биохимии. Тел.: +7(928)857-33-55; e-mail: bosionvi@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Аспирант Малахова Нина Геннадиевна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии №1. Тел.: +7(988)8386237; e-mail: missis.sviv2014@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5564-9948

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

Аспирант Голоева Виктория Герсановна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(960)4015003; e-mail: vgoloeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Доц. Гиреева Елена Юрьевна, канд. мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(928)4972808; e-mail: geiu-dag@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7257-2812

Доц. Гурина Алла Евгеньевна, канд. мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра биохимии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(918)8258355; e-mail: allagurina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6562-9964

Проф. Цаллагова Лариса Владимировна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующая кафедрой. Тел.: +7(918)8278686; e-mail: Profesortsallagova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0514-3038

About the authors:

Prof. Fatima U. Dzgoeva, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5, professor. Phone: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Radiology with radiotherapy and oncology, professor. Phone: 7(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Victoria H. Botsieva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Biochemistry. Phone: +7(928)857-33-55; e-mail: bosionvi@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Nina G. Malakhova, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1. Phone: +7(988)8386237; e-mail: missis.sviv2014@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5564-9948

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

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

Associate Prof. Elena Yu. Gireeva, MD, PhD
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(928)4972808; e-mail: geiu-dag@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7257-2812

Associate prof. Alla E. Gurina, MD, PhD
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Biochemistry, Head of Department. Phone: +7(918)8258355; e-mail: allagurina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6562-9964

Larisa V. Tsallagova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Head of Department. Тел.: +7(918)8278686; e-mail: Profesortsallagova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0514-3038

Поступила в редакцию: 09.07.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 09.07.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© Н.В. Агранович, Л.И. Ткаченко, С.А. Кнышова, М.В. Титоренко, А.П. Лихачева, 2021
УДК 578.834.1-06 : 616.61

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-71-75

Н.В. Агранович^{1}, Л.И. Ткаченко², С.А. Кнышова¹, М.В. Титоренко²,
А.П. Лихачева^{1,3}*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК И ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Кафедра поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, Россия; ²кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, Россия; ³Ставропольский краевой клинический многопрофильный центр, г. Ставрополь, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В современную эпоху COVID-19 является самой большой проблемой, стоящей перед медиками и учеными во всем мире. SARS-CoV-2 – мультисистемная инфекция, не ограничивается поражением легких и имеет иммуноопосредованный эффект негативного воздействия на органы и системы, в том числе на почки. На сегодняшний день нет точного понимания патогенеза нефрологических нарушений у больных с COVID-19. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) являются группой особо высокого риска заражения COVID-19 и высокой летальности при развитии заболевания. **ЦЕЛЬ:** оценить особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с острым поражением почек и терминальной почечной недостаточностью. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено изучение клинических, лабораторных, инструментальных показателей у 119 пациентов (67 мужчин и 52 женщины) с диагнозом «COVID-19». Средний возраст больных – 63,1±1,7 года. Все пациенты разделены на две группы: группа 1 – больные с ХБП и ГД, группа 2 – пациенты с впервые выявленным поражением почек на фоне коронавирусной инфекции (COVID-19). Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics 21.0» (США) (русифицированная версия). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате исследования было установлено, что в клинической картине пациентов с COVID-19, страдающих ХБП и находящихся на гемодиализе, в 2 раза чаще отмечался такой симптом, как миалгии, был достоверно ниже процент насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO₂, %), по сравнению с больными с впервые выявленным поражением почек на фоне инфекции. Длительность температурной реакции в период заболевания была в 5 раз продолжительнее, чем у пациентов без ХБП. Хотя частота поражения легких у больных обеих групп была идентичной, летальность достоверно выше была в группе больных с ХБП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У обследованных нами пациентов протеинурия, рост уровня азотистых метаболитов, а также D-димеров в обеих группах ассоциированы с повышенной летальностью. Летальность у пациентов с ХБП и ГД была в несколько раз выше, чем у лиц без патологии мочевыделительной системы. Тяжесть состояния пациентов была обусловлена, в первую очередь, симптомами поражения дыхательной системы, но степень дисфункции почек, несомненно, важное прогностическое значение. Таким образом, мониторинг состояния отдельных структур нефрона у пациентов с COVID-19 имеет большое значение, а экстренные нефропротективные мероприятия могут иметь решающее значение в борьбе с цитокиновым штормом.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, особенности течения

N.V. Agranovich^{1}, L.I. Tkachenko², S.A. Knyshova¹, M.V. Titorenko²,
A.P. Lichacheva^{1,3}*

FEATURES OF THE COURSE OF NEW CORONAVIRAL INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY AND END STAGE RENAL FAILURE

¹Department of polyclinic therapy of the Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ²Department of Infectious Diseases and Phthisiology with the course of DPO of the Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ³Stavropol Regional Clinical Multidisciplinary Center, Stavropol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. In the modern era, COVID-19 is the biggest problem facing doctors and scientists around the world. SARS-CoV-2 is a multisystem infection that is not limited to lung damage and has the immuno-mediated effect of negative effects on organs and systems, including the kidneys. To date, there is no precise understanding of the pathogenesis of nephrological

Контактная информация:

*Проф. Агранович Н.В. 355017 Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра
поликлинической терапии, заведующая кафедрой. Тел.: +79624430450
E-mail: ngranovich@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3717-7091>

Corresponding author:

*Prof. Nadezhda V. Agranovich. 355017 Russia, Stavropol, str. Mira, 310,
Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy,
chief. Phone. +79624430450 E-mail: ngranovich@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3717-7091>

disorders in patients with COVID-19. Patients with chronic kidney disease (CKD) are a group of particularly high risk of COVID-19 infection and high mortality in the development of the disease. *THE AIM:* to evaluate the features of the course of a new coronavirus infection (COVID 19) in patients with acute kidney injury and terminal renal insufficiency. *PATIENTS AND METHODS.* The study of clinical, laboratory and instrumental parameters was carried out in 119 patients (67 men and 52 women) diagnosed with COVID-19. The average age of the patients was 63.1 ± 1.7 years. All patients were divided into two groups: group 1 – patients with CKD and HD, group 2 – patients with newly diagnosed kidney damage against the background of coronavirus infection (COVID-19). Statistical data analysis was carried out using the software package "IBM SPSS Statistics 21.0" (USA) (Russified version). *RESULTS.* As a result of the study, it was found that in the clinical picture of COVID-19 patients suffering from CKD and undergoing hemodialysis, such a symptom as myalgia was noted 2 times more often, the percentage of saturation of arterial blood hemoglobin with oxygen ($\text{SaO}_2, \%$) was significantly lower compared to patients with newly diagnosed kidney damage on the background of infection. The duration of the temperature reaction during the disease was 5 times longer than in patients without CKD. Although the incidence of lung damage in patients of both groups was identical, mortality was significantly higher in the group of patients with CKD. *CONCLUSION.* In the patients examined by us, proteinuria, an increase in the level of nitrogenous metabolites, as well as D-dimers in both groups, are associated with increased mortality. Mortality in patients with CKD and HD was several times higher than in those without pathology of the urinary system. The severity of the patients' condition was primarily due to the symptoms of damage to the respiratory system, but the degree of renal dysfunction is undoubtedly an important prognostic value. Thus, monitoring the state of individual nephron structures in patients with COVID-19 is of great importance, and emergency nephroprotective measures may be crucial in the fight against cytokine storm.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, creatinine, course features.

Для цитирования: Агранович Н.В., Ткаченко Л.И., Кнышова С.А., Титоренко М.В., Лихачева А.П. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с острым поражением почек и терминальной почечной недостаточностью. *Нефрология* 2021;25(6):71-75. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-71-75

For citation: Agranovich N.V., Tkachenko L.I., Knysheva S.A., Titorenko M.V., Lichacheva A.P. Features of the course of new coronaviral infection (COVID-19) in patients with acute kidney injury and end stage renal failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):71-75. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-71-75

ВВЕДЕНИЕ

Больные с ХБП являются группой особо высокого риска заражения COVID-19 и высокой летальности при развитии заболевания. Это связано с тем, что причиной ХБП в старших возрастных группах нередко являются основные популяционные болезни (сахарный диабет, гипертензия, ожирение, атеросклероз), что способствует высокой заболеваемости и смертности от COVID-19 [1].

Среди больных с ХБП наибольшие сложности вызывают пациенты, получающие лечение диализом. У них невозможна изоляция, среди них значительная доля ослабленных больных с высоким индексом Чарльсон, а также лиц старше 60 лет [2].

Как показывают мировые данные, у 59% больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 были изменения в анализах мочи в виде эритроцитурии и протеинурии, что указывало на повреждение почек даже у тех, кто ранее не страдал заболеваниями мочевыделительной системы [3].

Как именно SARS-CoV-2 повреждает почки? Точного ответа на этот вопрос пока найти не удалось. Ежедневно появляются новые сведения о воздействии ковидной инфекции на различные органы и структуры организма, однако, однозначных выводов о том, как поражаются почки, нет. На сегодняшний день существуют несколько теорий, которые объясняют патогенное воздействие вируса.

Уже известно, что SARS-CoV-2 тропен к клеткам, имеющим рецепторы ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ₂). Почки имеют большое количество АПФ₂-рецепторов и могут являться прямой мишенью для коронавируса. Этот факт подтверждают исследования, когда при электронной микроскопии ткани почек пациентов, умерших от коронавируса, обнаружены вирусные частицы, что указывает на прямое повреждающее воздействие [4, 5].

При любой инфекции независимо от характера возбудителя имеет место активация системного воспалительного ответа. COVID-19 часто сопровождается избыточной реакцией со стороны иммунной системы, при которой развивается системный гипервоспалительный ответ («цитокиновый шторм»), приводящий к повреждению почек дополнительно к прямому воздействию вируса [6, 7].

В связи с особенностями проникновения в организм SARS-CoV-2 в первую очередь поражает легкие, что приводит к развитию дыхательной недостаточности. Отсюда третий компонент повреждения почечной паренхимы – гипоксия.

И наконец, отличительной особенностью данного варианта коронавируса является быстрая активация гемостаза с развитием тромбоза в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов [8].

COVID-19 можно рассматривать, как вирус-опосредованную модель NET-оза, которая характеризует тесную взаимосвязь таких биологических процессов, как воспаление и тромбообразование. Под NET-озом понимают специфический вариант программируемой клеточной гибели нейтрофи-

лов. В отличие от апоптоза при этом нейтрофилы выделяют так называемые внеклеточные ловушки нейтрофилов (Neutrophil extracellular traps, NET), которые могут играть важную роль в развитии иммунотромбозов. Опубликованы отдельные серии работ, в которых у пациентов с COVID-19 и массивным тромбозом выявлено повышение титров антител к фосфолипидам. Это провоцирует выраженную эндотелиальную дисфункцию и индукцию агрегации тромбоцитов (эндотелий также несет на себе рецепторы АПФ₂ и является мишенью для вируса SARS-CoV-2) [9]. Блокада микроциркуляции и ее необратимый характер нередко определяют исход заболевания.

И, кроме того, не следует забывать, что сами методы лечения тяжелого COVID-19 могут увеличивать риск формирования повреждения почек как по преренальному, так и ренальному механизмам. В связи с этим можно упомянуть трудности адекватной оценки водного статуса у больных при чрезвычайно высокой нагрузке на медицинский персонал. Кроме того, некоторые лекарственные препараты, которые используются в лечении коронавирусной инфекции, нефротоксичны [10, 11].

Таким образом, вопрос влияния COVID-19 на структуру и функции почек на сегодняшний день многокомпонентный и требует более углубленного и детального изучения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 119 пациентов с диагнозом «COVID-19». Среди них мужчины составили 67 чел., женщины – 52 чел. Средний возраст больных – 63,1±1,7 года. Исследование проводилось на базе кафедр поликлинической терапии и инфекционных болезней с курсом туберкулеза ФГБУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» в ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №2», «Краевая клиническая инфекционная больница» и «Диализный центр» г. Кисловодск. Продолжительность исследования 12 мес (с марта 2020 г. по март 2021 г.). Всем больным проведены исследования общего анализа крови, мочи, биохимические анализы (креатинин, мочевины, глюкоза, СРБ, D-димер, прокальцитонин, фибриноген), рассматривали показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF) по формулам CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), проводили компьютерную томографию легких. Забор крови осуществляли из кубитальной вены в утренние часы натощак. Концентрация креатинина, мочевины и глюкозы определена колориметрическим методом

на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы «Mindray BS-380» (Китай).

Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу отобрали 39 пациентов – 16 женщин и 23 мужчины, средний возраст 63±1,9 года с ранее установленным диагнозом ХБП, находившихся на программном гемодиализе (ГД). Средний койко-день пребывания в стационаре составил 11,5±0,7 сут. Во 2-ю группу было включено 80 пациентов с впервые выявленным поражением почек на фоне текущей коронавирусной инфекции (ОПП). Мужчин было 44 чел., женщин 36 чел., средний возраст которых составил 62,3±1,7 года. Длительность пребывания в стационаре составила 10,9±0,7 сут.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных статистических программ «SPSS Statistics 21.0» (США) (русифицированная версия). Результаты представлены в виде средней арифметической ± ошибка средней. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различия и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного анализа показали, что частыми сопутствующими заболеваниями у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 в группе больных с ХБП были патология сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, реже сахарный диабет (рис. 1). В группе больных, ранее не страдавших заболеваниями почек, – ожирение, артериальная гипертензия.

Из клинических проявлений в обеих группах часто встречался сухой кашель: в группе больных без ХБП – в 60,4±0,9% и с ХБП – в 79,5±0,9% случаев. Такой симптом, как миалгии, в 2 раза чаще отмечали пациенты группы ГД: 66 и 32,5% соответственно, $p<0,05$.

Процент насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови (SaO₂, %) в крови у пациентов ГЛ был ниже: 86,4±0,14 и 91,1±0,7 соответственно, $p<0,05$.

В ходе проведения исследования был обнаружен интересный факт: длительность температурной реакции 38,5 °C и выше у пациентов с ОПП была в среднем почти в 5 раз больше (4,7±0,4 сут), чем у пациентов ГД (1,1±0,2 сут).

Также отмечено, что у всех пациентов, включенных в исследование, было подтверждено на-

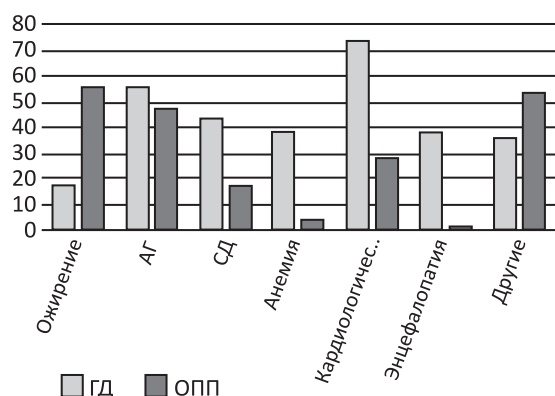


Рисунок 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с COVID-19.
Figure 1. Co-morbidity in patients with COVID-19.

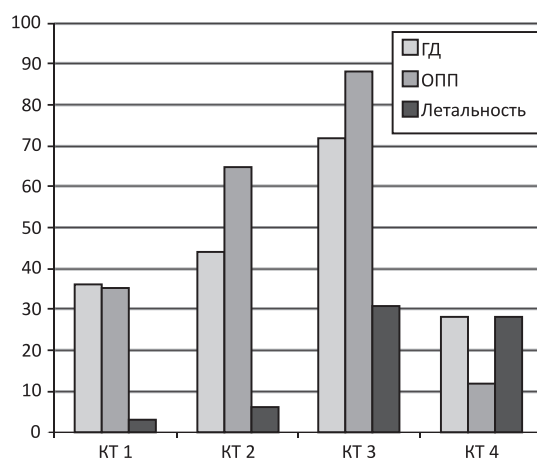


Рисунок 2. Состояние легких по КТ (%) и средняя летальность в исследуемых группах.
Figure 2. Lung condition by CT (%) and average mortality in the groups studied.

личие вирусной пневмонии при проведении компьютерной томографии (рис. 2). Рентгенологическая картина КТ2 (поражено 25–50% легких) и КТ3 (поражено 50–75% легких) превалировала в группе больных с впервые ОПП, хотя и не была статистически значимой. Процентное соотношение больных с поражением легких в минимальной (КТ 1, поражено менее 25% легких) и максимальной степени (КТ4, поражено более 75% легких) в обеих группах было одинаковым. Однако смертность была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе ГД и составила более 50% всех больных. Нужно отметить, что все умершие пациенты получали респираторную поддержку на аппаратах ИВЛ. Среди выживших пациентов таковых не было.

Проводя сравнительный анализ лабораторных показателей в сыворотке крови нам удалось установить, что основные исследуемые показатели (лейкоциты, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс, СОЭ, СРБ, фибриноген, D-димеры, прокальцитонин) были повышены в обеих исследуемых группах в одинаковой степени, достоверных различий не имели. Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс

у всех больных в обеих группах был ниже 10, что свидетельствует о вирусном характере поражения. Уровень креатинина в обеих группах не зависел ни от сатурации, ни от тяжести поражения легких. Отмечено, что у всех больных с ОПП и COVID-19 отмечалась протеинурия. Также показана прямая зависимость протеинурии от концентрации D-димеров ($R_s = 0,456$; $p < 0,05$) и прокальцитонина ($R_s = 0,411$; $p < 0,05$) в крови пациентов обеих групп. Корреляция D-димеров и клинического исхода была прямой и достаточно сильной ($p = 0,559$, $p < 0,001$).

Средний уровень креатинина у пациентов обеих групп различался: в группе ГД – $561,3 \pm 49,1$ мкмоль/л, в группе ОПП – $211,2 \pm 40,3$ мкмоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

COVID-19 является одной из самых больших проблем, стоящих перед медиками и учеными во всем мире в современную эпоху. SARS-CoV-2 – мультисистемная инфекция.

У больных с COVID-19 частыми сопутствующими заболеваниями были: в группе больных с ХПБ – сахарный диабет, артериальная гипертензия и кардиологическая патология, что подтверждает ранее проведенные исследования, у больных с впервые выявленной патологией почек – ожирение и артериальная гипертензия.

При проведенном анализе выяснилось, что с повышенной летальностью ассоциированы протеинурия, азотемия, а также уровень D-димеров. Кроме того, смертность у пациентов с ОПП и на ГД была в несколько раз выше, чем у лиц без ранее имевшейся болезни почек. В исследовании отмечалась интересная особенность течения COVID-19 в наблюдаемой нами группе пациентов с ХБП и ГД: заболевание протекало без типичной симптоматики – длительной лихорадки, кашля и слабости, а диагноз был установлен на основании данных компьютерной томографии. Поражение легких SARS-CoV-2-инфекцией в исследуемых группах не имело существенных различий. Вместе с тем, смертность была достоверно выше в группе больных на ГД, у которых летальный исход развивался в среднем на 9-е сутки.

Сравнительный ретроспективный анализ полученных в ходе нашего исследования клинических, лабораторных и инструментальных данных обосновывает основную причину летального исхода у больных с коронавирусной инфекцией как полиорганную недостаточность. В нашем исследовании мы подтвердили ранее имеющиеся сведения о том, что независимыми предикторами тяжести течения почечной патологии, развития ОПП и летального

исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, могут быть: пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, искусственная вентиляция легких, более высокий исходный уровень креатинина в сыворотке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления COVID-19 преимущественно представлены симптомами поражения дыхательной системы, но нефрологическим проявлениям и/или осложнениям следует уделять особое внимание. Их наличие ассоциируется с высоким риском тяжелого течения заболевания и смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Zumla A, Niederman MS. The explosive epidemic outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the persistent threat of respiratory tract infectious diseases to global health security. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26(3):193–196. doi: 10.1097/MCP.0000000000000676
2. Литвинов АС, Савин АВ, Кухтина АА, Ситовская ДА. Клинико-морфологические параллели повреждения легких и почек при COVID-19. *Нефрология* 2020;24(5):97–107
Litvinov AS, Savin AV, Kukhtina AA, Sitovskaya DA. Clinical and morphological parallels of lung and kidney damage in COVID-19. *Nephrology* 2020;24(5):97–107
3. Zhen L, Ming W, Jiwei Ya, Jie G, Xiang L, Siji S et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients (3/19/2020). *MedRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
4. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):727–732. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199
5. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
6. Yang XH, Sun RH, Chen DC. [Diagnosis and treatment of COVID-19: acute kidney injury cannot be ignored] [Article in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020;100(16):1205–1208. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00520
7. Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Фомин ВВ и др. Функция почек и изменения цитокинового профиля при COVID-19. *Клин нефрология* 2020;3:22–30
Murkamilov IT, Aitbayev KA, Fomin V et al. Kidney function and cytokine profile changes in COVID-19. *Clinical nephrology* 2020;3:22–30
8. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020 Oct;50(3):499–511. doi: 10.1007/s11239-020-02230-4
9. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013;4(4):e00271-13
10. Сивков АВ, Корякин АВ, Синягин АА и др. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. *Экспериментальная и клиническая урология* 2020;2:18–23
Sivkov AV, Koryakin AV, Sinyagin A et al. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Experimental and clinical urology* 2020;2:18–23
11. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):21–29
Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN et al. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who needed respiratory support. *Klin pharmacol ter* 2020;29(2):21–29

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

Сведения об авторах:

Проф. Агранович Надежда Владимировна, д-р мед. наук
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, заведующая кафедрой. Тел.: +79624430450, E-mail: nagranovich@mail.ru ORCID: 0000-0002-3717-7091

Проф. Ткаченко Лариса Ивановна, д-р мед. наук
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО. Тел.: +7905410451, E-mail: laris308@mail.ru; ORCID:0000-0002-9343-4005

Доц. Кнышова Светлана Александровна, канд. мед. наук
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: +79054156003, E-mail: knyshova_s@mail.ru, ORCID:0000-0001-8819-9904

Доц. Титоренко Марина Владимировна, канд. мед. наук
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО. Тел.: +79624408491, E-mail: marititorenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1182-0683

Ассистент Лихачева Анна Петровна
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: +7(988)7008998; E-mail: annarebiy@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7025-4231

About the authors:

Prof. Nadezhda V. Agranovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 355017 Russia, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, chief. Phone: +79624430450 E-mail: nagranovich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3717-7091

Prof. Larissa I. Tkachenko, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of infectious diseases and Phthisiology with the course of DPO, chief. Phone: +7905410451, E-mail: laris308@mail.ru, ORCID:0000-0002-9343-4005

Associate Prof. Svetlana A. Knyshova MD Ph.D.
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy. Phone: Тел.: +79054156003, E-mail: knyshova_s@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8819-9904

Associate Prof. Marina V. Titorenko
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of infectious diseases and Phthisiology with the course of DPO. Phone: +79624408491, E-mail:marititorenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1182-0683

Anna P. Likhacheva, MD
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, assistant
Тел.: +7(988)7008998; E-mail: annarebiy@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7025-4231

Поступила в редакцию: 22.05.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 22.05.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летифов, З.А. Костоева, Э.И. Логинова, М.Ю. Тангиева, 2021
УДК 616.629 : 616.9] : 618.15-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-76-80

Ю.Ю. Чеботарева^{1*}, Г.М. Летифов¹, З.А. Костоева², Э.И. Логинова¹,
М.Ю. Тангиева²

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВОГО ТРАКТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹Проблемная научная лаборатория комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек, кафедра педиатрии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ²кафедра акушерства и гинекологии, Ингушский государственный университет, г. Магас, Республика Ингушетия, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время отмечается стабильное ухудшение соматического здоровья девочек дошкольного возраста, что создает реальную угрозу реализации репродуктивной функции в дальнейшем. Состояние вагинального микробиоценоза у девочек дошкольного возраста, страдающих рекуррентными инфекциями мочевых путей (ИМП), остается малоизученной проблемой. **ЦЕЛЬ:** оценить состояние вагинального биотопа у девочек дошкольного возраста, страдающих рекуррентными ИМП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Были обследованы 92 девочки в возрасте 3-6 лет, из них: 1-я группа (n=32) – пациентки с рекуррентной ИМП; 2-я группа (n=30) – пациентки с редкими ИМП; 3-я группа (n=30) – девочки 1-, 2-й групп здоровья. Микробиоценоз влагалища оценивали с помощью количественной ПЦР с использованием тест-системы «Фемофлор-17». Статистический анализ выполнен с использованием прикладной программы «Statistica 6,0 for Windows». **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В микробиоценозе влагалища у пациенток с ИМП преобладают факультативные анаэробы, абсолютное содержание которых достоверно выше у пациенток с рекуррентным течением ($p < 0,05$). Относительное количество факультативных анаэробов достоверно выше у пациенток с редкими ИМП ($p < 0,05$). У пациенток с рекуррентной ИМП абсолютное и относительное содержание облигатных анаэробов ниже, чем у пациенток с редкими ИМП и девочек из группы контроля. Показатель общей бактериальной массы у пациенток с ИМП, по сравнению с девочками контрольной группы достоверно выше ($p < 0,05$). У пациенток с ИМП определялось увеличение колоний сем. Enterobacteriaceae и снижение – облигатных анаэробов в сравнении с аналогичными показателями у девочек контрольной группы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие рекуррентной ИМП у девочек дошкольного возраста является фактором риска развития тяжелого дисбиотического состояния влагалища. Редкие ИМП также могут быть риском развития дисбиоза влагалища. Мультипраймерная PCR real-time дает количественную и качественную характеристику условно-патогенной флоры вагинального биотопа.

Ключевые слова: инфекция мочевого тракта, микробиоценоз влагалища, девочки дошкольного возраста

Yu.Yu. Chebotareva^{1*}, G.M. Letifov¹, Z.A. Kostoeva², E.I. Loginov¹,
M.Yu. Tangieva²

FEATURES OF THE VAGINAL MICROBIOTA IN RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDHOOD

¹Problem Scientific Laboratory of Complex Study of Reproductive Disorders of Girls and adolescents Girls, Department of Pediatrics of the FPC and PPS, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Ingush State University, Magas, Republic of Ingushetia, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Currently, there is a stable deterioration in the somatic health of preschool-age girls, which creates a real threat to the realization of reproductive function in the future. The state of vaginal microbiocenosis in preschool girls suffering from recurrent urinary tract infections (UTIs) remains a little-studied problem. **THE AIM:** to assess the state of the vaginal biotope in preschool girls suffering from recurrent UTIs. **PATIENTS AND METHODS.** 92 girls aged 3-6 years were examined, of which: group 1 (n=32) – patients with recurrent UTI; group 2 (n=30) – patients with rare UTI; group 3 (n=30) – girls of 1, 2 health

Контактная информация:

*Чеботарева Ю.Ю. 344058, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Плеханова, д. 116. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Проблемной научной лаборатории «Комплексное изучение репродуктивных нарушений девочек и девушек-подростков». Тел.: 89281006055; E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Corresponding author:

*Yu. Yu. Chebotareva. 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor, the Head of Problem Scientific Laboratory "Complex study of reproductive disorders of girls and adolescent girls", Phone: 89281006055, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

groups. Vaginal microbiocenosis was assessed by quantitative PCR using the «Femoflor-17 test system». Statistical analysis was performed using the application program "Statistica 6.0 for Windows". **RESULTS.** Facultative anaerobes predominate in the vaginal microbiocenosis of patients with UTI, the absolute content of which is significantly higher in patients with the recurrent course ($p < 0.05$). The relative number of facultative anaerobes is significantly higher in patients with rare UTIs ($p < 0.05$). In patients with recurrent UTI, the absolute and relative content of obligate anaerobes is lower than in patients with rare UTI and girls from the control group. The index of total bacterial mass in patients with UTI, compared with girls of the control group, is significantly higher ($p < 0.05$). In patients with UTI, an increase in the colonies of the Enterobacteriaceae family and a decrease in obligate anaerobes were determined in comparison with similar indicators of girls in the control group. **CONCLUSION.** The presence of recurrent UTI in preschool girls is a risk factor for the development of the severe vaginal dysbiotic condition. Rare UTIs can also be a risk of developing vaginal dysbiosis. Real-time multi-dimensional PCR provides quantitative and qualitative characteristics of the conditionally pathogenic flora of the vaginal biotope.

Keywords: urinary tract infection, vaginal microbiocenosis, preschool girls

Для цитирования: Чеботарева Ю.Ю., Летилов Г.М., Костоева З.А., Логинова Э.И., Тангиева М.Ю. Особенности вагинальной микробиоты при рекуррентных инфекциях мочевого тракта в детском возрасте. *Нефрология* 2021;25(6):76-80. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-76-80
For citation: Chebotareva Yu.Yu., Letifov G.M., Kostoeva Z.A., Loginov E.I., Tangieva M.Yu. Features of the vaginal microbiota in recurrent urinary tract infections in childhood. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):76-80. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-76-80

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается стабильное ухудшение соматического здоровья девочек дошкольного возраста, что создает реальную угрозу реализации репродуктивной функции в дальнейшем [1, 2]. Констатируется достоверная взаимосвязь между состоянием соматического и репродуктивного здоровья, при этом показано неблагоприятное влияние рекуррентной инфекции мочевых путей (ИМП) на состояние репродуктивной системы девушек-подростков [3]. Для профилактики развития нарушений в урогенитальной системе необходимы учет факторов риска и междисциплинарный подход в диагностике и лечении [4–6]. Так, для более подробного освещения данной проблемы необходимо разобраться в точках соприкосновения интересов врачей-нефрологов, врачей-педиатров и врачей-акушеров-гинекологов [7]. Состояние вагинального микробиоценоза у девочек дошкольного возраста, страдающих рекуррентными ИМП, остается малоизученной проблемой, что определяет актуальность темы, представленной в данной работе [8].

Цель работы: оценить состояние вагинального биотопа у девочек дошкольного возраста, страдающих рекуррентными ИМП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено в Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией – М.Ю. Тангиева)

Были обследованы 92 девочки в возрасте 3–6 лет, из них: 1-я группа (n=32) – пациентки с рекуррентной ИМП и вульвовагинитом; 2-я группа

(n=30) – пациентки с ИМП; 3-я группа (n=30) – девочки 1-, 2-й групп здоровья. Критериями включения в исследование явились возраст 3–6 лет, согласие родителей на участие в исследовании, отсутствие других экстрагенитальных, инфекционных и паразитарных заболеваний: 1-я группа – установленный диагноз вульвовагинит (N 76.1), рекуррентная ИМП (более 2 случаев за 6 мес), 2-я группа – наличие менее 2 случаев ИМП за 6 мес, 3-я группа – девочки 1-, 2-й групп здоровья с отсутствием ИМП и вульвовагинита в течение 3 мес наблюдения, антибактериальной терапии в течение 1 года. Диагноз рекуррентной ИМП верифицировался участковым врачом-педиатром.

Микробиоценоз влагалища оценивали с помощью количественной ПЦР с использованием тест-системы «Фемофлор-17» (ООО «НПО ДНК-Технология»). Оценивали в абсолютных показателях общую бактериальную массу (ОБМ), количество *Lactobacillus* spp., факультативно-анаэробных микроорганизмов, включая сем. Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., Staphylococcus spp., 8 таксонов облигатно-анаэробной микрофлоры (*Gardnerella vaginalis*+*Prevotella bivia*+*Porphyromonas*, *Eubacterium* spp, *Sneathia* spp.+*Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp.+ *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp.+*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp.+*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*), дрожжеподобные грибы (*Candida* spp.), микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* (*urealyticum*+*parvum*)).

Статистический анализ выполняли с использованием прикладной программы «Statistica 6,0 for Windows» («StatSoft, Inc.», США). Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции оценивали по величине

средних значений и стандартной ошибки среднего (m). 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). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены особенности влагалищного микробиоценоза у дошкольниц обследуемых групп.

При детекции с помощью ПЦР выявлено, что у пациенток с ИМП 1-, 2-й групп в микробиоценозе влагалища преобладали факультативные анаэробы, абсолютное содержание которых было достоверно выше у пациенток с рекуррентным течением ($p < 0,05$). Относительное количество факультатив-

ных анаэробов было достоверно выше у пациенток с редкими ИМП 2-й группы ($p < 0,05$). Установлено, что у пациенток с рекуррентными ИМП 1-й группы абсолютное и относительное содержание облигатных анаэробов было ниже, чем у пациенток с редкими ИМП и девочек из группы контроля.

В табл. 2 представлен микробный спектр во влагалищах у пациенток с ИМП в сравнении с аналогичными показателями у девочек контрольной группы.

Показатель общей бактериальной массы у пациенток с ИМП 1-й и 2-й групп по сравнению с девочками контрольной группы был достоверно выше. У пациенток с ИМП 1-й и 2-й группы определялось достоверное увеличение колоний сем. Enterobacteriaceae ($p < 0,05$) и снижение колоний облигатных анаэробов, включая Eubacterium spp., Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister, Lachnobacterium spp./Clostridium spp., Mobiluncus spp./Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp. В отличие от приведенных данных, у девочек-дошкольниц контрольной группы преобладали колонии об-

Таблица 1 / Table 1

Особенности вагинального микробиоценоза у пациенток с ИМП Features of vaginal microbiocenosis in patients with UTI

Микроорганизм	1-я группа, n=32	2-я группа, n=30	3-я группа (контроль), n=30
Облигатные анаэробы			
%	65,4**	68,1**	97,30
Абсолютное содержание, М±m	1,45±0,05* **	3,07±0,04**	5,87±0,13
Относительное содержание, М±m	35,11±1,09**	52,09±1,99**	92,24±2,19
Факультативные анаэробы			
%	69,7** *	37,2	47,60
Абсолютное содержание, М±m	4,08±0,07***	2,55±0,15**	2,11±0,11
Относительное содержание, М±m	4,01±0,09**	2,66±0,07**	1,31±0,01

Здесь и в табл. 2: * $p_{\text{контроль}} < 0,05$; ** $p_{1-2 \text{ группы}} < 0,05$; *** $p < 0,01$

Таблица 2 / Table 2

Микробный спектр влагалищного биотопа у пациенток с ИМП (М±m, Lg10, ГЭ/обр.) Microbial spectrum of the vaginal biotope in patients with UTI (M±m, Lg10, GE / mod.)

Микроорганизм	1-я группа, n=32	2-я группа, n=30	3-я группа (контроль), n=30
Общая бактериальная масса	5,7±0,09*	3,4±0,03*	1,6±0,01
Lactobacillus spp.	0,1±0,07	0,2±0,09	0,10±0,01
Сем. Enterobacteriaceae	4,6±0,09 *	3,4±0,03*	1,02±0,01
Streptococcus spp.	1,45±0,05	1,02±0,04	1,07±0,03
Staphylococcus spp.	2,33±0,09	1,09±0,09	2,24±0,09
Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia/Porphyromonas spp.	1,01±0,07*	0,55±0,05*	1,24±0,01
Eubacterium spp.	1,01±0,01	1,00±0,02	1,31±0,01
Sneathia spp. + Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.	0,77±0,03***	3,76±0,01	1,31±0,01
Megasphaera spp./Velionella spp./Dialister	0,52±0,03***	1,06±0,03	1,55±0,01
Lachnobacterium spp./Clostridium spp.	0,11±0,01***	0,36±0,02	1,55±0,01
Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.	0,05±0,01***	0,17±0,01^	1,12±0,01
Peptostreptococcus spp.	0,13±0,01***	0,07±0,01**	1,34±0,01
Atopobium vaginae	–	0,07±0,01**	1,04±0,01
Candida spp.	3,13±0,07***	2,12±0,05	1,34±0,01

лигатных анаэробных микроорганизмов, включая *Eubacterium* spp., *Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Megasphaera* spp./*Velionella* spp./*Dialister*, *Peptostreptococcus* spp... У пациенток 1-й группы чаще, чем у пациенток 2-й группы, определялись геномы сем. *Enterobacteriaceae* и реже – представители облигатной анаэробной микрофлоры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль дисбиоза влагалища в развитии ИМП у девочек дошкольного возраста установлена рядом исследований [8, 9]. Общеизвестно, что ИМП – самые распространенные заболевания мочевыделительной системы у девочек, дебютирующие в дошкольном возрасте [10, 11]. ИМП у детей рассматривают как актуальную проблему педиатрии, при этом главная роль отводится пиелонефриту, который возникает реже, чем инфекция нижних мочевых путей, вызывает повреждение интерстициальной ткани почек и развитие хронической болезни почек [12]. Вагинит может вызывать дизурию, при этом именно у этих девочек часто наблюдаются ИМП [13].

Дисбиотические нарушения во влагалище пациенток с ИМП связаны с разнообразными ассоциациями стафилококков, стрептококков, энтерококков, под воздействием токсических факторов которых подавляется фагоцитарная активность лейкоцитов, следствием чего является развитие рецидивирующих урогенитальных инфекций [8]. Факт превалирования кишечной грамотрицательной флоры в этиологии ВВ, возникающих у пациенток с ИМП, дает основание обратить особое внимание на факторы ее патогенности и их роль в механизмах формирования неблагоприятного преморбидного фона и рецидивировании инфекционного процесса [8]. Показано, что нарушение микроценоза влагалища у девочек ассоциировано с полиморфизмом генов противовоспалительных цитокинов [14]. Однако особенности вагинальной микрофлоры у девочек-дошкольниц с ИМП остаются недостаточно изученными. Это стало объектом нашего исследования. При ПЦР выявлено, что у пациенток с ИМП 1-й и 2-й группы абсолютное содержание облигатных и факультативных анаэробов было ниже, чем у девочек группы контроля. У пациенток с рекуррентными ИМП выявлено достоверное увеличение колоний *Enterobacteriaceae*, при этом колонии облигатных анаэробов, включая *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Velionella* spp./*Dialister*, *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. были снижены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие рекуррентной ИМП у девочек дошкольного возраста является фактором риска развития тяжелого дисбиотического состояния влагалища, приводящего к развитию вульвовагинита. Редкие ИМП также могут быть риском развития дисбиоза влагалища. Мультипраймерная PCR real-time дает полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры вагинального биотопа у девочек, иногда даже минуя стадию бактериологического посева.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Колодяжная ЕГ, Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы) *Медицинский вестник Юга России* 2014;3: 43–46
Kolodjaschnaja EG, Chebotareva YuYu, Letifov GM. To the question of the etiopathogenesis of the development of the reproductive violations against the background of chronic pyelonephritis in adolescent girls (literature review). *Medical Herald of the South of Russia* 2014;(3):43–46. (In Russ.)
2. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2014;18(5):59–62
Letifov GM, Kolodjaschnaja EG. Special aspects of reproductive system and hormonal status development in adolescent's girls with chronic pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014; 18(5):59–62. (In Russ.)
3. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Костоева ЗА, Горбань ЕГ. Особенности гормонального профиля у девушек-подростков с инфекциями мочевыделительной системы. *Нефрология* 2019; 23(3):71–76. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-54-58
Chebotareva YuYu, Letifov GM, Kostoeva ZA, Gorban EG. Features of the hormonal profile in adolescent girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(3):71–76. (In Russ.)
4. Костоева ЗА, Чеботарева ЮЮ, Богатырева ЛН, Имиева ТБ. Медико-социальные факторы риска рецидивирования вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевых путей. *Нефрология* 2020;5:72–76. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-72-79
Kostoeva ZA, Chebotareva YuYu, Bogatyreva LN, Imieva TB. Medical and social risk factors for recurrent vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020; 23(5):72–76. (In Russ.)
5. Костоева ЗА, Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Имиева ТБ, Богатырева ЛН. Особенности коморбидной симптоматики при вульвовагините у девочек с инфекциями мочевых путей. *Нефрология* 2021; 25(1):90–95. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-90-95
Kostoeva ZA, Chebotareva YuYu, Letifov GM, Bogatyreva LN, Imieva TB. Medical and social risk factors for recurrent vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25(1):72–76. (In Russ.)
6. Казакова АВ, Уварова ЕВ, Лимарева ЛВ. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища у девочек: прогнозирование и профилактика. Уварова ЕВ, ред., Чебоксары, 2020; 12–46
Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV. Inflammatory diseases of the vulva and vagina in girls: prognosis and prevention. Uvarova EV, ed., Cheboksary, 2020; 12–46. (In Russ.)
7. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Летилов ГМ. Междисциплинарный подход к решению проблем бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы.

Медицинский совет 2018;13:124–129. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-124-129

Chebotaeva YuYu, Kostoeva ZA, Letifov GM. An interdisciplinary approach to solving the problems of bacterial vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Medical Council* 2018; 13:124–129 (In Russ.)

8. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. *Нефрология* 2019;23(3):49–53. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-49-53

Letifov GM, Chebotaeva YuYu, Kostoeva ZA. On the question of vaginal dysbiosis in girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23(3):49–53. (In Russ.)

9. Чеботарева ЮЮ, Летифов ГМ, Костоева ЗА. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. *Нефрология* 2018;22(5):71–76. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76

Chebotaeva YuYu, Letifov GM, Kostoeva ZA. Some aspects of the chronization of vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23(3):49–53. (In Russ.)

10. Длин ВВ, Османов ИМ, Чугунова ОЛ и др. Инфекции мочевой системы у детей. *Медлайн-экспресс* 2017; 10: 297. Dlin VV, Osmanov IM, Chugunov OL et al. Infections of the urinary system in children. *Medline-Express* 2017; 10: 297. (In Russ.)

11. Морозов СЛ, Длин ВВ. Пиелонефрит у детей. Современный взгляд на проблему. *Практика педиатра* 2020; 1: 32–39. Morozov SL, Dlin VV. Pyelonephritis in children. A modern view of the problem of the *Practice of Pediatrician* 2020; 1: 32–39. (In Russ.)

12. Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Балашова ЕА и др. Нефрологические риски в педиатрической онкологии. *Нефрология* 2019; 23(5): 144–145

Makovetskaya GA, Mazur LI, Balashova EA et al. Nephrological risks in pediatric oncology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23(5):144–145. (In Russ.)

13. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. *Нефрология* 2017; 21(5): 59–64

Letifov GM, Chebotaeva YuYu, Kostoeva ZA. Features of complex treatment of vulvovaginitis in preschool girls with various forms of pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017; 21(5):59–64. (In Russ.)

14. Казакова АВ, Лимарева ЛВ, Спиридонова НВ и др. Сравнительный анализ полиморфизмов генов противовоспалительных цитокинов, ассоциированных с нарушением микроценоза влагалища у девочек. *Российский аллергологический журнал* 2019; 16(1-2):193–195

Kazakova AB, Limareva LV, Spiridonova NV et al. Comparative analysis of anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms associated with impaired vaginal microecocenosis in girls. *Russian Allergological Journal* 2019;16(1–2):193–195. (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 89281006055; E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Проф. Летифов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образова-

тельное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой. Тел.: 89094381113; e-mail: gmletifov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5094-7599

Костоева Зарета Абасовна, канд. мед. наук 366700, Республика Ингушетия, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7. Ингушский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии. Тел.: 89280965606; e-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2349-3488

Тангиева Мака Юсуповна, врач-акушер-гинеколог 366700, Республика Ингушетия, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7. Ингушский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии. Тел.: 79380050001; e-mail: makka.dok@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8865-8250

Логинова Элина Игоревна, врач-акушер-гинеколог кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ РостГМУ Минздрава России. Тел.: 79094134134, e-mail: kappalin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9192-8709

About the authors:

PhD Yulia Yu. Chebotaeva, MD, PhD, DMedSci 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of health-care of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor. Phone: 89281006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox. ORCID:0000-0001-9609-0917

Letifov Gadzhi Mutalibovich, Doctor of Medical Sciences, Professor 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29. Nakhichevan Lane, Rostov State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pediatrics and Neonatology, Head of Department. Tel.: 89094381113; e-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

Zareta A. Kostoyeva, PhD 366700, Republic of Ingushetia, Magas, prospect I.B. Zyazikova, 7, Ingush state University, department of obstetrics and gynecology, candidate of medical Sciences, doctoral student of the Rostov state medical University. Phone: 89280965606; E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2349-3488

Maka Tangieva, obstetrician-gynecologist 7 I.B. Zyazikova Avenue, Magas, Republic of Ingushetia, 366700, Ingush State University, Department of Obstetrics and Gynecology. Tel.: 79380050001; e-mail: makka.dok@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8865-8250

Loginova Elina Igorevna, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Federal State Medical University of Russia. Tel. 79094134134, e-mail: kappalin@yandex.ru, ORCID:0000-0001-9192-8709

Поступила в редакцию: 20.05.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 20.05.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© А.П. Лихачева, Н.В. Агранович, А.Т. Классова, А.С. Анопоченко, Е.Л. Соловьёва, 2021
УДК 577.161.2 : 616.61-036.12-02 : 616.379-008.64

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-81-86

А.П. Лихачева^{1,2}, Н.В. Агранович¹, А.Т. Классова^{1,2}, А.С. Анопоченко^{1,2},
Е.Л. Соловьёва¹*

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

¹Кафедра поликлинической терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия; ²Ставропольский краевой клинический многопрофильный центр, г. Ставрополь, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Витамин D известен с 1928 года. Широкий спектр его метаболических эффектов парадоксально контрастирует с высокой распространенностью недостаточности и дефицита у населения разных регионов мира. Имеются сведения о взаимосвязи между витамином D и продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также экскреторной функцией почек. **ЦЕЛЬ** – оценить уровень витамина D у больных сахарным диабетом в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено анкетирование и исследование уровня 25-гидроксивитамина D, креатинина, мочевины и глюкозы в крови у 117 пациентов в возрасте от 18 до 84 лет, давших добровольное согласие. Все пациенты разделены на три обследуемые группы: группа 1 – больные с длительным течением СД, группа 2 – пациенты с впервые выявленным СД и 3 – контрольная группа. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формуле CKD-EPI. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате исследования было установлено, что больные с СД, вне зависимости от длительности его течения, чаще страдали от дефицита витамина D по сравнению с группой контроля, где D-дефицит и D-недостаточность встречались с одинаковой частотой. Кроме того, у больных с СД чаще встречалась ХБП 2–3А стадий в отличие от контрольной группы, где превалировала сохранная функция почек. Нами также выявлена и подтверждена прямая зависимость СКФ от уровня витамина D в крови у пациентов с СД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У обследованных нами пациентов выявлена четкая связь более низкого показателя витамина D в сыворотке крови с наличием в анамнезе СД. У них также была обнаружена тенденция к снижению экскреторной функции почек и формированию ХБП. Следовательно, полноценная диагностика витамин D-дефицитных состояний и своевременно начатая терапия могут предотвратить или, по крайней мере, замедлить темпы прогрессирования ХБП у этих больных, что, безусловно, улучшит качество их жизни и снизит затраты служб здравоохранения на заместительную почечную терапию и реабилитацию данной группы пациентов.

Ключевые слова: витамин D, 25-гидроксивитамин D, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, глюкоза

A.P. Lichacheva^{1,2}, N.V. Agranovich¹, A.T. Klassova^{1,2}, A.S. Anopchenko^{1,2},
E.L. Solovyova¹*

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of polyclinic therapy, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ²Stavropol Regional Clinical Multidisciplinary Center, Stavropol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Vitamin D has been known since 1928. The wide range of its metabolic effects paradoxically contrasts with the high prevalence of insufficiency and deficiency in the population of different regions of the world. A number of publications have demonstrated information about the relationship between vitamin D and insulin production by beta cells of the pancreas, as well as the excretory function of the kidneys. **THE AIM:** to assess the level of vitamin D in patients with diabetes mellitus in combination with chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** A questionnaire and a study of the level of 25-hydroxyvitamin D, creatinine, urea, and glucose in the blood were conducted in 117 patients aged 18 to 84 years who gave voluntary consent. All patients were divided into three study groups: group 1 – patients with long-term DM, group 2 – patients with newly diagnosed DM, and 3 – control group. The glomerular filtration rate (GFR) is calculated by the formula CKD-EPI. **RESULTS.** As a result of the study, it was found that patients with DM, regardless of the duration of its course, were more likely

Контактная информация:

*Лихачева А.П. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра
поликлинической терапии. Тел.: +7(988)7008998; e-mail: annarebiy@
yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7025-4231

Corresponding author:

*A.P. Lichacheva. 355017, Russian Federation, Stavropol, Mira str. 310,
Stavropol State Medical University, Department of polyclinic therapy.
Phone: +7(988)7008998; E-mail: annarebiy@yandex.ru. ORCID: 0000-
0001-7025-4231

to suffer from vitamin D deficiency, compared with the control group, where D-deficiency and D-deficiency occurred with the same frequency. In addition, patients with DM were more likely to have stage 2-3A CKD, in contrast to the control group, where preserved kidney function prevailed. We also identified and confirmed the direct dependence of GFR on the level of vitamin D in the blood of patients with DM. **CONCLUSION.** In the patients studied by us, a clear association was found between a lower vitamin D index in the blood serum and the presence of a history of diabetes. They also showed a tendency to decrease the excretory function of the kidneys and the formation of CKD. Consequently, a full-fledged diagnosis of vitamin D-deficient conditions and timely initiated therapy can prevent or at least slow down the progression of CKD in these patients, which will certainly improve their quality of life and reduce the costs of health services for renal replacement therapy and rehabilitation of this group of patients.

Keywords: vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, creatinine, glucose

Для цитирования: Лихачева А.П., Агранович Н.В., Классова А.Т., Анопоченко А.С., Соловьёва Е.Л. Уровень витамина D у больных сахарным диабетом в сочетании с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2021;25(6):81-86. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-81-86

For citation: Lichacheva A.P., Agranovich N.V., Klassova A.T., Anopchenko A.S., Solovyova E.L. Vitamin D levels in patients with diabetes mellitus in combination with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):81-86. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-81-86

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о роли витамина D в организме человека по сей день остается до конца не изученным, несмотря на то, что он известен с 1928 года. Основные его эффекты – влияние на активность фосфорно-кальциевого обмена и плотность костной ткани, но множество важных и полезных функций данного витамина-гормона часто остаются вне поля зрения практического врача [1, 2]. Все больше появляется информации о глобализации распространения D-дефицита, который на сегодняшний день приобретает масштаб пандемии [3–5].

Факторами риска развития недостаточности и/или дефицита витамина D, помимо низкой инсоляции, могут стать:

- недостаточное потребление с пищей;
- вегетарианская диета;
- темная пигментация кожи;
- использование кожных солнцезащитных средств;
- ношение закрытой одежды;
- наличие некоторых хронических заболеваний (хронический гастродуоденит, заболевания кожи, сахарный диабет и т.п.) [6, 7], хроническая болезнь почек [8, 9] и т.д.

Несмотря на то, что витамин D известен с 1928 года, широкий спектр его метаболических эффектов парадоксально контрастирует с высокой распространенностью недостаточности и дефицита у населения разных регионов мира. Имеются сведения о взаимосвязи между витамином D и продукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также экскреторной функцией почек.

Цель: оценить уровень витамина D у больных сахарным диабетом в сочетании с хронической болезнью почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В рамках изучения обеспеченности витамином D мы провели обследование населения нашего региона. В исследовании приняли участие 117 пациентов в возрасте от 18 до 84 лет: 72 пациента с диагнозом СД и ХБП и 45 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). Диагноз СД устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ, 2019 г.) [10], уровень витамина D оценивали по классификации, принятой РАЭ в 2015 г. [11].

Исследование проводилось на базе кафедры поликлинической терапии ФГБУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический многопрофильный центр» города Ставрополя. Продолжительность исследования составила 15 мес (с сентября 2019 г. по декабрь 2020 г.).

Всем пациентам были проведены исследования крови на определение уровня 25(OH)D, креатинина, мочевины, глюкозы и рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI [12]. Забор крови осуществляли из кубитальной вены в утренние часы натощак. Уровень 25(OH)D определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа («ECLIA»). Концентрация креатинина, мочевины и глюкозы определена колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы «Mindray BS-380» (Китай). На основании полученных данных, установлена стадия ХБП в соответствии с классификацией хронической болезни почек, принятой экспертами KDIGO (2012 г.) [13].

Все пациенты прошли анкетирование, где указывали длительность заболевания сахарным диа-

бетом, принимаемые сахароснижающие препараты, приверженность к диетическому питанию, частоту пребывания на солнце и др.

Критериями исключения из исследования стали: возраст свыше 90 лет; получение пациентом на момент исследования заместительной почечной терапии; прием пациентом на момент исследования препаратов витамина D; наличие острого воспалительного или хронического заболевания в стадии обострения.

Пациенты с СД и ХБП в зависимости от длительности течения СД были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены 51 пациент с ХБП и СД длительностью свыше 1 года – 68 % женщин и 32 % мужчин в возрасте от 32 до 79 лет (средний возраст $65 \pm 1,2$ года); во 2-ю – 21 пациент с ХБП и впервые выявленным СД – 60 % женщин и 40 % мужчин, средний возраст которых составил $58 \pm 2,5$ лет (от 45 до 82 лет соответственно), в контрольной группе – 45 пациентов – 73 % женщин и 27 % мужчин в возрасте от 23 до 84 лет (средний возраст составил $49 \pm 2,6$ года).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета программ «SPSS Statistics 21.0» («SPSS Inc IBM Company», США) (русифицированная версия).

Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различия и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наше исследование проведено в регионе с высокой степенью инсоляции. Несмотря на это, в ре-

зультате сравнения полученных данных об уровне 25(OH)D в крови у обследуемых добровольцев было установлено, что средний показатель «солнечного витамина» в 1-й группе составил $17,4 \pm 0,8$ нг/мл (от 7,7 до 28,21 нг/мл соответственно), во 2-й группе показатели витамина D варьировали от 11,5 до 40,12 нг/мл (средний уровень составил $18,6 \pm 1,6$ нг/мл), в контрольной группе концентрация 25(OH)D в среднем составила $20,6 \pm 1,1$ нг/мл (от 5,36 до 38,81 нг/мл соответственно).

Таким образом, в группе 1 дефицитом витамина D страдали 70,6% обследуемых, недостаточность была выявлена у 29,4%, нормальный уровень в данной группе не встречался. Во 2-й группе D-дефицит имели 66,7% обследуемых, D-недостаточность обнаружена у 23,8% добровольцев, нормальный уровень 25(OH)D был выявлен у 9,5% пациентов. В контрольной группе 46,7% обследуемых страдали дефицитом данного витамина, 42,2% – имели его недостаточность, нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови был обнаружен только у 11,1%. Оценка достоверности разности результатов исследования в трех сравниваемых группах производилась непараметрическим методом при помощи критерия соответствия (χ^2), оказавшегося равным $\chi^2 = 12,605$ (критическое значение составляет 12,592 при числе степеней свободы равным 6). Это позволило утверждать, что содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови существенно отличается в трех группах наблюдения ($p < 0,05$). Сравнительная характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1.

Средний уровень креатинина ($X \pm m$) в сыворотке крови в 1-й группе составил $96,4 \pm 4,4$ мкмоль/л, во 2-й группе – $94,8 \pm 5,3$, в группе контроля – $83,7 \pm 2,8$ мкмоль/л. ($\chi^2 = 2,498$, $p > 0,05$). Средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в 1-й группе составила $63,9 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м², во 2-й – $65,3 \pm 3,8$, а в 3-й – $80,0 \pm 3,6$ ($p < 0,01$). При проведении корреляционного анализа в 1-й группе обследуемых было выявлено наличие досто-

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика обследуемых групп по уровню витамина D Comparative characteristics of the studied groups by the level of vitamin D

Группы	Пол		Выраженный D-дефицит (<10 нг/мл)		Умеренный D-дефицит (<20 нг/мл)		D-недостаточность (20–30 нг/мл)		Нормальный уровень витамина D (30–80 нг/мл)	
	М	Ж	n	M $\pm$ m, %	n	M $\pm$ m, %	n	M $\pm$ m, %	n	M $\pm$ m, %
1-я	17	34	6	$11,76 \pm 4,51$	29	$56,86 \pm 6,94$	15	$29,41 \pm 6,38$	0	0,0
2-я	8	13	0	0,0	14	$66,67 \pm 10,29$	5	$23,81 \pm 9,29$	2	$9,52 \pm 6,40$
3-я	10	35	4	$8,89 \pm 4,24$	17	$37,78 \pm 7,23$	19	$42,22 \pm 7,36$	5	$42,22 \pm 7,36$

Примечание. Здесь и в табл. 2: М – средняя арифметическая; m – ошибка средней.

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ показателей витамина D, креатинина и СКФ в обследуемых группах
Comparative analysis of indicators of vitamin D, creatinine and GFR in the study groups

Сравниваемые группы	Витамин D, нг/мл M±m	p	СКФ мл/мин/1,73 м ² M±m	p	Креатинин, мкмоль/л M±m	p
Контрольная и 1-я группа	20,6±1,1 17,4±0,8	0,0207	80,0±3,7 63,9±2,6	p= 0,0005	83,7±2,8 96,4±4,4	p= 0,016
1-я и 2-я группа	17,4±0,8 18,6±1,6	p=0,504	63,9±2,6 65,3±3,9	p= 0,766	96,4±4,4 94,8±5,3	p= 0,817
Контрольная и 2-я группа	20,6±1,1 18,6±1,6	p= 0,306	80,0±3,7 65,3±3,9	p= 0,008	83,7±2,8 94,8±5,3	p= 0,068

верной сильной прямой корреляционной связи: с увеличением содержания витамина D в сыворотке крови было выше при более высоких значениях СКФ ($R_s = 0,975$, $p < 0,001$). Во 2-й группе корреляционная связь этих показателей также была прямой и сильной, но не достигала статистической значимости, вероятно, в связи с малочисленностью группы: $R_s = 0,8$, $p > 0,05$. В контрольной группе связь между содержанием витамина D в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации не прослеживалась.

Проводя сравнительный анализ показателей уровня витамина D, креатинина в сыворотке крови и СКФ в трех исследуемых группах, нам удалось установить, что в 1-й группе испытуемых все три показателя достоверно отличались от показателей контрольной группы, во 2-й группе значимыми оказались различия только по СКФ. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп достоверных отличий выявлено не было (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что одним из весьма серьезных осложнений СД является формирование диабетической нефропатии (ДН) [14]. Она ведет к сокращению продолжительности жизни и неуклонному росту затрат средств системы здравоохранения на лечение данной группы больных. Чрезвычайно высокий темп распространения СД среди населения нашей планеты делает эту проблему весьма актуальной и требующей безотлагательного решения [15].

Анализируя полученные данные проведенного исследования, мы пришли к выводу, что распространенность D-дефицитных состояний высока не только у больных с СД, но и у практически здоровых лиц. Во всех исследуемых группах средний показатель витамина D был снижен и составил $17,4 \pm 0,8$ нг/мл – в 1-й группе, $18,6 \pm 1,6$ нг/мл – во 2-й группе и $20,6 \pm 1,1$ нг/мл – в группе контроля. Достаточный уровень 25(ОН)D3 в сыворотке крови (> 30 нмоль/л) регистрировался лишь у 9,5 %

пациентов 2-й группы и 11,1 % группы контроля. У пациентов 1-й группы нормальный уровень «солнечного витамина» не встречался, и только в этой группе регистрировали наиболее низкие значения 25(ОН)D3 в сыворотке крови (7,7 нг/мл).

Представленные клинические данные демонстрируют необходимость адекватного врачебного наблюдения пациентов с самого начала манифестации СД. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи этих показателей в группе пациентов с впервые выявленным СД можно объяснить малым сроком течения болезни и возможным отсутствием выраженных осложнений на момент исследования. Мы предполагаем, что совместный врачебный контроль врача-эндокринолога и нефролога на ранних стадиях ХБП, рационально выбранная терапия у больных с СД, в том числе и регуляция уровня витамина D, могут препятствовать развитию и прогрессированию ХБП.

На основании полученных данных, нами были сформированы краткие рекомендации для работы врачей амбулаторно-поликлинического звена.

1. Ранняя диагностика и коррекция выявленных нарушений может быть одним из факторов профилактики развития и прогрессирования ХБП у больных с СД. Это предполагает обязательное исследование крови на 25(ОН)D всем пациентам из группы риска по СД. Консультация врача-нефролога является оправданной уже при первом эпизоде гипергликемии у пациента.

2. При снижении уровня витамина D в крови (недостаточности или дефицита) у пациента с СД необходима заместительная терапия препаратами витамина D.

3. У пациентов с СД должен осуществляться постоянный лабораторный контроль как уровня витамина D, так основных маркеров ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной причиной дисфункции почек при СД является формирование ДН, которая последо-

вательно повреждает все без исключения структуры почечной ткани – клубочки, канальцы, сосуды и интерстиций [16]. С течением времени это приводит к развитию терминальной почечной недостаточности. В России пациенты с СД составляют 11,3% от всех, получающих заместительную почечную терапию, следовательно, уже на начальных этапах заболевания необходимо проводить мониторинг основных факторов риска развития ХБП [17, 18].

Недостаточная инсоляция, несбалансированное питание, применение солнцезащитных косметических средств являются неоспоримыми, но не единственными причинами дефицита витамина D [10, 19]. СД и коморбидные состояния оказывают не менее серьезное влияние на показатели «солнечного витамина» [11]. D-дефицит, в свою очередь, запускает сложный каскад патологических реакций в организме, которые могут способствовать снижению экскреторной функции почек, ослаблению иммунитета, нарушению обмена кальция и фосфора, ремоделированию сердечно-сосудистой системы [20, 21].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, под ред. акад. РАН Гусевой ЕИ, проф. Захаровой ИН. *Витамин D – смена парадигмы*. ТОРУС ПРЕСС, М., 2015; 464 с
2. Gromova OA, Torshin IU, ed. acad. RAN Guseva EI, prof. Zakharov IN. *Vitamin D is a paradigm shift*. TORUS PRESS, Moscow, 2015; 464 p. (In Russ.)
3. Мальцев СВ. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практик медицина* 2014;9(85):12–18
4. Maltsev SV. Vitamin D metabolism and ways of implementing its main functions. *Prakt medicina* 2014;9(85):12–18 (In Russ.)
5. Захарова ИН, Мальцев СВ, Боровик ТЭ и соавт. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия* 2015;94(1):62–67
6. Zakharova IN, Maltsev SV, Borovik TE et al. The results of the multicenter study "Rodnichok" on the study of vitamin D deficiency in young children in Russia. *Pediatrics* 2015;94(1):62–67 (In Russ.)
7. Зоткин ЕГ, Шварц ГЯ. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов. *Эффективная фармакотерапия* 2013;38:50–59
8. Zotkin EG, Shvarts GY. Clinical use of vitamin D and its active metabolites. *Effective pharmacotherapy* 2013;38:50–59 (In Russ.)
9. Потрохова ЕА, Соботюк НВ, Бочанцев СВ и др. Недостаточность витамина D. *Педиатр фармакол* 2014;11(2):30–33
10. Potrokhova EA, Sobotyuk NV, Bochantsev SV et al. Vitamin D deficiency. *Pediatrician Pharmacol* 2014;11(2):30–33 (In Russ.)
11. Christakos S, Dhawan P, Bann B et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:340–348. doi: 10.1196/annals.1402.070
12. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4(4):122–128. doi: 10.1177/2042018813501189
13. Агранович НВ, Пилипович ЛА, Алботова ЛВ, Классова АТ. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. *Нефрология* 2019;23(3):21–28
14. Agranovich NV, Pilipovich LA, Albotova LV, Klassovaya AT. On the question of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. Literary review. *Nephrology* 2019;23(3):21–28. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28
15. Калинин СЮ, Пигарова ЕА, Гусакова ДА, Плещеева АВ. Витамин D и мочекаменная болезнь. *Consilium medicum* 2012;14(12):97–102
16. Kalinchenko SY, Pigarova EA, Gusakova DA, Pleshcheva AV. Vitamin D and kidney stones. *Consilium Medicum. Medical consultation* 2012;14(12):97–102 (In Russ.)
17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов: «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск). УП ПРИНТ, М., 2019: 214. doi: 10.14341/DM221S1
18. Dedov II, Shestakov MV, Majorov AU. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists: "Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus" (9th issue). UP PRINT, Moscow, 2019: 214 (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1
19. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии* 2016;4: 60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84
20. Pigarova EA, Rozhinskaya LA, Belaya JE et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology* 2016;4:60–84 (In Russ.) doi: 10.14341/probl201662460-84
21. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и соавт. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2014;8(112):7–37
22. Moiseev BS, Mukhin NA, Smirnov AV et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. National recommendations. *Russian Journal of Cardiology* 2014;8(112):7–37 (In Russ.)
23. Bilous R, Wang H, Villiers Ch et al. Перевод с английского Камышовой ЕС, под ред. Захаровой ЕВ. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2017;19(1):206. doi: 10.1038/kisup.2012.48
24. Bilous R, Wang H, Villiers Ch et al. Translated from the English by Camishova EE, ed. Zakharova EV. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis* 2017;19(1):206 p. (In Russ.) doi: 10.1038/kisup.2012.48
25. Вербовая НИ, Долгих ЮА, Вербовой АФ, Галкин РА. Микрососудистые осложнения сахарного диабета (лекция). *ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение* 2019;8(4):44–54. doi: 10.24411/23049529-2019-14006
26. Verbovaya NI, Dolgikh UA, Verbovoy AF, Galkin RA. Microvascular complications of diabetes mellitus (lecture). *ENDOCRINOLOGY: news, opinions, training* 2019;8(4): 44–54 (In Russ.) doi: 10.24411/23049529-2019-14006
27. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив* 2019;10:4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
28. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed in the last decade? *Therapeutic Archive* 2019;10:4–13. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
29. Бикбов БТ, Томилин НА. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преемственности в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе. *Российский медицинский журнал* 2014;1:12–17
30. Bikbov BT, Tomilin NA. Early detection of chronic kidney disease: a marker of continuity in the treatment of patients, the impact

on survival and cardiovascular mortality of patients on dialysis. *Russian Medical Journal* 2014;1:12–17 (In Russ.)

17. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ. Нефрология. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, М., 2019; 856 с. Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL. Nephrology. Clinical recommendations. GEOTAR-Media, Moscow, 2019; 856 p. (In Russ.)

18. Alvarez J, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):118–127. doi: 10.4161/derm.20014

19. Bikle Daniel D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry&Biology* 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016

20. Салухов ВВ, Ковалевская ЕА, Курбанова ВВ. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский совет: Другие проблемы эндокринологии* 2018;4:90–99. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99

Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Kurbanova VV. Bone and extra-bone effects of vitamin D, as well as the possibility of drug correction of its deficiency. *Medical Advice: Other problems of Endocrinology* 2018;4:90–99. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99

21. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016;96(1):365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015

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

Сведения об авторах:

Асс. Лихачева Анна Петровна

355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: +7(988)7008998; E-mail: annarebiy@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7025-4231

Проф. Агранович Надежда Владимировна, д-р мед. наук
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, заведующая. Тел.: +7(962)4430450; E-mail: nagranovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3717-7091

Асс. Классова Айгуль Тахировна

355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: +7(919)7524652; E-mail: aigul.pirmuhametova@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8625-812X

Асс. Анопоченко Алена Сергеевна

355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: +7(918)7449505; E-mail: a.anopchenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9308-6784

Соловьева Елизавета Леонидовна

355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, ординатор. Тел.: +7(928)8159348; E-mail: lizademchenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4415-8569

About the authors:

Anna P. Lihacheva

Affiliations: 355017, Russian Federation, Stavropol, Mira str. 310, Stavropol State Medical University, Department of polyclinic therapy, assistant. Phone: +7(988)7008998; E-mail: annarebiy@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7025-4231

Nadezhda V. Agranovich

Affiliations: 355017, Russian Federation, Stavropol, Mira str. 310, Stavropol State Medical University, Doctor of medical sciences, Professor department of polyclinic therapy, Head of the department. Tel.: +7(962)4430450; E-mail: nagranovich@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3717-7091

Aigul T. Classova

Affiliations: 355017, Russian Federation, Stavropol, Mira str. 310, Stavropol State Medical University, Department of polyclinic therapy, assistant. Phone: +7(919)7524652; E-mail: aigul.pirmuhametova@yandex.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8625-812X

Alyona S. Anopchenko

Affiliations: 355017, Russian Federation, Stavropol, Mira str. 310, Stavropol State Medical University, Department of polyclinic therapy, assistant. Phone: +7(918)7449505; E-mail: a.anopchenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9308-6784

Solovyova Elizaveta Leonidovna

Affiliations: 355017, Russian Federation, Stavropol, Mira str. 310, Stavropol State Medical University, Department of polyclinic therapy, resident. Phone: +7(928)8159348; E-mail: lizademchenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4415-8569

Поступила в редакцию: 20.05.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 20.05.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© А.М. Мамбетова, Д.В. Бижева, И.К. Тхабисимова, 2021
УДК 616.61-036.12 + 616.12]-07 : 577.112.6-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-87-92

А.М. Мамбетова, Д.В. Бижева, И.К. Тхабисимова*

ОЦЕНКА УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ХАРАКТЕРИСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская республика, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Натрийуретические пептиды обладают кардио- и ренопротективными эффектами, ингибируя воспалительные и пролиферативные процессы. Роль натрийуретических пептидов в ранней диагностике и характеристике хронической болезни почек (ХБП) и сердечно-сосудистых осложнений по мере развития и прогрессирования заболевания не исследована. **ЦЕЛЬ:** изучить уровень натрийуретических пептидов у детей в зависимости от стадии развития ХБП и дать оценку значимости этого показателя. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 93 ребенка с врожденными заболеваниями органов мочевой системы в возрасте от 3 до 18 лет. Выделены три группы: I группа – 54 пациента с ХБП 1 стадии, II группа – 29 пациентов с ХБП 2 стадии; III группа – 10 детей с ХБП 4–5 стадий (пациенты с ХБП 4 и 5 стадий объединены ввиду их малочисленности). Контрольная группа – 10 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Иммуноферментным методом в крови определен N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Повышение уровня NT-proBNP на 28,7 % имеет место уже на ранних стадиях ХБП. При прогрессировании ХБП отмечено нарастание уровня NT-proBNP с 57,4 % у детей в группе больных с ХБП 1 стадии до 80 % у детей в группе III больных. Максимальные концентрации NT-proBNP, многократно превышающие показатели при ХБП 1 и 2 стадий, наблюдались у детей с ХБП 4–5 стадий. Степень повышения уровня NT-proBNP коррелировала со степенью тяжести ХБП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В диагностике и характеристике ХБП и кардиоренального синдрома у детей определение уровня натрийуретических пептидов приобретает важное значение. Высокий уровень натрийуретических пептидов характеризует наличие кардиоренальных взаимоотношений и может быть использован в качестве дополнительного критерия оценки тяжести ХБП, в том числе и на ранних этапах ее развития.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, натрийуретический пептид, кардиоренальный синдром

A.M. Mambetova, D.V. Bizheva, I.K. Thabisimova*

EVALUATION OF THE LEVEL OF NATRIURETIC PEPTIDES IN THE DIAGNOSIS AND CHARACTERIZATION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CARDIORENAL SYNDROME IN CHILDREN

Department of general medical education and medical rehabilitation, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekova, Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Natriuretic peptides have cardio- and renoprotective effects, inhibiting inflammatory and proliferative processes. The role of natriuretic peptides in the early diagnosis and characterization of chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular complications as the disease development and progresses has not been studied. **THE AIM:** to study the level of natriuretic peptides in children depending on the stage of CKD development and to assess the significance of this indicator. **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 93 children with congenital diseases of the urinary system at the age from 3 to 18 years. Three groups were identified: group I – 54 patients with CKD stage I, group II – 29 patients with CKD stage II; Group III – 10 children with CKD stages IV-V (patients with CKD stages IV and V were combined due to their small amount). Control group – 10 clinically healthy children of the corresponding age. The N-terminal propeptide of natriuretic hormone (NT-proBNP) was determined in the blood by the enzyme-linked immunosorbent assay. **RESULTS.** An increase in the level of NT-proBNP by 28.7% takes place already in the early stages of CKD. With the progression of CKD, an increase in the level of NT-proBNP was

Контактная информация:

*Мамбетова А.М. 360000, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. «Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. Тел.: +78662930080, +79054391190, E-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754.

Corresponding author:

*Mambetova A.M. 360000, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. «Kabardino-Balkarian state University named after Kh. M. Berbekov, Department of general medical education and medical rehabilitation. Phone: +78662930080, mobile: +79054391190, E-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

noted from 57.4 % in children in the group of patients with stage I CKD to 80 % in children in group III patients. The maximum concentrations of NT-proBNP, many times higher than those in CKD stages I and II, were observed in children with CKD stages IV-V. The degree of increase in the level of NT-proBNP correlated with the severity of CKD. **CONCLUSION.** In the diagnosis and characterization of CKD and cardiorenal syndrome in children, the determination of the level of natriuretic peptides is of great importance. A high level of natriuretic peptides characterizes the presence of cardiorenal relationships and can be used as an additional criterion for assessing the severity of CKD, including at the early stages of its development.

Keywords: chronic kidney disease, natriuretic peptide, cardiorenal syndrome

Для цитирования: Мамбетова А.М., Бижева Д.В., Тхабисимова И.К. Оценка уровня натрийуретических пептидов в диагностике и характеристике хронической болезни почек и кардиоренального синдрома у детей. *Нефрология* 2021;25(6):87-92. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-87-92

For citation: Mambetova A.M., Bizheva D.V., Thabisimova I.K. Evaluation of the level of natriuretic peptides in the diagnosis and characterization of chronic kidney disease and cardiorenal syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):87-92. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-87-92

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из существенных причин, влияющих на развитие сердечно-сосудистых осложнений [1]. В последние годы активно изучается участие нейрогуморальных факторов в этом процессе [2, 3]. Для расширения представлений о кардиоренальном континууме, особенно на ранних его стадиях, необходим новый подход. Натрийуретические пептиды обладают кардио- и ренопротективными эффектами ингибируя воспалительные и пролиферативные процессы в эндотелии сосудов, миокарде, подавляя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ [4]. Однако роль натрийуретических пептидов в ранней диагностике и характеристике ХБП по мере развития и прогрессирования заболевания исследована недостаточно.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 93 ребенка с врожденными заболеваниями органов мочевой системы (ОМС) в возрасте от 3 до 18 лет. Выделены три группы в зависимости от стадии ХБП: I группа – 54 пациента с ХБП 1 стадии, II группа – 29 пациентов с ХБП 2 стадии, III группа – 10 детей с ХБП 4–5 стадий (пациенты с ХБП 4–5 стадий объединены ввиду их малочисленности). Причинами развития ХБП явились:

I группа – с врожденными пороками органов мочевой системы (ВПР ОМС) – 53 ребенка, с наследственным нефритом с мутацией гена COL4A3, COL4A4, COL4A5 – 1 ребенок;

II группа – 27 детей с ВПР ОМС, 2 ребенка с первичной тубулопатией (гипофосфатемический рахит);

III группа – с ВПР ОМС – 6 детей, с цистинозом (синдром де Тони–Дебре–Фанкони) – 2 ре-

бенка, с врожденным нефротическим синдромом (мутация гена NPHS2) – 2 детей. Контрольную группу составили 10 клинически здоровых детей соответствующего возраста. Клиническое обследование проводилось с 2015 по 2020 г. в детском нефрологическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Нальчика. Стадию болезни определяли на основании расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца [скорость клубочковой фильтрации = рост (см) / креатинин плазмы (ммоль/л) × коэффициент, равный 48,4 у девочек и мальчиков до 13 лет и 61,6 – у мальчиков старше 13 лет].

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

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

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

При проведении СМАД артериальное давление (АД) измерялось 1 раз в 30 мин в дневное время и 1 раз в 45 мин в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За артериальную гипертензию (АГ) приняты значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка.

Иммуноферментным методом в крови определен N- терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP).

Количественные переменные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных оценивали с использованием критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 5.77» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди детей с ХБП преобладали мальчики (1,2: 1), что совпадает с данными литературы [5]. Средний возраст пациентов – 10 лет (в I группе $10,5 \pm 0,5$ лет, во II – $10,6 \pm 0,6$ года, в III – $10,2 \pm 1,5$ лет), что свидетельствует о торпидно-прогрессирующем течении ХБП при врожденных заболеваниях ОМС. Различия групп по возрасту, оцененные с помощью однофакторного дисперсионного анализа, были статистически незначимыми ($p = 0,352$).

Артериальная гипертензия (АГ) и гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) выявлены у 41 (44%) и 31 ребенка (33,3%) соответственно.

Установлено нарастание частоты АГ и ГМЛЖ по мере прогрессирования ХБП: в начальных стадиях ХБП АГ и ГМЛЖ выявлены лишь у 24,0 и 13,0% детей соответственно, на поздних стадиях – у 100,0% больных (табл. 1).

У пациентов обследуемых групп определены фракция выброса левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, значения массы миокарда левого желудочка, в том числе и индексированные показатели (табл. 2).

Показатели ЭхоКГ сердца, характеризующие степень гипертрофии миокарда – толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка, масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка, имели общую тенденцию при сравнении групп в зависимости от стадии ХБП. Их значения в группах II и III при ХБП 2 стадии и ХБП 4–5-й стадии были достоверно выше ($p < 0,05$). Достоверные различия по фракции выброса выявлены только у пациентов с ХБП 4–5 ст. в группе III ($p < 0,05$).

Положительная корреляция средней силы отмечена во все группах между массой миокарда левого желудочка и систолическим/диастолическим артериальным давлением ($R_s = 0,6$, $p < 0,05$).

Положительная корреляция средней силы отмечена в группе II у детей с ХБП 2 ст. между концентрацией NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка ($R_s = 0,5$, $p < 0,05$).

Повышенная продукция натрийуретического пептида (NT-proBNP) выявлена у 59 больных с ХБП (63,4%).

Повышение уровня NT-proBNP на 28,7% имеет место уже на ранней стадии ХБП в группе I. При прогрессировании ХБП отмечено нарастание уровня NT-proBNP с 57,4% у детей в группе I больных с ХБП начальной стадией, до 80% – у детей в группе III больных с терминальной стадией (рис. 1).

При всех стадиях ХБП концентрация NT-proBNP – выше в сравнении с контрольной, досто-

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика детей соответственно выделенным группам Children clinical characteristics in accordance to the selected groups

Стадия ХБП	Число детей (n)	Пол		Средний возраст детей	С ГМЛЖ		С АГ	
		М	Ж					
1	54	31	23	$10,5 \pm 0,5$	7	13%	13	24%
2	29	15	14	$10,6 \pm 0,6$	14**	48%**	18**	62%**
4–5	10	5	5	$10,2 \pm 1,5$	10**	100%**	10**	100%**
Всего	93	51	42	$10,4 \pm 0,8$	31	33,3%	41	44%

Примечание. ** $p < 0,001$; ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 2 / Table 2

**Показатели эхокардиографии и массы миокарда левого желудочка у детей
обследуемых групп в зависимости от стадии ХБП**

**Echocardiography parameters of and left ventricular myocardial mass in children
of the studied groups, depending on the stage of CKD**

Показатель	Группа I, n=54	Группа II, n=29	p I-II	Группа III, n=10	p I-III	p II-III
ФВ, %	69,6±0,55	68,5±0,98	0,32	66,3±1,74	0,03	0,25
МЖП, мм	7,2±0,22	8,5±0,42	0,001	10,1±0,36	0,001	0,04
ТСЗ, мм	7,2±0,22	8,7±0,4	0,001	10,1±0,38	0,001	0,05
ММЛЖ	72,6±4,03	99,5±7,5	0,001	132,6±10,1	0,001	0,002
ИММЛЖ по росту	31,3±1,26	41,8±2,36	0,001	68,2±5,8	0,001	0,001
ИММЛЖ по площади поверх тела	64,8±2,5	85,1±5,36	0,001	135,5±6,8	0,001	0,001

Примечание. p – достоверность различий между исследуемыми группами; ФВ – фракция выброса; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТСЗ – толщина задней стенки левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 3 / Table 3

**Концентрация NT-proBNP в плазме
соответственно группам**

**The concentration of natriuretic peptide in the
plasma according to the groups**

Группы и число детей	NT-proBNP, пг/мл		
	пг/мл	Достоверность различий, p с контрольной группой между группами	
I (n=54)	107,4±11,3	<0,001	p I-II >0,05 p I-III, <0,0001
II (n=29)	114,0±13,8	<0,001	p II-III, <0,0001
III (n=10)	1871,3±364,5	<0,0001	p I-III, <0,0001 p II-III <0,0001
Контрольная (n=10)	37,3±9,3		
Нормативные показатели	< 62,0		

верные различия выявлены между группами, где чаще диагностирована артериальная гипертензия и ГМЛЖ (табл. 3). Максимальные концентрации NT-proBNP наблюдались у детей с ХБП 4–5 стадий. Степень повышения уровня NT-proBNP коррелирует со степенью тяжести ХБП (рис. 2).

Средней силы отрицательная корреляционная связь между уровнями натрийуретического пептида и скоростью клубочковой фильтрации выявлена в группе III у детей с терминальной стадией ХБП ($R_s=-0,6$, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют оценить значимость определения уровня NT-proBNP в диагностике и характеристике ХБП и связанного с ней сердечно-сосудистого прогноза. По данным литературы, натрийуретические пептиды имеют важное значение в диагностике сердечной недостаточности, стратификации риска и контроле эффективности терапии хронической сердечной недостаточности [6].

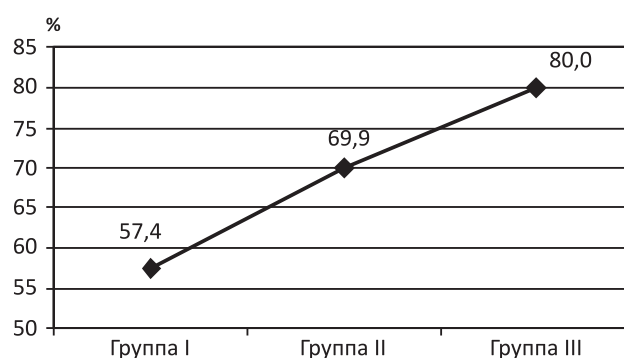


Рисунок 1. Частота гиперпродукции NT-proBNP соответственно стадиям ХБП.

Figure 1. The frequency of hyperproduction of natriuretic peptide according to the stages of CKD.

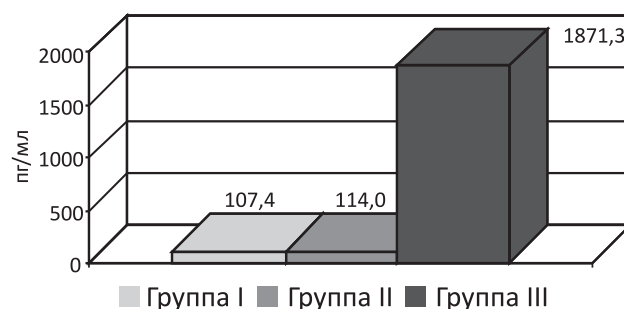


Рисунок 2. Уровень NT-proBNP при ХБП различной степени тяжести.

Figure 2. The level of NT-proBNP in CKD of varying severity.

Нами установлено, что повышение уровня NT-proBNP на 28,7% имеет место уже на ранней стадии ХБП. Сопоставление уровня NT-proBNP с клинко-лабораторными синдромами показало нарастание частоты АГ и ГМЛЖ по мере прогрессирования ХБП, уровня NT-proBNP с 57,4% у детей в группе I больных с ХБП начальной стадией, до 80% – у детей в группе III больных терминальной стадией ХБП. Степень повышения NT-proBNP коррелировала с тяжестью ХБП.

Таким образом, уровень натрийуретических пептидов отражает тяжесть ХБП, повышение его

уровня является ранним диагностическим признаком ХБП и прогностическим кардиоренальных осложнений.

Натрийуретические пептиды имеют важное значение в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, обеспечивая кардио- и ренопротективный эффект за счет снижения системного давления крови и венозного возврата к сердцу, увеличения скорости клубочковой фильтрации, ингибиции реабсорбции натрия, воспалительных и пролиферативных процессов, усиления натрийуреза и диуреза [4]. Положительная корреляция средней силы отмечена нами в группе II у детей с ХБП 2 ст между концентрацией натрийуретического пептида и фракцией выброса левого желудочка ($r=0,5$, $p<0,05$), что указывает на кардиопротективные эффекты пептида.

По данным литературы, кумулятивный уровень натрийуретических пептидов отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, позволяет объективно оценить стадию заболевания, прогноз [5–7]. У пациентов старшей возрастной группы с хронической сердечной недостаточностью, детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу врожденных пороков сердца, повышение уровня натрийуретических пептидов достоверно увеличивает риск внезапной сердечной смерти и является чувствительным методом прогноза, предиктором неблагоприятных исходов [8–11].

Наши данные подтверждают данные литературы. У пациентов с терминальной стадией ХБП NT-proBNP выявлен в значительно более высокой концентрации, установлена средней силы отрицательная корреляционная связь между уровнями натрийуретического пептида и скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,6$, $p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диагностике и характеристике хронической болезни почек и кардиоренального синдрома у детей определение уровня NT-proBNP приобретает важное значение. Уровень NT-proBNP может быть использован для диагностики кардиоренального синдрома и в качестве дополнительного критерия оценки тяжести ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Зарудский АА, Терехина АА, Сергеева ЮС, Габдракипова АА. Хроническая болезнь почек и ее роль в первичной

оценке сердечно-сосудистого риска. *Современные проблемы науки и образования* 2019; (4). doi: 10.17513/spno.29000

Zarudsky AA, Terekhina AA, Sergeeva YuS, Gabdrakipova AA. Chronic kidney disease and its role in the primary assessment of cardiovascular risk. *Modern problems of science and education* 2019; (4) (In Russ.). doi: 10.17513/spno.29000

2. Зуева ТВ, Жданова ТВ. Артериальная гипертензия при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. *Лечащий врач* 2020; (9): 11–14. doi: 10.26295/OS.2020.19.20.002

Zueva TV, Zhdanova TV. Arterial hypertension in chronic kidney disease: the current state of the problem. *Lechaschi Vrach Journal* 2020; (9): 11–14. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.19.20.002

3. Аксенова МЕ. Механизмы развития кардиоваскулярной патологии при хронических болезнях почек. *Практическая медицина* 2018; 16(8): 21–26. doi: 10.32000/2072-1757-2018-8-21-26

Aksenova ME. Mechanisms of development of cardiovascular pathology in chronic kidney diseases. *Practical medicine* 2018; 16(8): 21–26. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2018-8-21-26

4. Philip Ching Yat Wong, Jun Guo, Aidong Zhang. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ* 2017; 41(2): 179–185. doi: 10.1152/advan.00177.2016

5. Даминова МА. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. *Вестник современной клинической медицины* 2016; 9: 36–41. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).36-41

Daminova MA. Chronic kidney disease in children: etiology, classification and factors of progression. *Bulletin of modern clinical medicine* 2016; 9: 36–41. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).36-41

6. Алиева АМ, Резник ЕВ, Гасанова ЭТ, Жбанов ИВ, Никитин ИГ. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины* 2018; 8(5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

Aliyeva AM, Reznik EV, Gasanova ET, Zhdanov IV, Nikitin IG. Clinical significance of blood biomarker determination in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine* 2018; 8(5): 333–345. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345

7. Ryuji Okamoto, Yusuf Ali, Ryotaro Hashizume, Noboru Suzuki, and Masaaki Ito. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. *Int J Mol Sci* 2019 Jul; 20(14): 3581. doi: 10.3390/ijms20143581

8. Speranza Rubattu, Massimo Volpe. Natriuretic Peptides in the Cardiovascular System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics. *Int J Mol Sci* 2019 Aug; 20(16): 3991. doi: 10.3390/ijms20163991

9. Саидова ВТ, Сабирова ДР, Немировская ЕМ, Булатов ВП, Миролюбов ЛМ. Прогностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида при детской кардиохирургии. *Казанский медицинский журнал* 2015; 4: 635–641. doi: 10.17750/KMJ2015-635

Saidova VT, Sabirova DR, Nemirovskaya EM, Bulatov VP, Mirolyubov LM. Prognostic value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in pediatric cardiac surgery. *Kazan Medical Journal* 2015; 4: 635–641 (In Russ.) doi: 10.17750/KMJ2015-635

10. Масленникова ИН, Бокерия ЕЛ, Иванец ТЮ, Казанцева ИА, Дегтярев ДН. Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(3): 51–59. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-51-59

Maslennikova IN, Bokeria EL, Ivanets Tyu, Kazantseva IA, Degtyarev DN. Diagnostic value of determining the level of natriuretic peptide in heart failure in newborns. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019; 64(3): 51–59. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-51-59

11. Shinichiro Niizuma, Yoshitaka Iwanaga, Takaharu Yahata, Shunichi Miyazaki. Renocardiovascular Biomarkers: from the Per-

spective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2017;4:10. doi: 10.3389/fcvm.2017.00010

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

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук
360000, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик,
ул. Чернышевского, д. 173. «Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. Р.тел.: +78662930080, моб. тел.: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Аспирант Бижева Дана Валерьевна
360000, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик,
ул. Чернышевского, д. 173. «Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. Моб. тел.: +7280787008, e-mail: Dana1037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6753-8601

Доц. Тхабисимова Ирина Корнеевна, канд. мед. наук
360000, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик,
ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. ORCID: 0000-0003-4065-989X

About the authors:

Mambetova Aneta Muhamedovna, doctor of medical sciences
360000, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. «Kabardino-Balkarian state University named after Kh.M. Berbekov» of the Ministry of education and science of the Russian Federation Department of general medical education and medical rehabilitation. Professor of the Department. Phone: +78662930080, mobile: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Bizheva Dana Valeryevna
360000, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. «Kabardino-Balkarian state University named after Kh.M. Berbekov» of the Ministry of education and science of the Russian Federation Department of general medical education and medical rehabilitation, post-graduate student of the Department. Mobile +7280787008, e-mail: Dana1037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6753-8601

Thabisimova Irina Korneevna, candidate of medical sciences
360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University" of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of general medical education and medical rehabilitation, associate Professor. ORCID: 0000-0003-4065-989X

Поступила в редакцию: 16.06.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 16.06.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© В.А. Добронравов, А.В. Карунная, 2021
УДК 616.611-002-02-03

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-93-98

В.А. Добронравов^{1,2}, А.В. Карунная^{1,2}*

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ СЗ-ГЛОМЕРУЛОПАТИИ (ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 60 СЛУЧАЕВ)

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

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. СЗ-гломерулопатия (СЗ-ГП) представляет собой спектр заболеваний, развитие которых обусловлено дисрегуляцией альтернативного пути комплемента. Настоящее исследование проведено с учетом ограниченного числа зарубежных и отсутствия отечественных оригинальных исследований, касающихся этой орфанной патологии почек. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Анализ клинико-морфологических проявлений СЗ-ГП на момент первичной диагностики. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективное исследование с анализом этиологии, клинических данных и морфологических изменений почек среди случаев СЗ-ГП, выявленных в период 2006–2021 гг. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включено 60 случаев. Средний возраст пациентов – 43 ± 17 лет. Нефротический синдром выявлен у 47 % больных; в 58 % случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации была <60 мл/мин/1,73 м². Доминирующим морфологическим паттерном явился мембранопролиферативный гломерулонефрит (75 % случаев). В 2 случаях СЗ-ГП дебютировала клинико-морфологическими проявлениями болезни минимальных изменений, в которых выявление характерных электронно-плотных депозитов стало очевидным при выполнении повторной биопсии. 4 случая имели в дебюте классические признаки комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (атипичного гемолитико-уремического синдрома) в сочетании с СЗ-ГП или ее последующего развития. На основании ультраструктурного исследования ($n=40$), 80 % случаев были отнесены к СЗ-гломерулонефриту, остальные – к болезни плотных депозитов. Первичная СЗ-ГП выявлена у 87 % пациентов, вторичная – у 13 % (моноклональные гаммапатии – 10 %, аутоиммунные заболевания – 3 %). Наличие повышенного уровня антител к фактору Н выявлено у 2 из 12 пациентов, которым было выполнено это исследование. В 2 из 6 случаев при выполнении молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций генов комплемента выявлены нуклеотидные варианты неизвестного клинического значения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** СЗ-ГП представляет собой тяжелый вариант повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой, который требует применения ультраструктурной и молекулярной диагностики, а также клинического анализа и идентификации механизмов патогенеза для определения подходов к терапии.

Ключевые слова: СЗ-гломерулопатия, СЗ-гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов, клинические проявления, морфологическая диагностика, клинико-морфологические корреляции

V.A. Dobronravov^{1,2}, A.V. Karunnaya^{1,2}*

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PRESENTATION OF C3 GLOMERULOPATHY: A SINGLE-CENTER STUDY OF 60 CASES

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

ABSTRACT

INTRODUCTION. C3-glomerulopathy (C3-GP) is a spectrum of diseases caused by dysregulation of the alternative complement pathway. The present study was carried out taking into account the limited number of foreign and the absence of original studies in the Russian population. **THE AIM.** Analysis of clinical and morphological manifestations of C3-GP at the time of primary diagnosis. **PATIENTS AND METHODS.** Retrospective analysis of the etiology, clinical data and morphology of C3-GP identified in the period 2006–2021. **RESULTS.** The study included 60 cases. The average age of patients is 43 ± 17 years. Nephrotic syndrome was detected in 47 % of patients; in 58 % of cases the estimated glomerular filtration rate was <60 ml/min/1.73 m². The dominant morphological pattern was membranoproliferative glomerulonephritis (75% cases). In 2 cases, C3-GP debuted with clinical and morphological manifestations of the disease of minimal changes, in which the identification of

Контактная информация:

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

Corresponding author:

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

characteristic electron-dense deposits became obvious when performing a second biopsy. 4 cases had at the onset classical signs of complement-mediated thrombotic microangiopathy (atypical hemolytic uremic syndrome) in combination with C3-GP or its subsequent development. Ultrastructural examination was performed in 40 cases. 8 patients (20%) were diagnosed dense deposit disease, 32 patients – C3-glomerulonephritis. Primary C3-GP was detected in 87 % of patients, secondary – in 13 % (monoclonal gammopathies – 10 %, autoimmune diseases – 3 %). Increased level of antibodies to factor H was detected in 2 of 12 patients who underwent this study. Nucleotide variants of unknown clinical significance in complement genes were detected in 2 out of 6 patients during molecular genetic testing. **CONCLUSION.** C3-GP is a severe variant of glomerular damage with a heterogeneous etiological structure, which requires the use of ultrastructural and molecular diagnostics, as well as clinical analysis and identification of pathogenetic mechanisms to determine approaches to therapy.

Keywords: C3 glomerulopathy, C3 glomerulonephritis, dense deposit disease, clinical manifestations, morphological diagnostics, clinical and morphological correlations

Для цитирования: Добронравов В.А., Карунная А.В. Клинико-морфологическая презентация C3-гломерулопатии (одноцентровое исследование 60 случаев). *Нефрология* 2021;25(6):93-98. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-93-98

For citation: Dobronravov V.A., Karunnaya A.V. Clinical and morphological presentation of C3 glomerulopathy: a single-center study of 60 cases. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):93-98. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-93-98

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, C3-гломерулопатия (C3-ГП) представляет собой спектр заболеваний, развитие которых обусловлено дисрегуляцией альтернативного пути комплемента (АПК) и проявляется доминантными депозитами C3 в структурах клубочка [1–3]. На основании ультраструктурных данных, C3-ГП может быть разделена на болезнь плотных депозитов (БПД) и C3-гломерулонефрит (C3-ГН) [1–3]. Этой проблемы в нефрологии касалось ограниченное число исследований, в которых была описана этиология, клинико-морфологическая презентация, результаты лечения [4–9]. Мы не нашли современных оригинальных исследований, касающихся C3-ГП в российской популяции. Анализ клинико-морфологических проявлений заболевания и этиологических факторов среди госпитальных случаев с впервые установленным диагнозом C3-ГП стал целью настоящего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. В ретроспективное исследование были включены случаи с впервые установленным диагнозом C3-ГП в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.01.2006 г. по 15.09.2021 г. Критерием включения был диагноз C3-ГП, установленный в результате детального клинико-морфологического анализа каждого случая, при наличии при иммуно-морфологическом исследовании биоптата почки доминантного окрашивания на C3, превышающего, по крайней мере, на два порядка интенсивность реакции на другие иммунореактанты в сочетании с наличием типичных электронно-плотных депозитов при ультраструктурном исследовании (если оно было выполнено) [1, 2].

Клинические и морфологические показатели, используемые в исследовании, детально описаны ранее [10]. Помимо них, у всех пациентов оценивали уровни C3- и C4-фракций комплемента, а в отдельных случаях определяли уровень антител к фактору H методом иммуноферментного анализа (ELISA-VIDITEST anti-complement factor H, VIDIA spol. s r.o., Чехия) в лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии (заведующая лабораторией – канд. биол. наук О.В. Галкина) и проводили молекулярно-генетическое исследование (панель генов «IDP2») выполнено методом секвенирования нового поколения «HiSeq» («Illumina», США) для поиска мутаций генов компонентов системы комплемента в лаборатории «CERBALAB», Санкт-Петербург. Проводили детальное клиническое обследование для выявления возможных вторичных причин и триггеров C3-ГП: моноклональных гаммапатий, системных аутоиммунных заболеваний, инфекций [1–3].

Статистический анализ. Для описательной статистики использовали частоты (доли, проценты), средние величины и их стандартные отклонения ($\pm$ SD), медианы и интерквартильный размах (25%; 75%). 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

Распространенность и этиологические факторы

В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии диагноз C3-ГП установлен у 60 пациентов. Ультраструктурное исследование выполнено 40 пациентам, на основании которого в 8 случаях (20%) установлен диагноз БПД, в 32 – C3-ГН.

Среди случаев мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН) распространенность СЗ-ГП составила 22 %.

Из 60 случаев СЗ-ГП 6 были ассоциированы с моноклональной гаммапатией ренального значения (МГРЗ) или множественной миеломой (ММ), 4 – системной комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатией (С-ТМА), 2 – системными аутоиммунными заболеваниями. Случаи СЗ-ГП, ассоциированные с развитием МГРЗ/ММ или аутоиммунными заболеваниями, отнесены к вторичным. Наличие повышенного уровня антител к фактору Н выявлено у 2 из 12 пациентов, которым было выполнено это исследование. В 2 из 6 случаев при выполнении молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций генов комплемента выявлены нуклеотидные варианты неизвестного клинического значения в гетерозиготном состоянии [с.694G>A (p.Glu232Lys) в гене C5; с.3350T>G (p.Leu1117Arg) в гене ITGAM].

Клиническая презентация на момент верификации диагноза

Клинические данные на момент выполнения биопсии представлены в табл. 1. Медиана длительности от первого лабораторного подтверждения поражения почек до установки диагноза составила 14 (4; 66) мес. В 58 % случаев расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) составляла <60 мл/мин/1,73 м². У 7 пациентов выявлено ОПП, которое в 2 случаях потребовало проведения острого гемодиализа.

Характеристика пациентов и клинические данные в зависимости от финального диагноза (СЗ-ГП или БПД) представлены в табл. 2. Учитывая малочисленность группы БПД и МГРЗ/ММ, величину «р» не рассчитывали. Случаи СЗ-ГП, ассоциированной с МГРЗ/ММ, выделены в отдельную группу, для которой характерен старший возраст пациентов [медиана 58 (53; 64) лет], более выраженное снижение функции почек (у 83 % рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) при существенно меньшей частоте развития нефротического синдрома (НС) (17 %). Для пациентов с БПД характерны более молодой возраст, меньшая степень снижения функции почек (у 25 % рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²), более высокая протеинурия и частота НС (75 % vs 46 %).

Морфологические данные

Доминирующим морфологическим паттерном явился МПГН (n=51, 75 %). Мезангиально-пролиферативные изменения без вовлечения стенки капилляров находили в 5 % случаев. Кроме того, наши наблюдения также показали, что СЗ-ГП может дебютировать клинико-морфологическими проявлениями болезни минимальных изменений

(БМИ) в редких случаях (n=2), в которых выявление характерных электронно-плотных депозитов стало очевидным при выполнении повторной биопсии. Четыре случая в дебюте имели классические признаки С-ТМА (атипичного гемолитико-уремического синдрома) в сочетании с СЗ-ГП или ее последующего развития.

Основные светооптические изменения в гломерулах были представлены утолщением гломерулярной базальной мембраны с фуксинофильными депозитами субэндо-, субэпителиальной или интрамембранозной локализации, пролиферацией мезангия и(или) эндотелия капилляров клубочка, увеличением объема матрикса, наряду с той или иной степенью фибропластических изменений различных компартментов почки (клубочков, канальцев, интерстиция, стенок сосудов) (табл. 3). В каждом пятом случае выявляли признаки фокально-сегментарного некроза капиллярных петель клубочка с формированием клеточных, фиброзных или смешанных полулуний.

Таблица 1 / Table 1

Клинические данные на момент выполнения биопсии почки (n=60)

Clinical data at the time of the kidney biopsy (n=60)

Показатель, единицы измерения	Значение
Креатинин, ммоль/л	0,125 (0,084; 0,234)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	53 (26; 87)*
рСКФ в соответствии со стадиями ХБП:	
1 (≥90 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	16 (27)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	9 (15)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	19 (32)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	8 (13)
5 (<15 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	8 (13)
ОПП всех стадий, n (%)	7 (12)
ОПП 1/2/3 стадии, n	2/2/3
СПБ, г/24ч/1,73 м ²	5,81 (3,06; 10,56)*
Альбумин сыворотки, г/л	29,2 (22,7; 34,4)*
Нефротический синдром, n (%)	28 (47)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения	13 (3; 30)
Эритроцитурия, n (%)	46 (77)
Фракции комплемента**, г/л:	
С3 ^a	0,887 (0,630; 1,120)*
С4 ^b	0,237 (0,188; 0,284)*
Гипокоплементемия**:	
С3, n (%)	16 (38)
С4, n (%)	4 (10)
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (79)
Систолическое АД в момент биопсии, мм рт. ст.	130 (120; 145)*
Диастолическое АД в момент биопсии, мм рт. ст.	80 (80; 90)*

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; * медиана (интерквартильный размах); ** значения показателя доступны для 42 случаев; ^a референсные значения 0,790–1,520 г/л; ^b референсные значения 0,160–0,380 г/л.

Таблица 2 / Table 2

Демографические и клинические данные пациентов с СЗ-ГП и БПД на момент выполнения биопсии почки
Demographic and clinical data among patients depending with C3 glomerulopathy and dense deposit disease at the time of the kidney biopsy

Показатель, единицы измерения	Значение		
	СЗ-ГП (n=46)	БПД (n=8)	МГРЗ/ММ, СЗ-ГП (n=6)
Возраст, годы	37 (28; 60)*	32 (25; 38)*	58 (53; 64)*
Пол мужской, n (%)	23 (50)	4 (50)	4 (67)
Креатинин, ммоль/л	0,141 (0,090; 0,243)*	0,082 (0,063; 0,113)*	0,156 (0,121; 0,187)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	49 (23; 81)*	103 (68; 111)*	37 (33; 59)*
рСКФ в соответствии со стадиями ХБП:			
1 (≥90 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	11 (24)	5 (62,5)	0 (0)
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	7 (15)	1 (12,5)	1 (17)
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	13 (28)	1 (12,5)	5 (83)
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	8 (18)	0 (0)	0 (0)
5 (<15 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	7 (15)	1 (12,5)	0 (0)
ОПП всех стадий, n (%)	6 (13)	1 (12,5)	0 (0)
ОПП 1/2/3 стадии, n	2/2/2	0/0/1	0/0/0
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	5,81 (2,87; 9,06)*	8,44 (4,61; 12,5)*	3,35 (2,86; 11,48)*
Альбумин сыворотки, г/л	29,2 (22,6; 34,8)*	25,9 (19,9; 30,0)*	36,8 (31,2; 41,9)*
Нефротический синдром, n (%)	21 (46)	6 (75)	1 (17)
Эритроцитурия, число клеток в поле зрения	11 (3; 30)*	11 (3; 16)*	36 (16; 97)*
Эритроцитурия, n (%)	33 (72)	7 (87,5)	6 (100)
Фракции комплемента**, г/л:			
С3 ^a	1,000 (0,771; 1,180)*	0,661 (0,390; 0,890)*	0,775 (0,499; 0,934)*
С4 ^b	0,241 (0,188; 0,286)*	0,247 (0,204; 0,249)*	0,197 (0,131; 0,284)*
Гипокоплементемия**:			
С3, %	28	71	50
С4, %	7	0	33
Систолическое АД, мм рт. ст.	133 (124; 148)*	120 (120; 139)*	128 (120; 150)*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (80; 90)*	80 (70; 86)*	83 (80; 90)*
АГ, n (%)	37 (80)	2 (25)	5 (83)

Примечание. СЗ-ГП – СЗ-гломерулопатия, БПД – болезнь плотных депозитов, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ОПП – острое повреждение почек; СПБ – суточная потеря белка; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; * медиана (интерквартильный размах); ** значения показателя доступны для 29 пациентов с СЗ-ГП, 7 пациентов с БПД, всех пациентов с СЗ-ГП, ассоциированным с МГРЗ/ММ; ^a референсные значения 0,790–1,520 г/л; ^b референсные значения 0,160–0,380 г/л.

В сравнении с выявлением отложений в клубочках, очевидных при световой микроскопии, по данным ультраструктурного анализа, гораздо чаще находили типичные электронно-плотные депозиты (табл. 3). Последние преимущественно были локализованы в мезангии, интрамембранозно и субэндотелиально, реже – субэпителиально.

По данным иммуноморфологического исследования, отложения СЗ несколько чаще выявляли в мезангии, реже – в капиллярах клубочка. Помимо депозитов СЗ, регистрировали наличие иммуноглобулинов (см. табл. 3), из которых наиболее часто находили гломерулярные депозиты IgM.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках одноцентрового ретроспективного исследования обобщены данные анализа доста-

точно репрезентативной группы случаев СЗ-ГП в сравнении с наиболее крупными исследованиями, выполненными ранее и включавшими от 60 до 114 пациентов [4–8]. Соотношение случаев СЗ-ГП и БПД (5:1), в целом, соответствует опубликованным в международной литературе данным – от 3:1 до 9:1 [4–7].

В сравнении с наиболее крупным исследованием, включающим только взрослых пациентов [n=114, клиника Мэйо (Mayo Clinic), США] [5], в анализируемой нами группе были выше протеинурия (медиана СПБ 5,81 г/24 ч vs 2,61 г/24 ч) и частота НС (48% vs 18%), более значительная выраженность фибропластических изменений (глобального и сегментарного склероза, атрофии канальцев и фиброза

интерстиция) (см. табл. 3). Группы были, в целом, сопоставимы по возрасту (40±17 vs 43±17 лет), уровню креатинина (медиана 0,125 vs 0,141 ммоль/л). Частичным объяснением этих различий может быть значительно меньшая частота СЗ-ГП на фоне моноклональных гаммапатий в представляемом исследовании (10% vs 32%). В другие крупные исследования [4,7] были включены пациенты младше 18 лет (до 40% случаев, без выделения их в качестве отдельной подгруппы), что определяет ряд закономерных различий – более молодой возраст, доминирование инфекций, меньшая доля случаев НС и артериальной гипертензии.

С учетом представлений об этиологических факторах развития СЗ-ГП существенным является детальная иммунологическая и молекулярно-генетическая диагностика [1, 2]. Известно, что

Таблица 3 / Table 3

Светооптические, иммунофлюоресцентные и ультраструктурные изменения при С3-ГП (общая группа, n=60)

Morphological alterations in C3-GP (light microscopy, immunofluorescence microscopy and ultrastructural changes), general group, n=60

Показатель	Выраженность, медиана (IQR)	Частота выявления ^a , %
Глобальный склероз клубочков, %	12 (0;33)	67,2
Сегментарный склероз клубочков, %	0 (0;10)	44,8
Пролиферация мезангия, баллы	1 (0;1)	65,5
Пролиферация эндотелия, баллы	1 (0;1)	55,2
Мезангиальный матрикс, баллы	2 (1;2)	86,2
Полулуния (все типы), %	0 (0;0)	22,4
Клеточные полулуния, %	0 (0;0)	15,5
Увеличение клубочков, баллы	0 (0;1)	43,1
Тубулярная атрофия, баллы	2 (0;2)	62,1
Фиброз интерстиция, баллы	0 (0;1)	25,9
Отек интерстиция, баллы	1 (0;1)	56,9
Гиалиноз артериол, баллы	0 (0;1)	27,6
Тромбоз сосудов клубочка, баллы	0 (0;0)	22,4
Тромбоз перитубулярных сосудов, баллы	0 (0;0)	16,3
Эластофиброз, баллы	1 (0;2)	69,0
Периваскулярный склероз, баллы	1 (0;2)	67,2
Отложения IgA, БМ, баллы	0 (0;0)	5,4
Отложения IgA, мезангий, баллы	0 (0;0)	5,4
Отложения IgM, БМ, баллы	0 (0;1)	26,8
Отложения IgM, мезангий, баллы	0 (0;2)	44,6
Отложения IgG, БМ, баллы	0 (0;0)	10,9
Отложения IgG, мезангий, баллы	0 (0;0)	1,8
Отложения C3, БМ, баллы	2 (0;2)	58,9
Отложения C3, мезангий, баллы	2 (2;3)	78,6
Отложения фибриногена, БМ, баллы	0 (0;0)	32,6
Отложения фибриногена, БМ, баллы	0 (0;0)	5,8
Глобальное утолщение БМ клубочков, баллы	0 (0;1)	32,1
Сегментарное утолщение БМ клубочков, баллы	2 (1;2)	80,4
Субэндотелиальные фуксинофильные депозиты, баллы	0 (0;0)	12,3
Субэпителиальные депозиты, баллы	0 (0;0)	24,6
Интрамембранные депозиты, баллы	0 (0;0)	24,6
Мезангиальные депозиты, баллы	0 (0;1)	47,4
Субэндотелиальные депозиты, баллы ^b	1 (0;2)	51,3
Субэпителиальные депозиты, баллы ^b	0 (0;1)	25,6
Интрамембранные депозиты, баллы ^b	1 (0;3)	64,1
Мезангиальные депозиты, баллы ^b	1 (0;2)	63,2

Примечание. ^a случаи с выраженностью признака >0 по данным световой микроскопии, ^b по данным электронной микроскопии (n=40); Ig – иммуноглобулины; БМ – базальная мембрана; IQR – интерквартильный диапазон.

основными причинами активации АПК при С3-ГП являются мутации генов системы АПК [генов регуляторных белков комплемента (CFH, CFB, CFI, CFHR 1-5) и факторов комплемента] и образование антител к компонентам системы комплемента [C3-, C4- и C5-нефритические факторы (антитела к соответствующим конвертазам комплемента), а также антитела к регуляторным белкам комплемента (H, I, B)] [1, 2]. Выполнение таких исследований в рамках стандартного нефрологического обследования в РФ проблематично, поэтому они были выполнены только у небольшой доли пациентов, что мы относим к ограничениям исследования. Тем не менее, полученные данные показывают, что такой подход необходим для дифференциальной диагностики и определения вероятных механизмов развития и прогрессирования болезни. Имплементация необходимых диагностик, главным образом, молекулярно-генетического исследования и определения других антител к компонентам комплемента для случаев С3-ГП в реальную клиническую практику может быть критична для оценки прогноза и выбора стратегий лечения, основанных на понимании патогенеза болезни.

Доля случаев вторичной С3-ГП, ассоциированной с моноклональными гаммапатиями, аутоиммунными заболеваниями, по нашим данным, составила 13 %, а по данным отдельных исследований, может быть больше и составлять от 18 % [4] до 32 % [5]. Моноклональные гаммапатии и аутоиммунные заболевания могут быть и непосредственной причиной активации комплемента (аутоантитела к компонентам АПК при системных аутоиммунных болезнях или парапротеины со свойствами таких аутоантител), и триггером на фоне генетических нарушений, как и инфекции. Очевидно, пациенты с вторичной С3-ГП требуют персонифицированной клинической диагностики и определения подходов к терапии.

Полученные данные подтвердили другие наблюдения о доминировании паттерна МПГН (при светооптическом исследовании) [4–7, 9], выявление которого должно быть сигналом для поиска С3-ГП.

Наши наблюдения также показали, что в редких случаях С3-ГП может дебютировать клинико-морфологическими проявлениями БМИ, а выявление характерных электронно-плотных депозитов стало очевидным при выполнении повторной биопсии, что в других клинических сериях описано не было.

Известны описания крайне редких случаев сочетания С-ТМА и С3-ГП [11, 12]. Тем не менее, как показал проведенный нами анализ, такие слу-

чаи могут быть выявлены, что следует учитывать в клинической практике.

Для первичной диагностики СЗ-ГП необходимы стандартные светооптическое и иммуноморфологическое исследования, которые, вместе с тем, имеют ряд ограничений [13]. Наличие при иммунофлюоресценции доминантных депозитов СЗ позволяет выявить около 90% случаев БПД, но меньше случаев СЗ-ГН [13]. Данные ультраструктурного анализа представляемой группы убедительно демонстрируют, что электронная микроскопия в большинстве случаев позволяет подтвердить наличие характерных депозитов и детализировать характер их локализации и, таким образом, надежно подтвердить морфологический диагноз и провести разграничение СЗ-ГН и БПД. Из 60 пациентов электронная микроскопия выполнена у 67%, что является некоторым ограничением исследования. Мы, однако, считаем маловероятным, что оно существенно повлияло на представляемые результаты – оценку частоты субтипов СЗ-ГП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СЗ-ГП представляет собой тяжелый вариант повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой, который требует применения ультраструктурной и молекулярной диагностики, а также клинического анализа и идентификации механизмов патогенеза для определения подходов к терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84(6):1079–1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
- Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(2):525. doi: 10.3390/ijms2102052
- Bombach AS, Santoriello D, Avasare RS et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2018;93(4):977–985. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022
- Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH et al. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2018;93(8):991–1008. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
- Rabasco C, Caverio T, Román E et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88(5):1153–1160. doi: 10.1038/ki.2015.227
- Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(1):46–53. doi: 10.2215/CJN.04700513
- Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(1):283–294. doi: 10.1681/ASN.2017030258
- Nakagawa N, Mizuno M, Kato S et al. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. *PLoS One* 2021;16(9):e0257397. doi: 10.1371/journal.pone.0257397
- Добронравов ВА, Смирнов АВ. Мембранопролиферативный гломерулонефрит в российской популяции. *Тер архив* 2018;90(12):39–47. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
- Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Therapeutic archive* 2018;90(12):39–47 (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2018.12.000007
- Ankawi GA, Clark WF. Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), different diseases or a spectrum of complement-mediated glomerular diseases? *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220974. doi: 10.1136/bcr-2017-220974
- Busutti M, Diomedes-Camassei F, Donadelli R et al. Efficacy of Eculizumab in Coexisting Complement C3 Glomerulopathy and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep* 2020;6(2):534–537. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.037
- Hou J, Markowitz GS, Bombach AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014;85(2):450–456. doi: 10.1038/ki.2013.340

**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, исполняющий обязанности директора научно-исследовательского института нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobrobravov@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, заведующая отделением 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, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, acting Director, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: +7(812)338-69-01; e-mail: dobrobravov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0002-7179-5520

Anna V. Karunnaya, MD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of the Department of Chronic Hemodialysis, assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(812)338-69-14; e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Поступила в редакцию: 30.09.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 30.09.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

© Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летифов, М.А. Родина, 2021
УДК [616.6+618.1]-007 : 618.177-053.7

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-99-105

Ю.Ю. Чеботарева^{1*}, Г.М. Летифов¹, М.А. Родина²

СОЧЕТАННЫЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕВОЧЕК

¹Проблемная научная лаборатория комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек, кафедра педиатрии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ²Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Аномалии развития матки и влагалища в ряде случаев сочетаются с пороками мочевого тракта. Поэтому анализ клинических ситуаций, связанных с сочетанной урогенитальной патологией у девочек, имеет актуальное и практическое значение. **ЦЕЛЬ:** оценить состояние репродуктивного здоровья у девочек с аномалиями репродуктивной сферы, агенезией почки и другими заболеваниями мочевого тракта. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено у 5 девочек подросткового возраста, из них 3 пациентки – с агенезией почки, 1 пациентка – с дисметаболической нефропатией и нефроптозом, 1 пациентка – с рекуррентной инфекцией мочевых путей (ИМП). При анализе клинических случаев представлены анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Первые 3 клинических случая связаны с наличием у девочки агенезии почки. В 1-м клиническом случае представлена клиника синдрома Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (СМРКХ) II типа, включая аплазию матки и влагалища и порок развития почек. Во 2-м клиническом случае показано, что современное трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза аналогично МРТ, позволяет выявить синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха. Агенезия почки является одним из проявлений трисомии 22-й пары хромосом, что отмечалось у пациентки из 3-го клинического случая. 4-й клинический случай связан с тем, что патология почек, включая нефроптоз, дисметаболическую нефропатию, может сочетаться с нарушением полового развития. В 5-м клиническом случае описан СМРКХ I типа у пациентки с рекуррентной инфекцией мочевыводящих путей. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Врожденные пороки развития женских половых органов – редкая патология, требующая особого внимания. В связи с недостаточными данными, касающимися механизма развития пороков мочеполовой системы, данная проблема требует дальнейшего детального изучения.

Ключевые слова: агенезия почки, аномалии развития матки и влагалища, репродуктивные нарушения

Yu. Yu. Chebotareva^{1*}, G. M. Letifov¹, M. A. Rodina²

COMBINED UROGENITAL ABNORMALITIES OF DEVELOPMENT AND THE FORMATION OF REPRODUCTIVE HEALTH IN GIRLS

¹Problem Scientific Laboratory of Complex Study of Reproductive Disorders of Girls and adolescents Girls, Department of Pediatrics of the FPC and PPS, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ²Clinical and Diagnostic Center "Zdorovye", Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Anomalies in the development of the uterus and vagina in some cases are combined with defects of the urinary tract. Therefore, the analysis of clinical situations associated with combined urogenital pathology in girls is of current and practical importance. **THE AIM:** to assess the state of reproductive health in girls with reproductive anomalies, renal agenesis, and other diseases of the urinary tract. **PATIENTS AND METHODS.** The study was conducted in 5 adolescent girls, including 3 patients with kidney agenesis, 1 patient with dysmetabolic nephropathy and nephroptosis, and 1 patient with recurrent urinary tract infection. In the analysis of clinical cases, the anatomical and functional features of the reproductive system are presented. **RESULTS.** The first 3 clinical cases are associated with the presence of kidney agenesis in the girl. In 1 clinical case, the clinic of the Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome (SMRKH) type II, including aplasia of the uterus and vagina and renal malformation, is presented. In clinical case 2, it was shown that modern transabdominal ultrasound examination of the pelvic organs, similar to MRI, can reveal the Herlin-Werner-Wunderlich syndrome. Agensis of the kidney is one of the manifes-

Контактная информация:

*Чеботарева Ю.Ю. 344058, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Плеханова, д. 116. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Проблемной научной лаборатории «Комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек-подростков». Тел.: 89281006055; E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Corresponding author:

*Yu. Yu. Chebotareva. 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor, the Head of Problem Scientific Laboratory "Complex study of reproductive disorders of girls and adolescent girls", Phone: 89281006055, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

tations of trisomy of 22 pairs of chromosomes, which was noted in a patient from 3 clinical cases. 4 clinical cases is associated with the fact that kidney pathology, including nephroptosis, dysmetabolic nephropathy, can be combined with impaired sexual development. In 5 clinical case, type I SMRCC was described in a patient with recurrent urinary tract infection. **CONCLUSION.** Congenital malformations of the female genital organs are a rare pathology that requires special attention. Due to insufficient data concerning the mechanism of development of malformations of the genitourinary system, this problem requires further detailed study.

Keywords: agenesis of the kidney, abnormalities in the development of the uterus and vagina, reproductive disorders

Для цитирования: Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Родина М.А. Сочетанные урогенитальные аномалии развития и становление репродуктивного здоровья у девочек. *Нефрология* 2021;25(6):99-105. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-99-105

For citation: Chebotareva Yu.Yu., Letifov G.M., Rodina M.A. Combined urogenital abnormalities of development and the formation of reproductive health in girls. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):99-105. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-99-105

ВВЕДЕНИЕ

В мире около 40–50% случаев почечной недостаточности у детей связано с врожденными аномалиями мочевого тракта (АМТ), включая гипоплазию, дисплазию, агенезию почек, кистозные заболевания почек, удвоение, обструкцию на уровне лоханочно-мочеточникового и пузырно-мочеточникового сегментов, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегауретер, гидронефроз и клапаны задней уретры. АМТ могут быть изолированными или входить в состав мультиорганного синдрома, быть следствием хромосомных болезней, не являясь наследственными заболеваниями, а генетически обусловленной патологией [1, 2]. Сочетанные пороки мочеполовой системы связаны с особенностями внутриутробного развития [3]. Агенезию почек связывают с хромосомными аномалиями, при этом патогенетический механизм аномалий мочеполовой системы может включать эпигенетические изменения [2, 4]. Показано, что у одного из монозиготных близнецов развивается синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (СМРКХ), а у другого нет, это означает, что заболевание обусловлено различиями в фенотипе [4].

Проблема диагностики аномалий развития женских половых органов остается достаточно сложной. У 24–34% пациенток с пороками развития репродуктивной системы диагноз некорректно сформулирован или ошибочен, что приводит к неправильной тактике ведения и выполнению необоснованных хирургических вмешательств, особенно при сложных, сочетанных и атипичных вариантах аномалий. Возможно, такой высокий процент диагностических ошибок объясняется отсутствием единой классификации пороков развития матки и влагалища, междисциплинарного врачебного подхода и персонифицированного отношения к таким пациенткам [5]. Поэтому анализ клинических ситуаций, связанных с сочетанной

урогенитальной патологией у девочек, имеет актуальное и практическое значение.

Цель работы: оценить состояние репродуктивного здоровья у девочек с аномалиями репродуктивной сферы, агенезией почки и другими заболеваниями мочевого тракта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Проблемной научной лаборатории «Комплексного изучения репродуктивных нарушений у девочек и девушек» Ростовского государственного медицинского университета и на базе клинко-диагностического центра «Здоровье» г. Ростова-на-Дону у 5 девочек, из них 3 пациентки – с агенезией почки: 1-й клинический случай – пациентка, 7 лет, с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера, II тип; 2-й – пациентка, 11 лет, с синдромом Херлина – Вернера–Вундерлиха; 3-й – пациентка, 14 лет, с задержкой полового развития, гипоплазией матки на фоне трисомии 22-й пары хромосом; 1 пациентка, 11 лет, с дисметаболической нефропатией и нефроптозом в сочетании с удвоением влагалища и гипоплазией матки; 1 пациентка, 17 лет, с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера I типа на фоне хронического цистита и перманентного энуреза. Представлены анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Приводим результаты анализа состояния репродуктивного здоровья у 3 пациенток с агенезией почки.

Клинический случай 1. Пациентка К., 7 лет, наблюдается у врача-нефролога в связи с наличием аплазии левой почки, викарной гипертрофии правой почки. Из анамнеза: ребенок от 4-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности в 16 нед, маловодия, микро-



Рисунок 1. МРТ, аплазия правой почки, стрелкой показана левая почка.

Figure 1. MRI, right kidney aplasia, the arrow shows the left kidney.

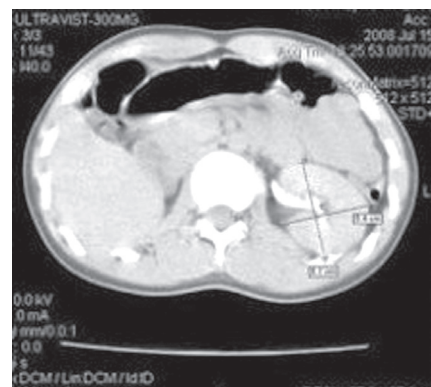


Рисунок 2. КТ, аплазия правой почки.

Figure 2. CT scan, right kidney aplasia.

плазма, хламидиоза, внутриутробной гипоксии плода, ОРВИ в 22 нед, обострения герпетической инфекции (HSV1, 2 типа), 2 срочных физиологических родов. После рождения ребенок в течение месяца находился на лечении в отделении детской анестезиологии и реанимации, затем был переведен в отделение патологии новорожденных НИИАП г. Ростов-на-Дону. Девочке диагностирован синдром Поттера, наличие аплазии правой почки, аномалии Эбштейна. Ребенок также наблюдается у невролога и психиатра по поводу атипичного аутизма с неравномерным снижением интеллекта, значительно выраженными нарушениями поведения, ведущими к стойкой социальной дезадаптации, ОНР 2 уровня. При обследовании у генетика выявлены гомозиготная мутация в гене MTRR, приводящая к обмену метионина, а также гетерозиготные мутации в генах F113, FGB, ITGA2, ITGB3, приводящие к повышенному риску тромбообразования, кариотип 46XX. Результаты осмотра: ребенок нормостенического телосложения, обращает на себя внимание наличие широкой переносицы, сглаженного филтра,

низко расположенных большого размера ушных раковин, воронкообразной деформации грудной клетки. Status genitalis: наружные половые органы сформированы правильно в соответствии с возрастом, вход во влагалище отсутствует. Rectum: тело матки и яичники не определяются. По данным ультразвукового исследования органов малого таза: тело и шейка матки не визуализируются, правый яичник размером 12х6х7,5 мм, по периферии единичные незрелые фолликулы, левый – 9,5х4,5х8 мм, по периферии также имеются единичные незрелые фолликулы. Диагноз: синдром Мюллера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера, II тип в сочетании с врожденными аномалиями развития почек.

Клинический случай 2. Пациентка А., 11 лет, обратилась к акушеру-гинекологу с жалобами на обильные выделения из половых путей с неприятным запахом, кровянистые межменструальные выделения из половых путей. Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, протекавшей без осложнений, 3 срочных физиологических родов. Менструации с 9 лет по 7 дней с интервалом 30 дней,

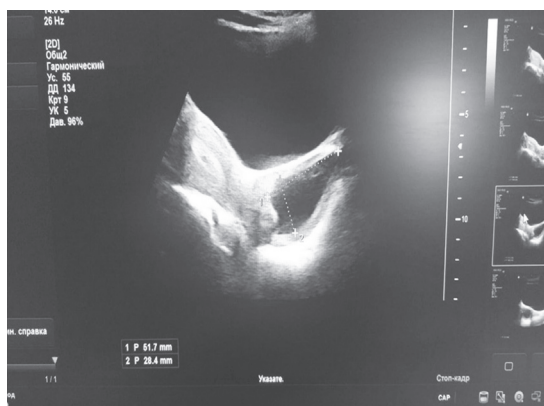


Рисунок 3. Ультразвуковые признаки гематокольпоса справа.

Figure 3. Ultrasound signs of the hematocolposus on the right.

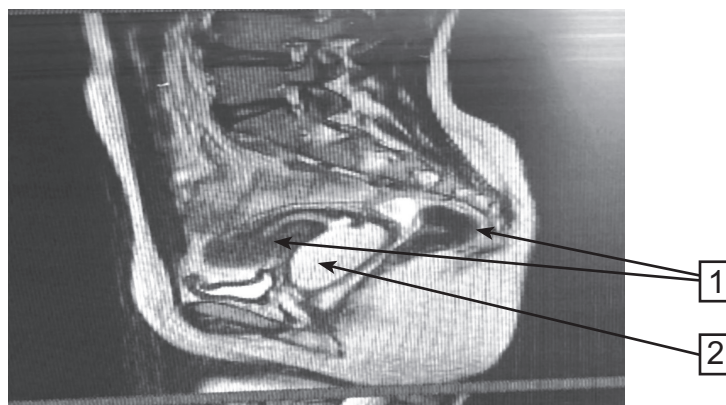


Рисунок 4. МРТ, две рядом расположенные матки (1), гематокольпос (2).

Figure 4. MRI, two adjacent uterus (1), hematocolpos (2).

болезненные, умеренные, регулярные. Из сопутствующих заболеваний – аплазия правой почки (рис. 1, 2), диспластический правосторонний сколиоз пояснично-крестцового отдела позвоночника I степени, гиперкифоз ПА степени. Кариотип 46XX. Status genitales: наружные половые органы сформированы правильно, выделения мутные, обильные, без запаха. Per rectum: матка увеличена в размерах с неровными контурами, безболезненна, придатки без особенностей. При УЗИ органов малого таза выявлено наличие полного удвоения матки и влагалища, в правом – атрезия нижней трети и гематокольпос (рис. 3). По данным МРТ органов малого таза (рис. 4): визуализированы две рядом расположенные в ante flexio матки, от каждой из которых отходит маточная труба с яичником, шейка и влагалище. Правая матка – размером 51x46,5x33,5 мм, шейка – 16x19 мм, дистальное шейки матки имеется баллоновидное расширение до 47x40x40 мм слепо заканчивающегося влагалища (до дистальных размеров), заполненное неоднородным содержимым. Левая матка – размером 54x51x32 мм, шейка матки – 23x18 мм. На уровне дистальных отделов влагалища сообщаются тонким ходом протяженностью до 5 мм, диаметром около 1,5 мм. Диагноз: синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха. Аплазия почки.

В настоящее время планируется оперативное лечение.

Клинический случай 3. Пациентка П., 14 лет, обратилась с жалобами на частые головные боли, низкий рост, массу тела, отсутствие развития молочных желез. Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне ЗРП по гипотрофическому типу, 2-х срочных физиологических родов. На первом месяце жизни находилась в отделении патологии новорожденных по поводу неонатальной левосторонней аспирационной пневмонии, неонатальной энцефалопатии, гипертензивного синдрома, врожденного порока сердца, (тотальный аномальный дренаж легочных вен, дефект межжелудочковой перегородки). В возрасте 4 мес консультирована генетиком, генетически подтвержден диагноз трисомии по 22-й паре хромосом, также поставлен диагноз аномалия Пьера–Робина, ото-палато-кардиальный синдром, недоразвитие нижней челюсти, синдром Франческетти (Тричера–Коллинса). В возрасте 5 мес перенесла операцию радикальной коррекции тотального аномального дренажа легочных вен, дефекта межжелудочковой перегородки в НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. академика А.И. Бакулева. В возрасте 4 лет обследована

в ДКДЦ ФГУ НМХЦ им. Пирогова, поставлен диагноз агенезия левой почки, цистит. Объективно: ребенок астенического телосложения. Рост 140 см, масса тела 25,7 кг. Рост молочных желез соответствует стадии В1 по Таннеру, рост волос в подмышечной и паховой области отсутствует. При дообследовании показатели гормонального фона соответствуют допубертатным значениям, отмечается повышение дегидрогидроэпиандростерона сульфата, костный возраст соответствует паспортному. По данным ультрасонографии размеры матки 25x6,4x14 мм, что не позволило исключить гипоплазию матки, шеечно-маточный угол сглажен, эндометрий 1,8 мм, яичники объемом 0,3 см³ и 0,4 см³ соответственно. Ребенок наблюдается у врача-нефролога по поводу часто рецидивирующего цистита, получает курсы противовоспалительной терапии. Диагноз: задержка полового развития, гипоплазия матки.

При динамическом наблюдении к 15 годам: рост 153 см, масса тела 34 кг, уровень полового развития соответствует В4 по J. Tanner, уровень аксилярного и полового оволосения соответствует 4 стадии по J. Tanner. Появились относительно регулярные менструации (25–30 дней), по данным ультрасонографического исследования отмечалась положительная динамика в увеличении размеров матки и объема яичников (37x20x28 мм, объем яичников 5,9 см³), при этом, как видно, размер не соответствует возрастным значениям. Ребенок продолжает наблюдение у врача-нефролога, врача-акушера-гинеколога, генетика, эндокринолога, кардиолога.

Клинический случай 4. Пациентка Н., 11 лет, обратилась с жалобами на отсутствие роста молочных желез, волос в паховой и подмышечной области. Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности, 2-х срочных физиологических родов. Период адаптации протекал без особенностей. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Ребенок наблюдается у врача-нефролога по поводу правостороннего нефроптоза, дисметаболической нефропатии. Кариотип 46XX.

Данные осмотра: ребенок астенического телосложения, пониженного состояния питания, рост 149 см, масса тела 34 кг. Status genitales: при осмотре наружных половых органов отмечается инфантильность, hymen достаточно плотный, за ним визуализируются два входа во влагалище, при прохождении зондом обоих влагалищ между ними определяется плотная стенка длиной более 1 см. Per rectum: матка уменьшена в размерах с ровными контурами, безболезненна, придатки

без особенностей. При выполнении УЗИ органов малого таза выявлена гипоплазия матки (шеечно-маточный угол выражен слабо, тело матки размером 27x11x20 мм, правый и левый яичники нормальных размеров с множеством фолликулов по периферии). Заключение МРТ органов малого таза: признаки умеренно выраженной гипоплазии матки, мультифолликулярных яичников. По данным исследования гормонального фона показатели соответствуют допубертатным значениям. Диагноз: удвоение влагалища. Замедленное половое развитие. Гипоплазия матки. Девочке планируется оперативное лечение в объеме иссечения продольной перегородки влагалища после проведения соответствующей гормональной терапии.

Клинический случай 5. Пациентка А., 17 лет, обратилась к врачу акушеру-гинекологу с жалобами на отсутствие менструаций. Родилась от 2-й беременности, 2-х срочных родов с массой тела при рождении 3100 г, длиной 53 см. Развитие вторичных половых признаков началось в 11–12 лет. Перенесенные заболевания: частые простудные заболевания, хронический цистит, ночной энурез. Status genitales: наружные половые органы развиты правильно, влагалище укорочено до 2 см. МРТ: аплазия матки, гормоны – ЛГ (3,70 ММЕД/МЛ), ФСГ (3,45 ММЕД/МЛ), эстрадиол (376 ПМОЛ/Л) в пределах возрастной нормы. Кариотип 46 XX. Диагноз: синдром Мюллера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера, I тип.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые 3 клинические случаи связаны с наличием у девочки агенезии почки. Развитие почки включает возникновение зачатка мочеточника, морфогенез проксимальных и дистальных канальцев и гломерулогенез, что регулируется большим количеством генов и сигнальных путей. В начале происходит развитие двустороннего пронефроса, который перемещается латерально в теле эмбриона, при этом из нефротической закладки образуется зачаток мочеточника, проникающий в метанефротическую мезенхиму (ММ). Аномалии зачатка мочеточника, созревания и дифференцировки всех слоев дистального отдела мочеточника связаны с развитием врожденных аномалий мочеполовой системы. I. Ichikawa и соавт. предложили теорию «зачатка» – зачаток мочеточника должен выходить в определенном месте из пронефроса и войти в центр ММ для нормального развития почки. Если зачаток возникает ростральнее или каудальнее, происходит его неправильная пенетрация в ММ, что ведет к гипоплазии или дис-

плазии почки. Отсутствие или несколько зачатков мочеточника соответственно могут привести к агенезии (одно- или двусторонней) или удвоению почки. Ростральное или каудальное смещение зачатка мочеточника ведет к эктопии его впадения в мочевой пузырь и стать причиной обструкции на уровне пузырно-мочеточникового сегмента или пузырно-мочеточникового рефлюкса. «Теория о зачатке мочеточника» подтвердилась в исследованиях на мышах с нарушениями в генах *Bmp4*, *Grem1*, *Gdnf*, *Ret*, *Foxc1/c2*, *Robo2*, *Slit2*, *Spry1* и *Itga8*, участвующих в определении места возникновения зачатка мочеточника и его развитии, приводящих к возникновению врожденных аномалий мочеполовой системы. Исходно обнаружено, что у человека мутации в гене *RET* приводят также к формированию пороков мочеполовой системы у плодов в виде двусторонней гипоплазии/агенезии почки [2].

В 1-м клиническом случае представлен синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера II типа. С. Mayer в 1829 г. впервые дал описание врожденного отсутствия влагалища в сочетании с множественными врожденными аномалиями у мертворожденных плодов [6]. В 1838 г. K. Rokitansky определено, что аплазия влагалища нередко сочетается с отсутствием матки при нормальной анатомии и функции яичников. Н. Küster в 1910 г. отметил сочетание порока с аномалиями почек [7, 8]. G. Hauser в 1961 г. подтвердил связь между аплазией матки и влагалища и аномалиями развития почек [9]. В зарубежных гайдлайнах могут встречаться различные термины, включая CAUV-синдром (Congenital Absence of the Uterus and Vagina), МА-синдром (Mullerian Aplasia), GRES-синдром (Genital Renal Ear Syndrome) [10]. Тип I включает только аплазию матки и влагалища с нормальным развитием яичников и других систем, а тип II, или MURCS-ассоциация (Mullerian duct aplasia, Renal dysplasia and Cervical Somite anomalies), включает аплазию матки и влагалища и сопутствующие дефекты, в том числе пороки развития почек [11]. CMPKX II типа наблюдается сравнительно чаще – на данную форму приходится примерно 56% случаев [12]. Для этой формы характерна дополнительная асимметричная гипоплазия одной или двух почек с дисплазией или без дисплазии одной или обеих маточных труб. Часто наблюдаются другие сочетанные аномалии, в частности почечные дефекты (у 40–60% пациентов), включая одностороннюю агенезию (23–28%), или эктопию одной или обеих почек (17%), или подковообразную почку [13,

14, 15]. Существуют два кластера генов, индуцирующих развитие репродуктивных систем, из них – 9 потенциально причинных генов (HOXA5, HOXA9, WISP2, CDH5, PEG10, MFAP5, LRRC32, RALGPS2 и *ralgps2*) идентифицированы, 6 из этих генов (CDH5, MFAP5, WISP2, HOXA5, PEG10, HOXA9) участвуют в развитии женских половых органов. Последующие сетевые анализы выявили WISP2, HOXA5, HOXA9, GATA4 и WT1 в качестве причины развития синдрома Мюллера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера. WT1 и GATA4 регулируют определение и дифференцировку пола с помощью антимюллерова гормона (АМГ) [16]. В первом клиническом случае при обследовании у генетика выявлена гомозиготная мутация в гене MTRR, приводящая к обмену метионина, а также гетерозиготные мутации в генах F113, FGB, ITGA2, ITGB3.

Во 2-м клиническом случае показано, что современное трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза аналогично МРТ позволяет выявить редкий комплекс аномалий мюллерова канала, известный как синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха или синдром ОНВИРА (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly). Характеризуется обструкцией одного из удвоенных влагалищ в сочетании с ипсилатеральной аномалией почки [17].

Нарушение полового развития, наряду с врожденными пороками мочеполовой систем, в частности агенезии почки, является одним из проявлений трисомии 22-й пары хромосом, что имеет место у пациентки из 3-го клинического случая. Частичная трисомия хромосомы 22 впервые описана в 1978 г. Немозаичная трисомия 22 является распространенной причиной выкидыша в I триместре беременности и имеет частоту живорождений 1 на 30 000–50 000. Обнаружение во II триместре встречается редко, что связано с выраженной задержкой внутриутробного развития, множественными структурными аномалиями, также часто имеет место маловодие, значительно затрудняющее диагностику. В связи с тем, что трисомию 22-й пары крайне редко встречается у жизнеспособного плода, в литературе представлены весьма скудные данные, описывающие данную патологию, а также имеется весьма ограниченное количество описанных клинических случаев [18, 19]. В современной литературе имеются множество описаний агенезии почек при самых разнообразных хромосомных аномалиях. Мы рассмотрели клинический случай агенезии левой почки при трисомии 22-й пары хромосом.

Четвертый приведенный нами клинический случай связан с тем, что патология почек, включая нефроптоз, дисметаболическую нефропатию, может сочетаться с нарушением полового развития, влияя на аспекты коморбидности.

В пятом клиническом случае описан I тип СМРКХ, однако, у пациентки отмечалась рекуррентная ИМП, которая негативно отражается на репродуктивном здоровье [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные пороки развития мочевого тракта и женских половых органов – редкая патология, требующая особого внимания. В связи с недостаточными данными, касающимися механизма развития урогенитальных пороков, данная проблема требует дальнейшего детального изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Никитина НА, Старец ЕА, Калашникова ЕА и др. Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, физическое развитие, диагностика, лечение, профилактика. *Здоровье ребенка* 2013;6 (49):107–111
2. Nikitina NA, Starets EA, Kalashnikova EA et al. Congenital abnormalities of kidneys quantity: frequency, etiopathogenesis, prenatal diagnosis, clinical picture, physical development, diagnosis, treatment and prevention. *Child's health* 2013; 6(49):107–111 (In Russ.)
3. Гарманова ТН. Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2016; 2:118–130
4. Garmanova TN. Genetic causes of congenital diseases of the upper urinary tract. Literature review. *Experimental and clinical urology* 2016; 2:118–112 (In Russ.)
5. Чеботарева ЮЮ, Яценко ТА. *Гинекология детского и подросткового возраста*: В.П. Юровская, ред. Ростов н/Д, 2004:208–237
6. Chebotareva YuYu, Yatsenko TA. *Gynecology of children and adolescents*: Yurovskaya VP, ed. Rostov-on-Don, 2004:208–237 (In Russ.)
7. Gervasini C, Grati FR, Lalatta F et al. SHOX duplications found in some cases with type I Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Geneticsin Medicine* 2010;12(10):634–640. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ed6185>
8. Адамян ЛВ, Панов ВО, Макиян ЗО и др. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике аномалий матки и влагалища: алгоритм исследования и МРТ-семиотика. *Медицинская визуализация* 2009;6:100–113
9. Adamyan LV, Panov VO, Makyan ZO et al. Magnetic Resonance Imaging in the Differential Diagnosis Anomalies of the Uterus and Vagina: Algorithm Research and MRI Semiotics. *Medical Visualization* 2009;6:100–113 (In Russ.)
10. Mayer CAJ. Uher Verdoppelungen des Uterus und ihre Arten, Nebst Bemerkungen über Hasenscharte and Wolfsrachen. *Chir Auger* 1829;13:525–564
11. Rokitansky K. Über die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. *Med JB Obst Staat* 1838;26:39–77
12. Kuster H. Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. *Z Geg Gyn* 1910;67:692–718
13. Hauser GA, Schreiner WE. Das Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1961;91:381–384

10. Morcel K, Camborieu L. Programme de Recherches sur les Aplasies Mulleriennes et Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2:13. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-13>

11. Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Medizinische Genetik*. 2018;30(1):3–11. <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0173-7>

12. Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Adonizio JC. The MURCS association: mullerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *The Journal of Pediatrics* 1979;95(3):399–402. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(79\)80514-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80514-4)

13. Basile C, De Michele V. Renal abnormalities in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Journal of Nephrology* 2001;14(4):316–318

14. Pittock ST, Babovic-Vuksanovic D, Lteif A. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser anomaly and its associated malformations. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 2005;135(3):314–316. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30721>

15. Круляк ДА, Буралкина НА, Ипатова МВ и др. Аплазия влагалища и матки (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы). *Гинекология* 2018;2:64–66

Kruglyak DA, Buralkina NA, Ipatova MV et al. Aplasia of the vagina and uterus (Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome): etiology, pathogenetic aspects and theory of the formation of defect (literature review). *Gynecology* 2018; 20 (2): 64–66. (In Russ.)

16. Rall K, Barresi G, Walter M, Poths S, Haebig K, Schaeferhoff K, Schoenfish B, Riess O, Wallwiener D, Bonin M, Brucker S. A combination of transcriptome and methylation analyses reveals embryologically – relevant candidate genes in MRKH patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6:32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-32>

17. Zhu L, Chen N, Tong G-L et al. New classification of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. *Chinese medical journal* 2015; 128(2):222–225

18. Mokate T, Leask K, Mehta S, Sharif S et al. Nonmosaic trisomy 22: a report of 2 cases. *Prenatal Diag* 2006; 26(10):962–965. doi: 10.1002/pd.1537

19. Van Buggenhout GJ, Verbruggen J, Fryns JP. Renal agenesis and trisomy 22: case report and review *Ann Genet*. 1995;38(1):44–48. PMID: 7625758

20. Колодяжная ЕГ, Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы) *Медицинский вестник Юга России* 2014;3:43–46

Kolodjaschnaja EG, Chebotareva YuYu, Letifov GM. To the question of the etiopathogenesis of the development of the reproductive violations against the background of chronical pyelonephritis in adolescent girls (literature review). *Medical Herald of the South of Russia* 2014;(3):43–46. (In Russ.)

21. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2014;18(5):59–62

Letifov GM, Chebotareva YuYu, Kolodjaschnaja EG. Special aspects of reproductive system and hormonal status development in adolescents girls with chronic pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(5):59–62. (In Russ.)

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

Сведения об авторах:

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 89281006055; E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Проф. Летилов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой. Тел.: 89094381113; E-mail: gmlatifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

Родина Марина Александровна, врач-акушер-гинеколог
344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, д. 70/3. Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинико-диагностический центр «Здоровье» города Ростова-на-Дону». Тел.: 8(904) 443 54 55; e-mail: rodina_marisha@mail.ru; ORCID 0000-0002-4135-7247

About the authors:

PhD Yulia Yu. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci
344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of health-care of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor. Phone: 89281006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox. ORCID:0000-0001-9609-0917

Letifov Gadzhi Mutalibovich, Doctor of Medical Sciences, Professor
344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan Lane, Rostov State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pediatrics and Neonatology, Head of Department. Tel.: 89094381113; e-mail: gmlatifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

Rodina Marina Alexandrovna, obstetrician-gynecologist
Municipal Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie" Rostov-on-Don. 344011, Rostov-on-Don, Dolmanovsky St. 70/3; 8(904) 443 54 55; e-mail: rodina_marisha@mail.ru; ORCID 0000-0002-4135-7247

Поступила в редакцию: 20.05.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 20.05.2021

Accepted for publication: 03.11.2021

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 25 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2021 Г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Добронравов В.А., Ватазин А.В., Смирнов А.В., Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Зулькарнаев А.Б., Антонова Е.В., Бутримова С.Ш., Буш М.В., Жукова Л.Г., Политов Д.В., Степанов В.Н., Ткаченко Е.В., Шумилина А.А. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция Ассоциации нефрологов). №1, с. 9.

2. Камьяр Калантар-Заде, Филип Кам-Тао Ли, Эламоу Тантисаттамо, Латха Кумарасвами, Вассилиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Ифеома Уласи, Шарон Андреоли, Алессандро Балдуччи, Софи Дюпюи, Тэсс Харрис, Анна Градски, Ричард Найт, Саджай Кумар, Мэгги Нг, Элис Пойдевин, Гамаль Саади, Элисон Тонг. Расширение прав и возможностей пациентов и лиц, осуществляющих уход, – это путь к нормальной жизни с болезнью почек: здоровые почки всем и везде. №2, с. 9.

3. Савенкова Н.Д., Григорьева О.П. Педиатрические проблемы стратификации тяжести стадий, сердечно-сосудистых осложнений и почечного прогноза хронической болезни почек по классификациям NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012). №3, с. 9.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

4. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии. №2, с. 35.

5. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Эпигенетические механизмы нефропротекции при диабетической нефропатии: в фокусе сиртуин 1. №6, с. 9.

6. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Шверова О.И., Титиевская А.И. Подходы к лечению диабетической нефропатии (обзор литературы). №1, с. 18.

7. Байко С.В. Эпидемиология и патофизиология гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с шига-токсином (обзор литературы). №3, с. 36.

8. Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. №1, с. 47.

9. Гунькова Е.В., Вялкова А.А., Зорин И.В. Гемолитико-уремический синдром у детей, ассо-

циированный с диареей (обзор литературы). №3, с. 43.

10. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Нефропротективное действие новых сахароснижающих препаратов: глифлозины. №4, с. 11.

11. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Артериальная гипертензия у детей с нефротическим синдромом. №3, с. 20.

12. 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. №4, с. 33.

13. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов для нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. №2, с. 27.

14. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Клинический фенотип, диагностика, стратегия терапии гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL* у педиатрических и взрослых пациентов. №6, с. 16.

15. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Орфанное заболевание – FRASER синдром (ORPHA:2052) у детей: характеристика фенотипа и генотипа. №3, с. 28.

16. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Любимова О.В., Леви Н.Л., Амирян М.О., Карпова Т.В. Орфанный наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, нефрокальцинозом вследствие мутации гена *SLC34A3* (обзор литературы и клиническое наблюдение). №3, с. 52.

17. Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А., Ситовская Д.А. Патогенез внелегочного поражения органов при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 (аналитический обзор). №2, с. 18.

18. Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Захаров М.В., Щербаков Е.В., Бельских А.Н. Липопротеин(а) и заболевания почек. №1, с. 31.

19. 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). №4, с. 23.

20. Скобелева К.В., Тыртова Л.В. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы). №2, с. 43.

21. Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Роль свободных легких цепей иммуноглобулинов в развитии и прогрессировании заболеваний почек. №6, с. 27.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

22. Агранович Н.В., Ткаченко Л.И., Кнышова С.А., Титоренко М.В., Лихачева А.П. Особенности течения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у пациентов с острым поражением почек и терминальной почечной недостаточностью. №6, с. 71.

23. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Почечное маловодие в пренатальном периоде и функция почек у новорожденных и грудных детей с наследственными кистозными болезнями почек. №3, с. 68.

24. Баринев Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Молекулярные механизмы развития осложнений нефролитиаза, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа. №4, с. 57.

25. Волкова А.Р., Абрамова И.М., Алламова Г.Г., Храброва М.С., Дыгун О.Д. «Порочный круг» тиреоидного метаболизма при хронической болезни почек. №1, с. 76.

26. Гасанов М.З., Панченко М.Г., Батюшин М.М., Гареев Р.Р., Перфильева А.А. Особенности когнитивных нарушений у больных с саркопенией на фоне хронической болезни почек 3а–5д стадий: биологическое значение эндотелиальной синтазы оксида азота. №5, с. 85.

27. Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В., Носович Д.В., Чертищева А.А., Епифанов С.Ю., Ахметшин И.М. Сезонные изменения клубочковой фильтрации у мужчин моложе 60 лет в остром и подостром периодах инфаркта миокарда. №1, с. 70.

28. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Боциева В.Х., Малахова Н.Г., Икоева З.Р., Голыева В.Г., Гиреева Е.Ю., Гурина А.Е., Цаллагова Л.В. Роль регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина в развитии кардиоваскулярных осложнений на поздних стадиях хронической болезни почек. №6, с. 63.

29. Добронравов В.А., Карунная А.В. Прогностическое значение условий оптимального начала диализа (мета-анализ обсервационных исследований). №4, с. 42.

30. Добронравов В.А., Карунная А.В. Этиология и клиничко-морфологическая презентация С3-гломерулопатии (одноцентровое исследование 60 случаев). №6, с. 93.

31. Козыро И.А., Сукало А.В. IgA-нефропатия: анализ темпов прогрессирования в детском возрасте. №3, с. 61.

32. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. Эффективность эмпагlifлозина в комбинированной нефропротективной тера-

пии у больных с сахарным диабетом 2 типа. №6, с. 56.

33. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Хрипун А.В. Предикторная значимость β_2 -микроглобулинурии в определении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. №6, с. 49.

34. Лихачева А.П., Агранович Н.В., Классова А.Т., Анопченко А.С., Соловьёва Е.Л. Уровень витамина D у больных сахарным диабетом в сочетании с хронической болезнью почек. №6, с. 81.

35. Мамбетова А.М., Бижева Д.В., Мокаева М.К., Нагацуева А.Л. Возможности оценки риска формирования кардиоренального синдрома у больных хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы. №2, с. 60.

36. Мамбетова А.М., Бижева Д.В., Тхабисимова И.К. Оценка уровня натрийуретических пептидов в диагностике и характеристике хронической болезни почек и кардиоренального синдрома у детей. №6, с. 87.

37. 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. №4, с. 64.

38. Мирная С.С., Маганева И.С., Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г. Экскреторная функция почек при первичном гиперпаратиреозе: кардиоренальный синдром. №1, с. 59.

39. Мухтарова А.В., Батюшин М.М., Синельник Е.С., Антипова Н.В. Роль MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. №5, с. 94.

40. Проскура М.В., Петросян Э.К., Повилайтис П.Э., Кушнир Б.Л. Факторы риска прогрессирования IgA-нефропатии у детей. №4, с. 48.

41. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Влияние висцерального ожирения и адипокинового статуса на функциональное состояние почек у больных артериальной гипертензией, ожирением и хронической сердечной недостаточностью. №6, с. 39.

42. Филинук П.Ю., Румянцев А.Ш. Диагностика ожирения у больных на гемодиализе: биоимпедансометрия и калиперометрия. №2, с. 66.

43. Чеботарева Ю.Ю., Летилов Г.М., Костоева З.А., Логинова Э.И., Тангиева М.Ю. Особенности вагинальной микробиоты при рекуррентных инфекциях мочевого тракта в детском возрасте. №6, с. 76.

44. Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В. Поликлональные свободные легкие цепи при иммуноглобулин А-нефропатии: связь с клиническими и морфологическими параметрами и прогнозом. №2, с. 52.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

45. 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 макаков. №4, с. 82.

46. Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Береснева О.Н. Влияние уровня магния в питьевой воде на состояние сердечно-сосудистой системы спонтанно-гипертензивных крыс. №4, с. 71.

V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные вопросы педиатрии

47. Костоева З.А., Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Имиева Т.Б., Богатырева Л.Н. Особенности коморбидной симптоматики при вульвовагините у девочек с инфекциями мочевых путей. №1, с. 90.

48. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В. Значение экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. №1, с. 83.

VI. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

49. Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Поладова Л.В., Ахмедгараева Н.В., Тахтаудинов Ш.К. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс как проявление САКУТ-синдрома у детей: проблема поздней диагностики. №3, с. 84.

50. Морозов С.Л., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Эффективность таргетной терапии поражения почек при туберозном склерозе у ребенка (клинический случай). №4, с. 90.

51. Петросян Э.К., Гаврилова В.А., Кушнир Б.Л., Повилайтис П.Э. АНЦА-ассоциированный васкулит и IGG4-ассоциированная болезнь – одно или два заболевания? №2, с. 73.

52. Сираева Т.А., Шарафиев Г.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Штрангар Е.А., Чирикина Д.О., Аксёнов А.В. Случай гормоночувствительного нефротического синдрома у ребенка с орфанным заболеванием – лейцинозом. №3, с. 91.

53. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Родина М.А. Сочетанные урогенитальные аномалии развития и становление репродуктивного здоровья у девочек. №6, с. 99.

VII. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

54. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. №3, с. 75.

55. Брэд Х. Ровин, Доун Дж. Кастер, Дэниел К. Каттран, Кейша Л. Гибсон, Джонатан Дж. Хоган, Маркус Дж. Мюллер, Дарио Рокателло, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Юрген Флэге. Принципы ведения гломерулярных болезней (часть 2): итоги согласительной конференции Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) по спорным вопросам. №1, с. 96.

56. Неворотин А.И., Авсиевич И.В., Суханов И.М. Научная статья в англоязычном медицинском журнале. Часть 5. №2, с. 79.

57. 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? №4, с. 95.

VIII. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

58. Смирнов А.В., Ватазин А.В., Добронравов В.А., Бобкова И.Н., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Голубев Р.В., Горелова Е.А., Гуревич К.Я., Ермоленко В.М., Ильин А.П., Карунная А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Михайлова Н.А., Строков А.Г., Чернышева Н.Н., Шило В.Ю., Шутов Е.В. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). №5, с. 10.

IX. ЮБИЛЕИ

59. Академик Национальной Академии Наук Республики Беларусь Александр Васильевич Сукало (к 70-летию со дня рождения). №3, с. 96.

60. Профессор Константин Яковлевич Гуревич (к 70-летию со дня рождения). №5, с. 101.

X. НЕКРОЛОГ

61. Профессор Валерия Витальевна Барабанова. №5, с. 103.

62. Профессор Иван Глебович Каюков. №1, с. 120.

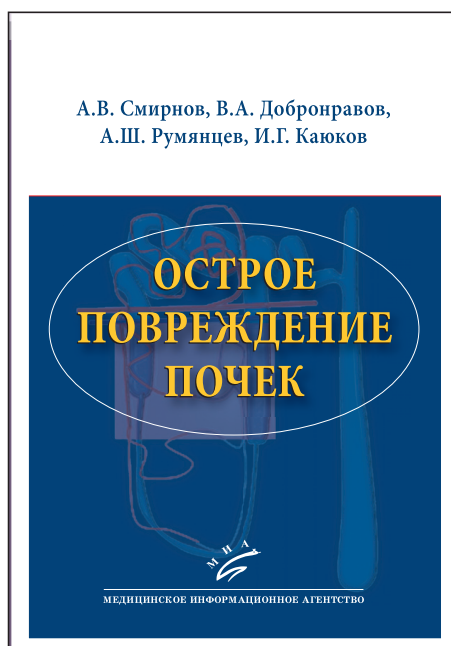
XI. УКАЗАТЕЛИ

63. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 24 журнала «Нефрология» в 2021 г. №6, с. 106.

64. Именной указатель. №6, с. 109.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на порядковый указатель)

- Абрамова И.М. 25
 Авсиевич И.В. 56
 Агранович Н.В. 22, 34
 Айтбаев К.А. 4, 5
 Акаев Р.О. 32
 Аксёнов А.В. 52
 Аксенова М.Е. 54
 Алессандро Балдуччи 2
 Алламова Г.Г. 25
 Амирян М.О. 16
 Андреева Э.Ф. 23
 Анна Градски 2
 Анопоченко А.С. 34
 Антипова Н.В. 39
 Антонова Е.В. 1
 Ахмедгараева Н.В. 49
 Ахметшин И.М. 27
- Багрий А.Э. 6
 Байко С.В. 7
 Барабанова В.В. (о ней) 61
 Баринов Э.Ф. 24
 Батюшин М.М. 1, 26, 33, 39
 Бельских А.Н. 18
 Белянин В.В. 12, 13
 Береснева О.Н. 45, 46
 Бижева Д.В. 35, 36
 Бобкова И.Н. 1, 58
 Богатырева Л.Н. 47
 Боцьева В.Х. 28
 Брэд Х. Ровин 55
 Бутримов С.Ш. 1
 Бучнева Н.В. 12
 Буш М.В. 1
- Василиос Лиакопулос 2
 Васильева Т.С. 37
 Ватазин А.В. 1, 58
 Ветчинникова О.Н. 58
 Волгина Г.В. 58
 Волкова А.Р. 25
 Вольфганг К. Винкелмайер 55
 Воронкова А.С. 48
 Вялкова А.А. 9
- Гаврилова В.А. 51
 Галкина О.В. 37
 Гамаль Саади 2
 Гареев Р.Р. 26
 Гасанов М.З. 8, 26
 Гатиятуллин Р.Ф. 52
 Гиреева Е.Ю. 28
 Голоева В.Г. 28
 Голубев Р.В. 58
 Гордиенко А.В. 27
 Горелова Е.А. 58
 Григорьева О.П. 3
 Григорян Х.В. 24
 Гунькова Е.В. 9
 Гуревич К.Я. 58, 60 (о нём)
- Гурина А.Е. 28
- Дарио Рокателло 55
 Деревянченко М.В. 41
 Джонатан Дж. Хоган 55
 Дзгоева Ф.У. 28
 Длин В.В. 48, 50
 Добрева Е.А. 38
 Добронравов В.А. 1, 29, 30, 58
 Доун Дж. Кастер 55
 Дыгун О.Д. 25
 Дэвид К. Вилер 55
 Дэниел К. Каттран 55
- Епифанов С.Ю. 27
 Ермоленко В.М. 58
- Жежа В.В. 13
 Жукова Л.Г. 1
- Зарайский М.И. 45
 Захаров М.В. 18
 Зверев Я.Ф. 10
 Земченков Г.А. 57
 Зорин И.В. 9
 Зулькарнаев А.Б. 1
- Иванова Г.Т. 46
 Икеева З.Р. 28
 Ильин А.П. 58
 Имиева Т.Б. 47
 Исканова Г.Х. 11
 Исраилова Н.А. 11
 Ифеома Уласи 2
- Камьяр Калантар-Заде 2
 Кан Е.А. 19
 Каримджанов И.А. 11
 Карпова Т.В. 16
 Карунная А.В. 29, 30, 58
 Каюков И.Г. 58, 62 (о нём)
 Кейша Л. Гибсон 55
 Классова А.Т. 24
 Кнышова С.А. 32
 Коваленко А.Н. 19
 Козыро И.А. 31
 Коростелева Н.Ю. 57
 Костоева З.А. 43, 47
 Крутиков Е.С. 32
 Кузьмин О.Б. 12, 13
 Кухтина А.А. 17
 Курчер А.Г. 45, 58
 Кушнир Б.Л. 40, 51
- Ландарь Л.Н. 12
 Латха Кумарасвами 2
 Леви Н.Л. 16
 Левиашвили Ж.Г. 14, 15, 16
 Левицкая Е.С. 33
 Летифов Г.М. 43, 53, 47
- Литвинов А.С. 17
 Лихачева А.П. 22, 34
 Логинова Э.И. 43
 Лукичев Б.Г. 27
 Любимова О.В. 16
- Маганева И.С. 38
 Майкл Чеунг 55
 Макарова Т.П. 49
 Малахова Н.Г. 28
 Малинин Ю.Ю. 24
 Мамбетова А.М. 35, 36
 Маркус Дж. Мюллер 55
 Мельникова Ю.С. 49
 Минеев В.Н. 37
 Мирная С.С. 38
 Михайлова Н.А. 58
 Мокаева М.К. 35
 Мокрышева Н.Г. 38
 Морозов С.Л. 48, 50
 Муркамилов И.Т. 4, 5
 Муркамилова Ж.А. 4, 5
 Мухтарова А.В. 39
 Мэгги Нг 2
- Нагацуева А.Л. 35
 Нагибович О.А. 19
 Неворотин А.И. 56
 Носович Д.В. 27
- Панина И.Ю. 57
 Панченко М.Г. 26
 Парастаева М.М. 45, 46
 Перфильева А.А. 26
 Петросян Э.К. 40, 51
 Пирузиева О.Р. 50
 Повилайтите П.Э. 40, 51
 Поладова Л.В. 49
 Политов Д.В. 1
 Проскура М.В. 40
 Пятченков М.О. 18
- Ремизов О.В. 28
 Ричард Найт 2
 Родина М.А. 53
 Рудаков Ю.В. 19
 Румянцев А.Ш. 18, 21, 42, 57
 Рыкунова А.Я. 10
 Рындина Ю.А. 41
- Савенкова Н.Д. 3, 14, 15, 16, 23
 Савин А.В. 17
 Саджай Кумар 2
 Салухов В.В. 19
 Самойлова Н.В. 49
 Сердюк С.В. 12
 Синельник Е.С. 39
 Сираева Т.А. 52
 Ситовская Д.А. 17
 Сиу-Фай Луи 2
- Скобелева К.В. 20
 Смирнов А.В. 1, 21, 37, 44, 58
 Соловьёва Е.Л. 34
 Сотников А.В. 27
 Софи Дюпюи 2
 Стаценко М.Е. 41
 Степанов В.Н. 1
 Строков А.Г. 58
 Сукало А.В. 31, 59 (о нём)
 Суханов И.М. 56
- Тангиева М.Ю. 43
 Тахавудинов Ш.К. 49
 Титиевская А.И. 6
 Титоренко М.В. 22
 Ткаченко Е.В. 1
 Ткаченко Л.И. 22
 Трофимов В.И. 37
 Тхабисимова И.К. 36
 Тыртова Л.В. 20
 Тэсс Харрис 2
- Фабрицкая С.В. 41
 Филинчук П.Ю. 42
 Филип Кам-Тао Ли 2
 Фомин В.В. 4, 5
- Хасун М. 45, 57
 Хоменко М.В. 6
 Храброва М.С. 21, 25, 44
 Хрипун А.В. 33
- Цаллагова Л.В. 28
 Цветков В.А. 32
 Чеботарева Ю.Ю. 43, 47, 53
 Чернышева Н.Н. 58
 Чертищева А.А. 27
 Чирикина Д.О. 52
 Чистякова С.И. 32
 Чурко А.А. 21, 44
- Шарафиев Г.Р. 52
 Шарон Андреоли 2
 Шверова О.И. 6
 Шелухин В.А. 19
 Шило В.Ю. 58
 Штрангар Е.А. 52
 Шумилина А.А. 1
 Шуракова В.А. 57
 Шутов Е.В. 58
- Щербаков Е.В. 18
- Эламоу Тантисаттамо 2
 Элис Пойдевин 2
 Элисон Тонг 2
- Юрген Флётге 55
 Юсупов Ф.А. 4, 5



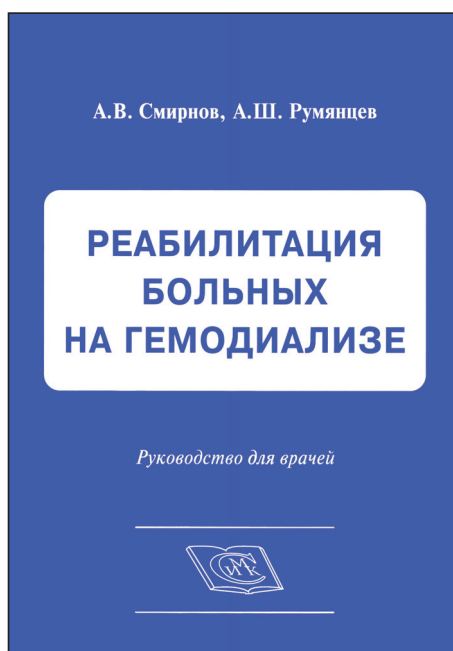
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например «Результаты и обсуждение»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публи-

кации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных

медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого

упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например: «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Выражение признательности. После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны

быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.» / «et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. На-

звания отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20 (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описа-

нии книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17

Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5–17 (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997; 8–89 (In Russ.)

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на

работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

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