

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

МИКРОБИОТА ПРИ ХБП
Microbiota in CKD

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ COVID-19
Kidney damage in COVID-19

КАЛИМЕЙТ ПРИ ГИПЕРКАЛИЕМИИ
Kalimate for hyperkalemia

ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ ON-LINE
Hemodiafiltration on-line

УРОМОДУЛИН
Uromodulin

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Experimental studies

ЮБИЛЕИ
Anniversaries

КРУГЛЫЙ СТОЛ ОСНОВЫ ПИТАНИЯ ПРИ ХБП
Round table fundamentals of nutrition in CKD

1

2022 ТОМ 26
VOL. 26

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>

NATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY
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»

Volume 26 • № 1 • 2022

ST.PETERSBURG • 2022

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 (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии); А.В. Смирнов (Санкт-Петербург) – доктор медицинских наук профессор; М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, академик НАН Беларуси; А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 4 раза 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 26.01.2022. Подписан в печать 21.02.2022.
Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 14,25. Тираж 500 экз.
Цена свободная.

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

Оригинал-макет и печать: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург»
194356, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 38, 486.
E-mail: levshasp@yandex.ru
www.levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2022

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 4 раза 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

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

9

THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек.

Обзор литературы. Часть I

Пятченков Михаил Олегович, Марков Александр Георгиевич, Румянцев Александр Шаликович

10

Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I
Mikhail O. Pyatchenkov, Alexander G. Markov, Aleksandr Sh. Rumyantsev

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19

Наточин Юрий Викторович, Чернышев Олег Борисович

27

Electrolyte concentration in blood serum as prognostic of severe course COVID-19
Yuri V. Natochin, Oleg B. Chernyshev

Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек

Иванов Дмитрий Дмитриевич, Гоженко Анатолий Иванович, Иванова Мария Дмитриевна, Завальная Ирина Николаевна

34

Effect of COVID-19 on kidney function in people with grade 1-2 hypertension and CKD
Dmitry D. Ivanov, Anatoly I. Gozhenko, Maria D. Ivanova, Irina N. Zavalnaya

Прогнозирование риска переломов у пациентов с трансплантатом почки

Мазуренко Сергей Олегович, Семенова Елена Валерьевна, Мазуренко Оксана Генриховна, Накатис Яков Александрович, Гринев Константин Михайлович, Гурков Александр Сергеевич, Гомон Юлия Михайловна

44

Predicting the risk of fractures in kidney transplant recipients
Sergey Olegovich Mazurenko, Elena Valerievna Semenova, Oksana Genrihovna Mazurenko, Yakov Aleksandrovich Nakatis, Konstantin Michalovich Grinev, Alexander Sergeevich Gurkov, Uliia Michailovna Gomon

Опыт применения различных дозировок препарата «Калимейт» с целью коррекции гиперкалиемии при хронической болезни почек

Артёмов Дмитрий Владимирович

50

Experience of using different dosages of the drug Kalimate in order to correct hyperkalemia in chronic kidney disease
Dmitry V. Artemov

Эффективность гемодиализа on-line при хронической болезни почек: факторы риска и совершенствование оценки показателей выведения жидкости

Заря Яна Владимировна, Гуревич Константин Яковлевич, Плавинский Святослав Леонидович

57

The effectiveness of on-line hemodiafiltration in patients with chronic kidney disease: risk factors and improving the assessment of fluid excretion values
Yana V. Zarya, Konstantin Y. Gurevich, Svyatoslav L. Plavinskii

Уромодулин мочи и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: есть ли взаимосвязь?

Хасун Мохамед Х., Румянцев Александр Шаликович, Галкина Ольга Владимировна, Коростелева Наталья Юрьевна

69

Urine uromodulin and angiotensin converting enzyme inhibitors: is there a relationship?
Mohamad H. Khasun, Aleksandr Sh. Rumyantsev, Olga V. Galkina, Natalia Yu. Korosteleva

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования		ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations
Изменения экспрессии микроРНК в моче и эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов крыс линии WISTAR, получавших высокосолевого рацион <i>Зарайский Михаил Игоревич, Лобов Геннадий Иванович, Иванова Галина Тажимовна, Парастаева Марина Магрезовна, Кучер Анатолий Григорьевич, Береснева Ольга Николаевна</i>	75	Changes in microRNA expression in the urine and endothelium-dependent regulation of vessel tone in WISTAR rats received a high-salt diet <i>Mikhail I. Zaiski, Gennady I. Lobov, Galina T. Ivanova, Marina M. Parastaeva, Anatoly G. Kucher, Olga N. Beresneva</i>
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES
Клинический случай фибронектиновой гломерулопатии <i>Щербakov Евгений Вячеславович, Воробьева Ольга Алексеевна, Пятченков Михаил Олегович, Бельских Андрей Николаевич, Мануилов Андрей Сергеевич</i>	88	Clinical case of fibronectin glomerulopathy <i>Evgeniy V. Scherbakov, Olga A. Vorobyeva, Mikhail O. Pyatchenkov, Andrei N. Belskykh, Andrei S. Manuilov</i>
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
Владимир Александрович Шелухин (к 75-летию со дня рождения)	96	Vladimir Aleksandrovich Shelukhin (To the 75-th anniversary)
ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ		DISCUSSION AND INFORMATION
Круглый стол Ассоциации нефрологов в Санкт-Петербурге «Основы питания и коррекции метаболических нарушений при хронической болезни почек»	99	Round table of the National Society of Nephrology in St.Petersburg «Fundamentals of nutrition and correction of metabolic disorders in chronic kidney disease»
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	109	GUIDELINES FOR AUTHORS

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

Глубокоуважаемые читатели и коллеги!

Редакция журнала «Нефрология» имеет честь поздравить Вас с наступающим Новым годом!

2021 год был непростым, однако, именно в этом году наш журнал был включен в международную базу данных Scopus. Выражаем уверенность в том, что мы с вами – коллектив единомышленников, который позволит достойно представлять российскую нефрологию в международном научном пространстве. Примите слова искренней благодарности за эффективное сотрудничество в уходящем году, оно позволило преодолеть многие трудности, сохранить стабильность.

Пусть наступающий 2022 год принесет с собой новые возможности для реализации всех намеченных Вами планов, станет годом новых интересных проектов и перспектив, открывающихся возможностей и финансовых успехов! Пусть Вас всегда согревает тепло семейного очага! Здоровья, благополучия и оптимизма Вам и Вашим близким!

Хочу напомнить, что с 2022 года журнал «Нефрология» будет выходить не шестью, а четырьмя выпусками. В связи с этим меняется график выпуска журнала. Также прошу обратить внимание на появление нового ГОСТа Р 7.0.7–2021, который устанавливает общие требования к составу и расположению элементов издательского оформления статей в печатных и электронных научных, научно-

популярных, производственно-практических, общественно-политических журналах, периодических и продолжающихся сборниках. В стандарте учтены основные требования к оформлению статей для включения их в отечественные и международные полнотекстовые, библиографические, реферативные, наукометрические базы данных.

Для удобства авторов измененные в соответствии с ГОСТом шаблоны оформления статей выложены на сайте журнала по адресу: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>. Прошу вас обратить особое внимание на оформление при статейного списка источников, в котором русскоязычные источники необходимо не транслитерировать, а переводить на английский язык.

Рад сообщить о том, что Ассоциация нефрологов сменила название (это нашло отражение на обложке журнала). С января 2022 г. зарегистрировано новое название: Национальная Ассоциация нефрологов. Уверен, что такое событие ознаменует новый этап развития нефрологии в нашей стране и будет способствовать более тесному сотрудничеству всех специалистов, занимающихся проблемами патологии почек.

Главный редактор журнала «Нефрология»
А.Ш. Румянцев

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© М.О. Пятченков, А.Г. Марков, А.Ш. Румянцев, 2022
УДК 616.61-036.12-06 : 616.34.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ЧАСТЬ I

*Михаил Олегович Пятченков¹✉, Александр Георгиевич Марков²,
Александр Шаликович Румянцев^{2,3}*

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ pyatchenkovMD@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

² a.markov@spbu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2867-044X>

³ rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

РЕФЕРАТ

Кишечная микробиота представляет собой неотъемлемую часть человеческого организма, которая играет важнейшую роль в поддержании его гомеостаза. Мирное сосуществование с триллионами микроорганизмов во многом зависит от нормального функционирования клеточных и внеклеточных компонентов слизистой оболочки кишечника, часто называемых «кишечным барьером». Он не только защищает организм от патогенных инфекций, но и одновременно удовлетворяет его потребности в переваривании и усвоении питательных веществ. Неудивительно, что изменения в структуре и функциях кишечного барьера вовлечены в патогенез множества заболеваний, в том числе различных нефропатий. Патогенетическая взаимосвязь между кишечником и почками является двунаправленной. С одной стороны, уремия влияет на состав микробиоты и целостность кишечного эпителия. Качественные и количественные изменения состав кишечной микробиоты оказывают значимое влияние на состояние барьерной функции и проницаемости кишечной стенки за счет регуляции толщины слоя слизи и ее состава, скорости циркуляции энтероцитов, а также модуляции экспрессии белков, формирующих плотные контакты. С другой, уремические токсины, образующиеся в результате аномального микробного метаболизма, способствуют прогрессированию почечной дисфункции. Кроме того, дисбактериоз и синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишки, по мнению ряда исследователей, рассматривается как одна из ведущих причин анемии, нарушений нутриционного статуса, сердечно-сосудистых и многих других осложнений, нередко выявляемых у больных с хронической болезнью почек. В I части настоящего обзора отражены современные представления относительно нормальной структуры и физиологии кишечного барьера, а также методов исследования проницаемости кишечной стенки. Делается акцент на роли микробиоты в регуляции барьерных свойств слизисто-эпителиального кишечного слоя. Представлены основные отличия микробиоты больных с различными нефропатиями от здоровых людей, обсуждаются возможные причины их возникновения.

Ключевые слова: кишечный барьер, кишечная проницаемость, хроническая болезнь почек, кишечная микробиота

Для цитирования: Пятченков М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I. *Нефрология* 2022;26(1):10-26. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INTESTINAL BARRIER ABNORMALITIES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. LITERATURE REVIEW. PART I

Mikhail O. Pyatchenkov¹✉, Alexander G. Markov², Aleksandr Sh. Rumyantsev^{2,3}

¹ Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;

² Department of Faculty therapy St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia;

³ Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

¹ pyatchenkovMD@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

² a.markov@spbu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2867-044X>

³ rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

ABSTRACT

The gut microbiota is an essential part of the human organism, which plays a crucial role in maintaining its homeostasis. Peaceful coexistence with trillions of microorganisms mainly depends on the normal functioning of cellular and extracellular com-

ponents of the intestinal mucosa, often called the "intestinal barrier". This barrier protects the organism against pathogenic infections while and at the same time satisfying its requirements for digestion and absorption of nutrients. It is not surprising that structural and functional intestinal barrier abnormalities are involved in the pathogenesis of many diseases including various nephropathies. The pathogenetic interconnection between the intestine and the kidneys is bidirectional. On the one hand, uremia affects the microbiota composition and the integrity of the intestinal epithelium. On the other hand, uremic toxins translocation, formed as a result of abnormal microbial metabolism, from the intestine into circulation through the ultra-permeable barrier contributes to the progression of renal dysfunction. Furthermore, according to a number of researchers, dysbiosis and the leaky gut syndrome are considered as one of the possible causes of anemia, nutritional disorders, cardiovascular and many other complications, often diagnosed in patients with chronic renal disease. The first part of the review reflects modern data about normal intestinal barrier structure and physiology, as well as methods for studying the intestinal wall integrity and permeability. The significant role of microbiota in the regulation of the barrier properties of the intestinal mucous and epithelial layer is emphasizing. The main differences between the intestinal microflora of patients with nephropathies from healthy people are presented, possible causes of their occurrence are discussed.

Keywords: intestinal barrier, intestinal permeability, chronic kidney disease, gut microbiota

For citation: Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rumyantsev A.Sh. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):10-26 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-10-26

ВВЕДЕНИЕ

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта обладает наибольшей поверхностью среди всех слизистых покровов тела человека и составляет более чем 400 м². Она колонизирована сотнями триллионов микроорганизмов и находится в постоянном контакте с пищевыми антигенами. В таких условиях она действует как избирательно проницаемая преграда, позволяющая поглощать питательные вещества, электролиты и воду, сдерживая при этом иммунную агрессию и ограничивая транспорт патогенных бактерий и продуктов их метаболизма в системный кровоток. Реализация этих разнородных функций достигается тонким взаимодействием между структурными компонентами кишечного барьера, функциональное состояние которого описывается как «кишечная проницаемость» [1, 2].

Проницаемость кишечного барьера постоянно изменяется под воздействием физиологических и патологических стимулов, среди которых одним из наиболее значимых является кишечная микробиота. Нарушения барьерной функции кишечника в последние годы все чаще ассоциируют с патогенезом широкого круга заболеваний, сопровождающихся феноменом повышенной эпителиальной проницаемости. Синдром «дырявой кишки» описан не только у лиц с воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника, но и у больных с патологией печени, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, депрессией, аллергическими и многими другими заболеваниями [3–7]. Между тем, механизмы этой связи изучены недостаточно. Выдвигается гипотеза, согласно которой дисфункция кишечного барьера и неконтролируемый поток токсинов через кишечный эпителий могут приводить к наруше-

нию механизмов иммунной регуляции и развитию локальной и системной воспалительной реакции. Кроме того, до конца остается не ясным, является ли повышенная проницаемость кишечника у этих лиц причиной основного заболевания или его следствием? [8].

Почки играют ключевую роль в поддержании нормальных физиологических реакций организма, участвуя в регуляции водного и электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, выведении потенциально токсичных продуктов жизнедеятельности и ксенобиотиков. Следовательно, почечную недостаточность можно рассматривать как выраженное нарушение гомеостаза, оказывающее значимое влияние на функционирование других органов и систем [9]. Наиболее серьезные изменения можно ожидать у больных с тяжелыми нарушениями выделительной функции почек, получающих лечение диализом. Синергическое влияние уремии, дисволемии, измененного рациона питания, полипрагмазии и некоторых других факторов могут приводить к серьезным структурно-функциональным нарушениям всех компонентов кишечного барьера. Гиперпроницаемость с повышенной транслокацией микроорганизмов и люминальных токсинов в системный кровоток, в свою очередь, усиливает выраженность эндогенной интоксикации и может способствовать прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) и связанных с ней осложнений [10].

Учитывая множество нерешенных вопросов, проницаемость кишечника продолжает оставаться областью постоянного интереса как для фундаментальной науки, так и для практикующих клиницистов. Понимание особенностей функционирования нормального и поврежденного кишечного барьера крайне важно для улучшения наших

знаний об этиологии и патофизиологии различных заболеваний, в том числе нефропатий. В ближайшем будущем кишечная гиперпроницаемость также может стать новой мишенью для профилактики и терапии широкого круга патологий, что делает актуальным разработку надежных и чувствительных методов ее диагностики [3]. Этот обзор посвящен патогенетической взаимосвязи между кишечником и заболеваниями почек. В первой части статьи представлены основные сведения о нормальной структуре и физиологии кишечного барьера, современных методах оценки его функций. Обсуждается ключевая роль микробиоты в регуляции барьерных свойств слизисто-эпителиального кишечного слоя. Кратко обобщены установленные к настоящему времени особенности изменений состава кишечной микрофлоры у лиц с ХБП и механизмы влияния прогрессирующей почечной недостаточности на состав микробиоты кишечника. Вторая часть обзора будет посвящена непосредственно структурно-функциональным нарушениям слизисто-эпителиального слоя кишечника, выявляемым при различных нефропатиях, их патофизиологии, а также современным возможностям терапевтической коррекции последствий дисфункции кишечного барьера у больных с ХБП.

Структура и нормальная физиология кишечного барьера.

В современном представлении сложная многокомпонентная структура кишечного барьера включает в себя [1]:

- комменсальную микрофлору;
- клеточные и стромальные элементы от слизисто-эпителиального слоя до сосудистого эндотелия;
- клетки врожденной и адаптивной иммунной системы;
- цитокины;
- медиаторы воспаления;
- антимикробные пептиды.

Слой слизи – первая линия экстрацеллюлярной защиты, отделяющая люминальное содержимое от кишечного эпителия. Слизь секретируется бокаловидными клетками и содержит несколько основных компонентов, наиболее важными из которых являются муцины. Разветвленная сетчатая структура молекулы муцина определяет вязкие реологические свойства слизи. У человека существуют пять типов олигомеризующихся секретируемых/гелеобразующих муцинов (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 и MUC19), из которых первые четыре продуцируются в различных областях желудочно-кишечного тракта. MUC2

является основным компонентом кишечной слизи, присутствующим в тонкой и толстой кишке. Энтероциты также экспрессируют трансмембранные муцины (MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC17, MUC20 и MUC21), которые покрывают апикальную поверхность клеток и вместе с гликопротеидами образуют гликокаликс. Эти муцины не способны к образованию слизистых гелей, их функция заключается, прежде всего, в защите эпителия. Вероятно, они также являются сенсорами для люминальной среды и участвуют в сложных иммунных взаимодействиях организма и микробиоты [11]. В тонкой кишке слизь секретируется в криптах, заполняя пространство между ворсинками. Поскольку слизь не прикреплена к поверхности эпителия, она движется вместе с перистальтическими волнами в дистальном направлении. Структура ее относительно пористая и проницаема для различных компонентов, в том числе для микроорганизмов. Тем не менее, в физиологических условиях ни одна бактерия не контактирует с эпителиальными клетками кишечника, за исключением сегментированных филаментных бактерий в подвздошной кишке [2]. В толстой кишке слизь состоит из двух слоев: внутреннего и наружного. Несмотря на то, что они имеют почти идентичные белковые профили, между ними существуют значительные функциональные различия. Внутренний слой имеет слоистую организацию и всегда остается прочно прикрепленным к эпителию. Расположенные в шахматном порядке пласты MUC2 действуют как фильтр, не проницаемый для бактерий и молекул размером до 0,5 мкм. Однако более мелкие вещества, такие как белки с молекулярной массой менее 50 кДа, способны достаточно свободно проходить через этот слой. На внешней границе эндогенными протеазами внутренний слой слизи преобразуется во внешний слой, образуя резкую границу, разделяющую их. Наружный слой слизи имеет сетчатую структуру и по объему в четыре раза превышает внутренний. Он является естественной средой обитания комменсальной флоры и проницаем для большинства патогенных бактерий [12].

Кишечный эпителий по праву считается наиболее важным компонентом кишечного барьера. Поляризованный клеточный монослой состоит из абсорбирующих энтероцитов, бокаловидных клеток, энтероэндокринных клеток, клеток Панета и микроскладчатых клеток (М-клетки). У человека он обновляется каждые 3–5 дней за счет апоптоза, отслоения зрелых энтероцитов и замещения их новыми, что служит защитным механизмом для

удаления инфицированных или поврежденных клеток [13].

Связь между соседними эпителиальными клетками кишечника обеспечивается тремя типами специализированных контактов (рисунок 1). Плотные контакты (ПК) – наиболее апикальные структуры, которые осуществляют механическое соединение клеток эпителия, его функциональную поляризацию, а также выполняют роль регуляторов межклеточного транспорта [14]. В их состав входят несколько типов трансмембранных белков, таких как окклюдин, клаудины, трицеллюлин, Marvel D3, молекулы адгезии ПК (JAMs) и некоторые другие [3]. Гомофильные и гетерофильные взаимодействия клаудинов соседних энтероцитов образуют в межклеточном пространстве структуру, обеспечивающую селективную проницаемость эпителия, и, таким образом, являются основными детерминантами парацеллюлярного транспорта. В общей сложности на сегодняшний день у человека идентифицировано 27 членов семейства клаудинов. В соответствии с их вкладом в парацеллюлярную проницаемость эти белки разделяют на две группы: клаудины, которые снижают проницаемость эпителия (уплотняющие: клаудин-1, -3, -4, -5, -6, -8, -12, -18, и -19), и клаудины, которые способствуют повышению парацеллюлярной проницаемости для малых катионов и молекул воды (канал- или порообразующие: клаудин-2, -10 и -15). Мутации или делеции их генов могут оказывать выраженное влияние на функцию различных органов [15]. Клаудины экспрессируются органо- и тканеспецифическим образом и определяют многие аспекты проницаемости ПК. В различных отделах кишки распределение клаудинов в эпителии коррелирует с функциями данного сегмента [16]. Трицеллюлин, который формирует ПК трех соседних клеток, и окклюдин участвуют в регуляции парацеллюлярной проницаемости для органических молекул. Снижение уровня данных белков в эпителии приводит к увеличению проницаемости для макромолекул, но не для ионов [17].

Молекулярные компоненты ПК связаны с актиновым цитоскелетом энтероцитов через специализированные адаптерные белки. Эти взаимодействия имеют решающее значение для поддержания целостности эпителия кишечника посредством координации изменений в экспрессии и сборке ПК. Белки семейства *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2 и ZO-3) являются наиболее изученными многодоменными адаптерными протеина-

ми. Считается, что ZO-1 играет наиболее важную роль в формировании и функционировании ПК, а также в поляризации клеток [18]. Таким образом, в современном представлении ПК – это кластер белков с различными функциональными свойствами, совместная локализация которых приводит к изменению свойств отдельных белков [19].

Глубже ПК находятся адгезивные соединения, которые прочно связывают соседние клетки вместе, предотвращая механическое разрушение эпителиального слоя. Они состоят из кадгеринов, образующих сильные гомотипические связи с молекулами на соседних клетках. Цитоплазматический хвост эпителиального E-кадгерина непосредственно взаимодействует с α -катенином-1 и β -катенином, которые, в свою очередь, связываясь друг с другом, регулируют локальную сборку актина и способствуют формированию актомиозинового кольца.

На базальном полюсе межклеточных пространств располагаются десмосомы. Они образуются в результате взаимодействия между десмоглеином, десмоколлином, десмоплакином и кератиновыми нитями. Утрата адгезивных соединений и десмосом приводит к нарушению связи клетка–клетка, клетка–базальная мембрана, неэффективной поляризации и дифференцировки, а также к преждевременному апоптозу эпителиальных клеток [20].

Под кишечным эпителием находятся базальная мембрана и собственная пластинка, в которой содержатся лимфатические протоки, нервные окончания, а также многочисленные нейтрофилы, макрофаги, Т-регуляторные и тучные клетки, играющие решающую роль в поддержании иммунного гомеостаза за счет подавления воспаления и формирования толерантности к антигенам пищевым и комменсальной флоры. В подвздошной кишке, где бактериальная нагрузка выше, чем в других отделах тонкой кишки, располагаются Пейеровы бляшки, являющиеся одним из компонентов ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани. Они содержат микроскладчатые М-клетки, способные распознавать и транспортировать люминальные антигены и некоторые бактерии, а также другие иммунокомпетентные клетки, необходимые для активации антиген-специфических реакций. Кроме того, в стенке кишки секретируется огромное количество антимикробных факторов, включая дефенсины, IgA, лизоцим, белки Reg3, участвующих в защите кишечника от инфекций и воспалительных заболеваний. Помимо прямой бактерицидной активности, они также представ-

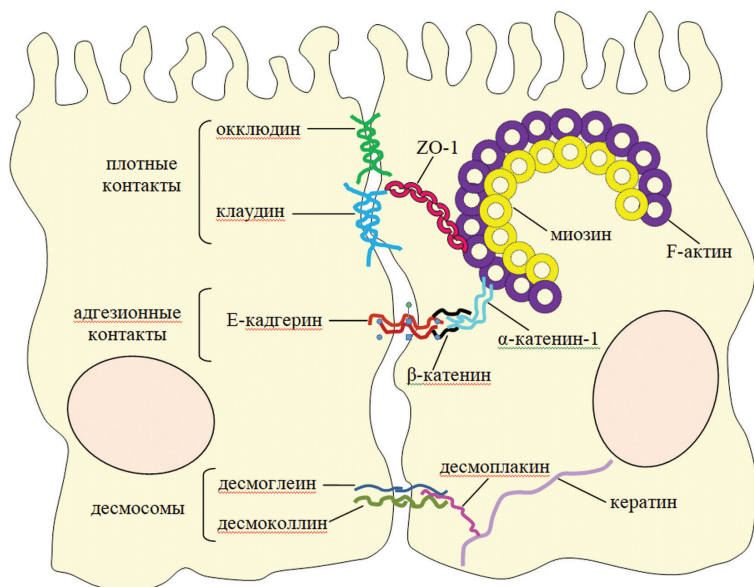
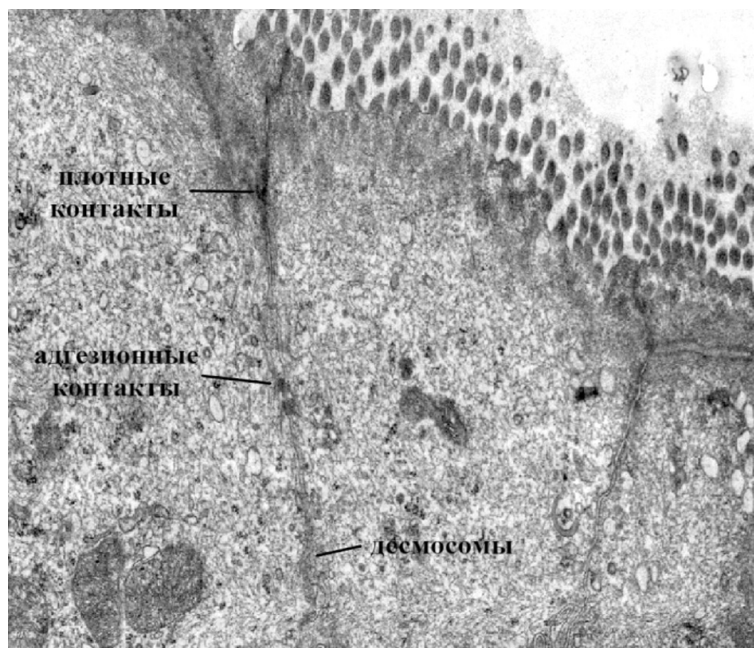


Рисунок 1. Микрофотография эпителия толстой кишки с соответствующим рисунком соединительного комплекса эпителиальных клеток кишечника.
Figure 1. An electron micrograph and corresponding image of the junctional complex of an intestinal epithelial cell.

ляют собой связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом [20, 21].

По мнению ряда авторов, эндотелий кровеносных сосудов, слой гладкомышечных клеток и компоненты кишечной нервной системы также вносят вклад в процессы регуляции проницаемости кишечной стенки [22].

Барьерная функция и проницаемость кишечного эпителия.

Важнейшей функцией кишечного эпителия является поддержание надлежащей барьерной функции, обеспечивающей адекватную проницаемость для питательных веществ, воды и ионов, ограничивая при этом проникновение патогенов и бактериальных токсинов. Кишечный эпителий опосредует селективную проницаемость двумя основными путями: трансцеллюлярным и парацеллюлярным [1]. Парацеллюлярный путь представляет собой транспорт гидрофильных молекул небольшого размера между клетками через ПК и межклеточные пространства, происходящий в направлении градиента концентрации. Хотя межклеточные соединения составляют около 0,01% площади поверхности кишечника, парацеллюлярный транспорт вносит значительный вклад в трансэпителиальное движение воды и растворенных в ней веществ. В норме межклеточные структуры обеспечивают непроницаемость эпителия для бактерий и антигенных макромолекул [23]. Трансцеллюлярный путь включает в себя прохождение веществ непосредственно через апикаль-

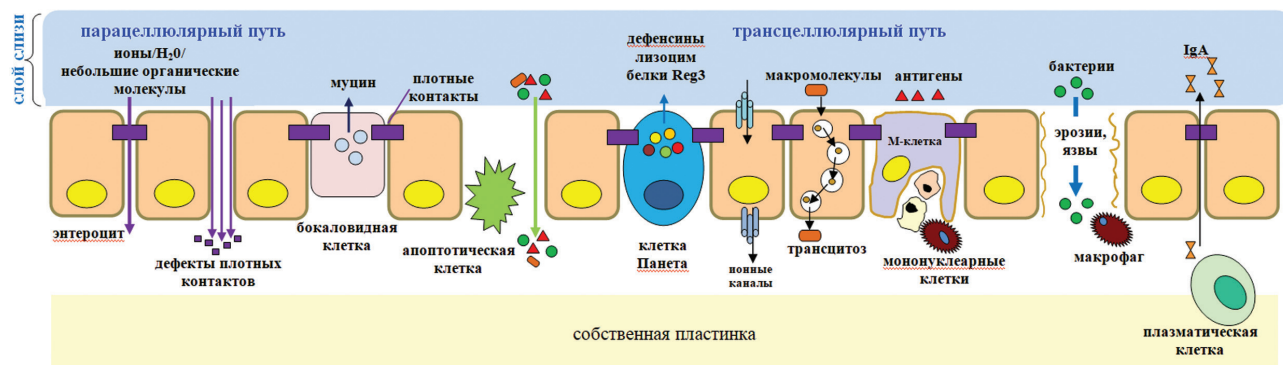


Рисунок 2. Схема кишечного барьера, основные пути трансэпителиального транспорта и различные варианты его дисфункций.
Figure 2. Schema of the intestinal barrier, the main ways of transepithelial transport and different variants of its dysfunctions.

ную и базолатеральную клеточную мембраны энтероцитов. Транспорт крупномолекулярных, липофильных и некоторых других соединений по этому пути может осуществляться путем эндоцитоза–транцитоза, пассивной диффузии через ионные каналы, посредством связывания со специфическими мембранными котранспортерами [24]. Микробные антигены и пищевые белки также могут пересекать эпителиальный барьер через М-клетки, расположенные в Пейеровых бляшках и изолированных лимфоидных фолликулах [25]. Некоторые авторы также выделяют «неограниченный» путь, который не зависит от ПК и связан с апоптотическими утечками, возникающими при ряде патологических состояний. Подобные дефекты эпителия, наряду с эрозиями или язвами слизистой оболочки, облегчают доступ люминальных бактерий и антигенов к собственной пластинке (рисунок 2) [26].

Определенные параметры проницаемости каждого типа барьера различаются в зависимости от выполняемых ими функций. Так, например, ионоселективные свойства эпителия почечных канальцев значительно варьируют по всей длине

нефрона, способствуя и ограничивая транспорт определенных ионов в каждом его сегменте. Кишечный эпителий не является исключением. Экспрессия белков ПК строго регулируется и зависит от локализации (ворсинки или крипты) и отдела кишечника (тонкая или толстая кишка) [20].

Концепции сегментно-специфической проницаемости в нефроне и кишечнике очень похожи. Они представлены экспрессией клаудина-2, повышающего парацеллюлярную проницаемость, в проксимальных сегментах (тонкая кишка, проксимальный каналец), и сильной экспрессией барьерных клаудинов-1, -3, -4 и -8 в дистальных отделах (толстая кишка, дистальный каналец и собирательные трубочки) (рисунок 3) [15, 27]. Еще раз подчеркивая ключевую роль клаудинов в парацеллюлярном транспорте в различных тканях, интересно отметить, что из множества подобных протеинов, экспрессирующихся в нефроне, три были убедительно связаны с редкими почечными синдромами у людей. Аутосомно-рецессивные мутации в гене клаудина-10 лежат в основе HELIX-синдрома – снижение функции потовых желез, слюнных, слезных желез, ихти-

почка						
проксимальный каналец	нисходящая тонкая петля	восходящая тонкая петля	восходящая толстая петля	восходящая толстая петля	дистальный каналец	собирательные трубочки
			мозговое вещество	корковое вещество		
CLD2	CLD2	CLD3	CLD16	CLD3	CLD1	CLD3
CLD10a	CLD7	CLD4	CLD19	CLD10b	CLD3	CLD4
CLD11	CLD8			CLD11	CLD4	CLD7
CLD14				CLD14	CLD8	CLD8
CLD17				CLD16	CLD14	CLD10b
				CLD19	CLD16	CLD14
					CLD17	
					CLD19	

кишечник								
двенадцати- перстная кишка	тощая	подвздошная	слепая	восходящая ободочная	поперечная ободочная	нисходящая ободочная	сигмовидная	прямая
CLD1	CLD1	CLD2	CLD2	CLD2	CLD2	CLD2	CLD2	CLD1
CLD2	CLD2	CLD3	CLD7	CLD3	CLD3	CLD3	CLD3	CLD2
CLD3	CLD7	CLD4		CLD4	CLD4	CLD4	CLD4	CLD3
CLD4	CLD12	CLD7		CLD7	CLD7	CLD7	CLD7	CLD4
CLD5		CLD8		CLD8	CLD8	CLD8	CLD8	CLD5
CLD7		CLD12		CLD12	CLD12	CLD12	CLD12	CLD7
CLD8		CLD15		CLD15	CLD15	CLD15	CLD15	CLD8
CLD12		CLD18		CLD18	CLD18	CLD18	CLD18	CLD12
CLD15								CLD15
CLD18								CLD18

Примечание. CLD1–CLD19 – различные типы клаудинов.

Рисунок 3. Экспрессия доминирующих клаудинов в различных отделах кишечника и нефрона млекопитающих. Обобщенные данные, опубликованные в обзорах [15, 27, 28].

Figure 3. Expression of dominant claudins in various parts of the mammalian intestine and nephron. The figure is a summary of data published in references [15, 27, 28].

оз, электролитные нарушения (гипермагниемия, гипокалиемия, гиперкальциемия и гипокальциурия). Семейная гипомagnesемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом является аутосомно-рецессивным расстройством, вызванным вариантами генов клаудина-16 и -19 [28].

Кишечный барьер не следует рассматривать как статичную структуру. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что его проницаемость изменяется под воздействием множества экзогенных факторов, биоактивных молекул, нейрогормональной сигнализации и апоптоза эпителия [4]. Так, например, у здоровых лиц проницаемость кишечного эпителия может повышаться с возрастом [29] и при интенсивных физических упражнениях [30]. Во время стресса и воспаления медиаторы тучных клеток, такие как ФНО- α , триптаза, фактор роста нервов и интерлейкины могут влиять на парацеллюлярную проницаемость (изменяя экспрессию клаудинов) или трансцеллюлярный путь поглощения (увеличивая макропиноцитоз), тем самым разрушая барьер для антигенов и бактерий [31].

В физиологических условиях тонкая кишка, в целом, считается более проницаемой, чем толстая. Самая низкая проницаемость среди ее отделов наблюдается в двенадцатиперстной кишке. Это соответствует ее функциональной роли в качестве первого сегмента, который должен сохранять устойчивочть при контакте с низким рН содержимого желудка, желчью и быстрыми изменениями люминальной осмолярности [16]. Кроме того, проницаемость ворсинчатого эпителия тонкой кишки выше, чем проницаемость фолликул-ассоциированного эпителия [32]. Детерминируемое повышенной экспрессией клаудина-4 ограничение парацеллюлярного транспорта в фолликул-ассоциированном эпителии Пейеровых бляшек является одним из необходимых условий представления антигенов пищи и патогенов через специализированные М-клетки иммунокомпетентным клеткам слизистой оболочки [33]. Исследования с использованием радиоактивно меченых зондов различных размеров и автордиографии тканей у животных показали, что эпителий верхушки кишечной ворсинки пропускает поток растворенных веществ с радиусом до 6 Å, тогда как основание ворсинки проницаемо для веществ с радиусом до 10 Å. Эпителий кишечной крипты гораздо более герметичен и проницаем для молекул размером около 60 Å [34].

Термины «кишечный барьер» и «кишечная проницаемость» часто используются взаимозаменяемо, хотя они относятся к различным функ-

циональным аспектам слизистой оболочки [2]. В современном представлении кишечный барьер (слизисто-эпителиальный барьер, микробно-тканевый комплекс) – это функциональная структура, отделяющая просвет кишечника от внутренней среды организма и состоящая из механических элементов (слизь, эпителиальный слой), иммунологических элементов (лимфоциты, клетки врожденного иммунитета), гуморальных (дефенсина, IgA), мышечных и нервных компонентов. Кишечная проницаемость определяется как функциональная особенность кишечного барьера, характеризующаяся измеряемой скоростью потока определенных молекул через кишечную стенку [26]. Состояния, сопровождающиеся нарушенной кишечной проницаемостью, часто называют синдромом «дырявой кишки» (Leaky gut), хотя, по мнению членов российской экспертной группы, в этой ситуации более корректным является термин «синдром повышенной эпителиальной проницаемости» [35].

Нарушение барьерной функции кишечника связано с рядом клинических состояний, как кишечных, так и системных [4–7, 9, 26, 31]. Установлено, что у пациентов с болезнью Крона во время клинической ремиссии кишечная гиперпроницаемость является предиктором рецидива заболевания [36]. Абсолютно здоровые родственники первой степени родства этих больных также имеют повышенную проницаемость кишечника, несмотря на отсутствие симптомов [37]. Ограниченные данные подтвердили возможность некоторых терапевтических средств предотвращать или снижать активность заболевания путем нормализации повышенной проницаемости [38]. Однако подавляющее большинство проведенных на сегодняшний день клинических исследований были сосредоточены на обнаружении корреляции между повышенной проницаемостью кишечника и дисфункциями органов, которая не дает ответ о причинно-следственной связи выявленных изменений. Кроме того, в исследованиях как с участием людей, так и на экспериментальных моделях, было показано, что одной только повышенной проницаемости недостаточно для того, чтобы вызвать заболевание у здорового человека. Наконец, в настоящее время не существует одобренных методов лечения, направленных непосредственно на восстановление целостности кишечного барьера.

Методы исследования барьерной функции и проницаемости кишечной стенки.

Существуют немало методов клинической и экспериментальной оценки барьерных свойств и

проницаемости кишечной стенки, каждый из которых специфичен для определенного компонента или функционального параметра кишечного барьера. Выбор той или иной методики зависит от целей исследования, определяется условиями проведения и доступностью биологического материала. Принципиальное понимание каждой методики имеет важное значение для оценки их преимуществ и ограничений [1].

Наиболее распространенным методом оценки проницаемости кишечника *in vivo* являются функциональные тесты, которые определяют фракционную экскрецию с мочой перорально введенных маркерных зондов. Методология подразумевает энтеральный прием неметаболизируемых веществ с определенным размером молекулы, которые свободно пересекают кишечный барьер по парацеллюлярному пути, попадают в кровоток и могут быть обнаружены в моче после выведения почками. Для этих целей используются овальбумин, полиэтиленгликоли с молекулярной массой от 400 до 4000 Да, ^{51}Cr -хром-этилендиаминтетрауксусная кислота – ^{51}Cr -EDTA. Однако чаще всего применяются различные сахараиды [39]. Комбинирование двух сахаров с разным размером молекулы является наиболее оптимальным подходом, поскольку расчет коэффициента экскреции может скорректировать такие факторы, как время опорожнения желудка, кишечного транзита и частично функцию почек. Примером может служить мультисахарозный тест, включающий одновременный прием сахарозы, лактулозы, рамнозы и неподвергающихся бактериальной деградации сукралозы и эритрита, что позволяет дифференцированно судить о проницаемости желудка, тонкой и толстой кишки [40]. К недостаткам методики относятся отсутствие стандартизированных протоколов, влияние множества сторонних факторов, затрудняющих интерпретацию результатов, необходимость использования хроматографического анализа.

Нормально функционирующий кишечный барьер предотвращает транслокацию люминальных соединений, в то время как при его повреждении бактерии, бактериальные продукты и компоненты слизи-эпителиального слоя могут свободно попадать в системный кровоток. Таким образом, присутствие этих веществ в биологических средах может дать косвенную информацию о целостности и проницаемости кишечного барьера. Условно все его биомаркеры можно разделить на две группы:

- продукты микробного происхождения (эндотоксины, в том числе липополисахариды, короткоцепочечные жирные кислоты, D-лактат, фекаль-

ный бутират, бактериальный гемолизин, триметиламиноксид, индоксил-сульфат, p-крезилсульфаты и др.);

- показатели целостности эпителиальных клеток и межклеточных контактов (белки, связывающие жирные кислоты, цитруллин, глутатион S-трансфераза, глюкагоноподобный пептид GLP-2, зонулин, клаудины и др.).

Многие из перечисленных соединений могут быть легко определены с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), что является преимуществом данного подхода. Несмотря на то, что ни один из биомаркеров не является достаточно специфичным для самостоятельной диагностики дисфункций кишечного барьера и/или повышенной проницаемости кишечника, их определение является ценным дополнением к другим методикам [26, 41]. В клинической практике важная информация о структурных нарушениях различных компонентов кишечного барьера также может быть получена с помощью современных эндоскопических методов, таких как конфокальная лазерная эндомикроскопия [42].

Микробиота кишечника, как один из компонентов кишечного барьера и важный модулятор трансэпителиальной проницаемости, исследуется при помощи культивирования, методов секвенирования, MALDI-TOF масс-спектрометрии. Секвенирование гена 16S рРНК в настоящее время наиболее широко используется для филогенетической реконструкции и количественной оценки микробного разнообразия кишечной микрофлоры [43]. Аналитические высокопроизводительные подходы, такие как метагеномика, метатранскриптомика, метапротеомика и метаметаболомика в скором будущем могут обеспечить комбинированные технологии для изучения функциональной и биомолекулярной активности микробиома и его хозяина [44].

Наиболее продвинутой экспериментальной технологией на сегодняшний день является метод оценки проницаемости *ex vivo* с помощью камеры Уссинга, которая позволяет измерять ток короткого замыкания в качестве индикатора активного переноса ионов, происходящего через эпителий кишечника. Рассчитанное трансэпителиальное сопротивление будет обратно пропорционально показателю проницаемости. Возможность использования флуоресцентно меченных зондов, таких как FITC-декстран, значительно повышает информативность методики. С помощью данного подхода также могут быть изучены абсорбция лекарств, влияние питательных и ток-

сичных веществ или любых других факторов на ионную проницаемость кишечника. Недостатком являются инвазивность и ограниченная жизнеспособность ткани. Чтобы избежать артефактов, длительность эксперимента обычно не превышает более 2 ч [45].

Различные клеточные линии (Caco-2, HT29, T84, SK-CO15 и др.) в виде монокультур, культур, тройных трехмерных (3D) культур или кишечных органоидов, репрезентативные для эпителия различных отделов кишечника, представляют собой высокоинформативный подход оценки барьерной функции и проницаемости стенки кишки *in vitro* [46,47].

Гистологическое исследование биопсийного материала, резецированных тканей животных и людей или клеточных культур также является распространенным экспериментальным способом изучения аспектов барьерной функции кишечного эпителия. Так, например, иммунофлуоресцентный анализ структурных компонентов кишечной слизи или плотных контактов, таких как MUC2, клаудинов, окклюдина, зонулина и др., оценка экспрессии их генов или количественное определение протеинов в тканях с помощью вестерн-блоттинга широко используется для изучения измененной барьерной функции слизистого эпителиального слоя при различных патологических состояниях [48, 49].

Необходимо отметить, что в настоящее время ни один из вышеперечисленных методов не попадает под определение «золотого стандарта». Сочетание различных подходов может предоставить исследователям наиболее полное представление о целостности и функциональном состоянии стенки кишечника. В связи с очевидной важностью роли кишечного барьера в поддержании гомеостаза организма дальнейшие исследования должны быть направлены на совершенствование существующих и разработку новых тестов для точной оценки барьерной функции и проницаемости кишечной стенки. Детальный обзор методов исследования барьерной функции и проницаемости кишечной стенки выходит за рамки данной статьи. Заинтересованный читатель может обратиться к нескольким недавно опубликованным подробным обзорам по этой теме [1, 2, 26, 39, 50].

Роль микробиоты в регуляции барьерных свойств и проницаемости кишечного эпителия.

В кишечнике обитает самое большое сообщество микроорганизмов, связанное с организмом человека. Недавние исследования показали, что микробиота человека представлена более чем

1000 видами микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и одноклеточные эукариоты (археи, некоторые грибы). Обилие и разнообразие бактерий увеличивается от желудка (10^2 – 10^4 клеток/мл) к толстой кишке ($>10^{12}$ клеток/мл) по мере снижения напряжения кислорода [51]. У здоровых людей флора толстой кишки в основном представлена пятью типами микроорганизмов. Значительные доли составляют *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (в совокупности 90%), за которыми следуют *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* и, в меньшей степени, *Proteobacteria*. Относительно устойчивый состав микробиоты кишечника здорового человека подвержен влиянию множества различных факторов, включая диету, инфекции, воздействие аллергенов, лекарств и ряда заболеваний. В современном представлении микробы, их метаболиты и метаболитическая активность являются решающими факторами, определяющими баланс между здоровым и патологическим состоянием организма хозяина [52].

Кишечная микробиота имеет чрезвычайно важное значение для организма человека. Метаболическая роль люминальных бактерий включает регуляцию моторики кишечника, расщепление неперевариваемых полисахаридов, биотрансформацию конъюгированных желчных кислот, выработку незаменимых витаминов (группы В и К), микроэлементов, аминокислот и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [53, 54]. Другой функцией комменсальной микрофлоры является антагонизм с патогенами через производство бактериоцинов и конкуренцию за питательные вещества. Нормальная микробиота модулирует барьерную функцию кишечника, регулируя образование слоя слизи, самообновление и регенерацию эпителиальных клеток, а также восстановление структуры белков ПК. Так, например, *Akkermansia muciniphila* (анаэробный муцинофильный симбионт кишечника) стимулирует пролиферацию и миграцию энтероцитов в поврежденных участках слизистой оболочки толстой кишки [55]. Физиологический уровень активных форм кислорода, генерируемый микробиотой кишечника, также способствует пролиферации и барьерным функциям эпителия кишечника [56]. М. Johansson и соавт. в своем исследовании показали, что слой кишечной слизи мышей, выращенных в стерильных условиях и не содержащий микробов, более тонкий и проницаем для шариков размером с бактерии по сравнению с животными, выращенными обычным способом [57]. Нормальная микробная флора также модулирует иммунный барьер, участвуя в развитии кишечного-ассоциированной

лимфоидной ткани, выработке IgA и регуляции экспрессии рецепторов распознавания образов бактерий на поверхности эпителиальных клеток кишечника [58].

Многие физиологические эффекты нормальной микробиоты связаны с выделяемыми ею конечными продуктами ферментации, жирными кислотами с разветвленной цепью (изовалерат, изобутират и капроат), D-лактатом и особенно КЦЖК (ацетатом, пропионатом и бутиратом). Бутират, образующийся в толстой кишке в результате расщепления крахмала бактероидами, является наиболее изученной из КЦЖК вследствие его плейотропного воздействия на метаболизм, иммунную функцию и целостность эпителиального барьера. Энтероциты получают до 60–70 % своей энергии от окисления КЦЖК [59]. В исследованиях *in vitro* с использованием клеточных линий было показано, что бутират может оказывать различные благотворные эффекты, такие как усиление барьерной функции кишечника [60], ингибирование окислительного стресса и уменьшение транслокации некоторых патогенов [61]. КЦЖК посредством эпигенетической регуляции Foxp3 гена индуцируют функциональный пул Т-регуляторных клеток толстой кишки, который эффективно подавляет воспаление и улучшает восстановление тканей слизистой оболочки [62]. Применение бутират-продуцирующих *Clostridium tyrobutyricum* предотвращает острый колит у мышей, вызванный декстран сульфатом натрия [63]. КЦЖК, синтезируемые *B. Thetaiotaomicron* или *Faecalibacterium prausnitzii*, дифференцированно регулируют выработку простагландинов, тем самым стимулируя экспрессию MUC2 в эпителиальных клетках кишечника. Этот механизм, включающий функциональное взаимодействие между миофибробластами и эпителиальными клетками, может играть важную роль в мукопротекторном эффекте продуктов бактериальной ферментации [64]. Внекишечное действие КЦЖК заключается в регуляции аппетита, метаболизма глюкозы и липидов [65].

Полезные эффекты микробиоты кишечника в значительной степени зависят от ее состава, который, как известно, может резко изменяться при различных патологических состояниях человека [66]. Аномальный дисбаланс микробного сообщества и дефектные функции кишечной микробиоты, называемые дисбактериозом, влияют на состояние всех компонентов кишечного барьера. У мышей снижение микробного разнообразия кишки приводит к изменению структуры микровор-

синок и снижению скорости обновления энтероцитов [67]. Микробиота оказывает значимое воздействие на развитие кишечной нервной системы. У животных, получающих антибиотики, наблюдается снижение числа кишечных нейронов, изменение экспрессии нейромедиаторов, задержка опорожнения желудка и кишечного транзита [68]. Кроме того, описаны специфические штаммы бактерий, влияющие на миоэлектрическую активность тонкой кишки [69]. Ряд бактериальных продуктов, включая липополисахариды, флагеллин и липотейхоевые кислоты, вовлечены в регуляцию генов муцина, блокируя выработку нормальной слизи [70].

Воспаление, опосредованное изменениями состава микробиоты, вероятно, является одним из основных индукторов нарушений барьерных свойств кишечного эпителия. Некоторые воспалительные цитокины, такие как ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-17, приводят к повышению проницаемости кишечника через измененную экспрессию и локализацию белков ПК или повышенную экспрессию киназы легкой цепи миозина. Напротив, противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) усиливают барьерную функцию эпителия и восстанавливают индуцированную патогенами повышенную проницаемость [2]. Манипулирование микрофлорой кишечника с помощью антибиотиков и пробиотиков может приводить к восстановлению нормальной флоры и проницаемости кишки, что также является косвенным доказательством ее влияния на барьерные свойства слизисто-эпителиального слоя кишечной стенки [71]. Изменение состава комменсальной кишечной микрофлоры или появление патобионтов, в свою очередь, может способствовать прогрессированию основного заболевания, что было показано на примере болезни Крона [72], диабета II типа и ожирения [73]. Изучение особенностей дисбактериоза у больных с ХБП, а также влияния этих изменений на состояние барьерной функции и проницаемости кишечника является не менее актуальной проблемой, учитывая непрерывно растущее число больных с различными нефропатиями.

Кишечный дисбактериоз и ХБП.

ХБП является одним из наиболее социально значимых неинфекционных заболеваний, распространенность которого составляет около 10 % среди населения экономически развитых стран мира [74]. Хорошо известно, что патология желудочно-кишечного тракта часто встречается среди пациентов с заболеваниями почек. Диспепсические

симптомы наблюдаются уже на ранних стадиях ХБП и имеют тенденцию усиливаться по мере прогрессирования почечной недостаточности. До 80% больных, получающих лечение диализом, отмечают жалобы на тошноту, рвоту, нарушение аппетита, вздутие живота и запоры. Эти пациенты по сравнению с лицами с нормальной функцией почек имеют значимо более высокий риск развития гастроэзофагеального рефлюкса, язвенной болезни, цирроза печени, острого панкреатита, дивертикулита, кишечной непроходимости, мезентериальной ишемии и желудочно-кишечных кровотечений [75, 76]. У больных с ХБП нередко обнаруживаются отек и воспаление слизистой оболочки кишки, укорочение и нарушения структуры кишечных ворсинок, а также лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки. Так, N. Vaziri и соавт. при аутопсийных исследованиях 78 диализных больных описали морфологические признаки тотального хронического воспаления желудочно-кишечного тракта от пищевода до толстой кишки [77].

Среди всех компонентов кишечного барьера наиболее изученным при различных нефропатиях является кишечная микробиота [78]. M. Simenhoff и соавт. еще в 1970-х годах были одними из первых, кто продемонстрировал заметно измененное микробное разнообразие кишечника у пациентов с почечной недостаточностью. Двенадцатиперстная и тощая кишка, которые у здорового человека практически лишены микробной флоры, у пациентов с ХБП были интенсивно колонизированы аэробными и анаэробными бактериями [79]. Антибиотикотерапия привела к подавлению роста патогенов, снизила уровень аминовых токсинов в сыворотке крови, а пациенты сообщили об улучшении общего самочувствия [80]. Изменения состава выдыхаемых газов у животных и больных с терминальной почечной недостаточностью по сравнению со здоровым, также являются косвенным подтверждением дисбактериоза кишечника [81, 82].

Новые диагностические подходы идентификации патогенов, такие как полимеразная цепная реакция, методы секвенирования, MALDI-ToF масс-спектрометрия и другие в последние годы позволили более детально охарактеризовать изменения микробиоты при различных патологиях, в том числе при нефропатиях. N. Vaziri и соавт. с помощью технологии ДНК-микрочип продемонстрировали весьма значительные различия в обилии 190 микробных операционных таксономических единиц, принадлежащих к 23 семей-

ствам бактерий, между диализными больными и здоровыми добровольцами. Было установлено, что содержание *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae*, считающихся нормальными симбионтами толстой кишки, значительно снижалось, а количество энтеробактерий и анаэробных видов энтерококков было увеличено в 100 раз. Чтобы изолировать эффекты уремии от влияния сопутствующих факторов (этиология почечной недостаточности, диета, прием лекарственных препаратов и другие индивидуальные различия), микробиом кала аналогичным образом был изучен у крыс через 8 нед после 5/6 нефрэктомии и фиктивно оперированных животных. У крыс с ХБП также были выявлены значительные различия в обилии 175 микробных операционных таксономических единиц, что подтверждает участие дисфункции почек в формировании дисбактериоза кишечника [83]. В исследовании J. Wong и соавт. микробный геномный анализ образцов кала пациентов, получающих лечение диализом, показал, что хроническая почечная недостаточность приводит к расширению бактериальных семейств, обладающих уреазой и другими ферментами, участвующих в выработке токсичных метаболитов. Среди 19 микробных семейств, доминировавших у пациентов с терминальной ХБП, 12 обладали уреазой (*Alteromonadaceae*, *Cellulomonadaceae*, *Clostridiaceae*, *Dermbacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Methylococcaceae*, *Micrococcaceae*, *Moraxellaceae*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*), пять – уриказой (*Cellulomonadaceae*, *Dermbacteriaceae*, *Micrococcaceae*, *Polyangiaceae*, *Xanthomonadaceae*), а три – характеризовались наличием ферментов, образующих уремические токсины индоксил сульфат и p-крезол (*Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Verrucomicrobiaceae*). В то же время *Lactobacillaceae* и *Prevotellaceae*, синтезирующие бутират, были среди четырех семейств микроорганизмов с заметно сниженным обилием в образцах кала больных с почечной недостаточностью [84]. По данным X. Wong и соавт., *Eggerthella lenta*, расщепляющая полифенолы в предшественники гиппуровой кислоты (бензойную и 4-гидроксибензойную кислоту), а также *Fusobacterium nucleatum*, участвующая в образовании индола и фенола, являются наиболее частыми видами аберрантной микробиоты у пациентов с ХБП [85, 86]. Zhao J. и соавт. в недавнем систематическом обзоре 25 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 1436 пациентов с ХБП и 918 здоровых лиц, показали, что для больных с додиализными стадиями почечной недостаточности

характерно обилие *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Escherichia Shigella*, *Desulfovibrio* и *Streptococcus*, а также пониженное содержание *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Pyramidobacter*, *Prevotellaceae* UCG-001 и *Prevotella* 9. Вместе с тем, у лиц на заместительной терапии функции почек содержание *Proteobacteria*, *Streptococcus* и *Fusobacterium* также было повышено, в то время как количество *Prevotella*, *Coprococcus*, *Megamonas* и *Faecalibacterium* снижалось. Изменения состава микробиоты у этих больных сопровождалось более высокими концентрациями триметиламина (ТМАО) и р-крезил сульфата и более низким содержанием КЦЖК [87].

Системные эффекты уремических токсинов микробного происхождения.

В процессе прогрессирования ХБП до терминальной стадии состав микробиоты претерпевает трансформацию из симбиотического в дисбиотическое состояние, что сопровождается повышением ферментации белков в толстой кишке и, как следствие, увеличением продукции уремических токсинов микробного происхождения, усиливающимся снижением их экскреции поврежденными почками [88]. Нарушения целостности кишечного барьера способствуют транслокации этих веществ через стенку кишечника в кровоток. Попадая в циркуляцию, продукты аномального микробного метаболизма, наряду с другими токсичными веществами, вызывают оксидативный стресс, местное и системное воспаление, а также могут оказывать патогенное воздействие на различные типы клеток, включая клетки почечных канальцев, иммунные и эндотелиальные клетки, клетки соединительной ткани. Их накопление связано с прогрессированием ХБП, сердечно-сосудистыми заболеваниями, белково-энергетической недостаточностью, повышенным риском тромбозомболических осложнений, неврологическими расстройствами, кальцификацией сосудов, увеличением кардиоваскулярной и общей смертности [89–91].

К настоящему времени было обнаружено, по меньшей мере, 150 различных уремических токсинов. Достижения в области метаболомных и протеомных исследований постоянно расширяют этот список, однако, доказать токсичность вновь обнаруженных молекул не всегда удается. На основе своих физико-химических характеристик, уремические токсины могут быть классифицированы на три группы [92]:

- водорастворимые низкомолекулярные молекулы (карбонильные соединения, пурины, никотиамиды);

- «средние молекулы» (фактор роста фибробластов-23, адипонектин, лептин, резистин, цитокины);

- молекулы различного размера, связанные с белками (конечные продукты гликирования, полиамины, гиппураты, производные индола, фенола и др.). В зависимости от места происхождения уремические токсины подразделяются на эндогенные, экзогенные или микробные.

К наиболее изученным уремическим токсинам микробного происхождения относятся индоксил сульфат, р-крезил сульфат и ТМАО. Их концентрация увеличивается пропорционально снижению выделительной функции почек [93]. При этом ТМАО эффективно удаляется с помощью диализа в отличие от связанных с белками индоксил сульфата и р-крезил сульфата, клиренс которых на диализе составляет 31,8 и 29,1 % соответственно [94].

Индоксил сульфат и р-крезил сульфат образуются в результате микробной ферментации ароматических аминокислот – триптофана, тирозина и фенилаланина. Было обнаружено, что индоксил сульфат вызывает повреждение подоцитов и тубулоинтерстициальный фиброз, способствующий прогрессированию ХБП [95]. Кроме того, высказано предположение, согласно которому повышенные уровни индоксил сульфата связаны с усилением окислительного стресса в эндотелиальных клетках, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, усилением жесткости сосудов, кальцификацией аорты, общей и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с ХБП [96, 97]. Неблагоприятные эффекты индоксил сульфата также включают ингибирующее действие на дифференцировку и функцию остеокластов, развитие адинамической болезни костей, остеопороза, снижение эритропоэза и стимуляцию апоптоза эритроцитов [98–100]. В экспериментальном исследовании у мышей с частичной нефрэктомией индоксил сульфат и р-крезил сульфат активировали внутрипочечную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и индуцировали интерстициальный фиброз и гломерулосклероз [101]. Н. Watanabe и соавт. показали, что накопление р-крезил сульфата связано с тяжелым повреждением канальцев у 5/6-нефрэктомизированных крыс, поскольку он повышал уровень окислительного стресса и воспалительных цитокинов [102]. Более высокое содержание р-крезил сульфата повышает риск заболевания периферических сосудов и дисфункции сосудистого доступа у гемодиализных больных [103].

ТМАО представляет собой токсичный метаболит кишечного происхождения, который образуется в результате высвобождения холина из фосфатидилхолина и его превращения в триметиламин микробной флорой кишечника. Триметиламин впоследствии преобразуется в ТМАО монооксигеназами печени. В модельных исследованиях на животных добавление холина и ТМАО в пищу приводит к тубулоинтерстициальному фиброзу и прогрессирующей почечной дисфункции [104]. Высказано предположение, что ТМАО усиливает атеросклероз и тромбоз, приводя к увеличению заболеваемости ишемической болезнью сердца. Поэтому ТМАО был предложен в качестве потенциального суррогатного маркера для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с почечной недостаточностью [105, 106]. В когорте больных с ХБП более высокие уровни ТМАО даже после поправки на традиционные факторы кардиоваскулярного риска были связаны с 1,9-кратным увеличением риска смертности от всех причин в течение 5-летнего периода наблюдения [104].

Дисбиотическая микробиота кишечника у больных с ХБП связана не только с усилением выработки уремических токсинов, но и с замедлением образования полезных метаболитов. Системные эффекты КЦЖК, содержание которых заметно снижается по мере прогрессирования почечной недостаточности, заключаются в замедлении атерогенеза, снижении уровня артериального давления, а также в уменьшении активности системного воспаления за счет подавления продукции цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и моноцитарный хемоаттрактантный белок [107].

Представленные данные свидетельствуют о том, что увеличение количества метаболитов, производимых дисбиотической микробиотой, является значимым фактором риска, способствующим прогрессированию ХБП и коморбидной патологии. Следовательно, попытка уменьшить количество уремических токсинов представляется разумной терапевтической стратегией для этой категории больных.

Механизмы влияния ХБП на состав микробиоты кишечника.

Снижение скорости клубочковой фильтрации и последующее повышение концентрации мочевины во внутриклеточном и внеклеточном компартментах приводят к ее интенсивному поступлению в желудочно-кишечный тракт. В просвете кишечника мочевина гидролизруется микробной

уреазой, образуя большое количество аммиака, который легко превращается в гидроксид аммония, взаимодействуя с водой. Это вызывает повышение люминального pH, раздражение и повреждение слизистой оболочки, способствует развитию энтероколита, а также оказывает негативное влияние на рост патобионтов [98]. Другим фактором, усиливающим изменения в биохимической среде кишечного тракта, является секреция значительного количества мочевой кислоты и оксалатов эпителием толстой кишки, представляющим адаптивную реакцию на снижение их экскреции почками [99,100]. Следует отметить, что аммиак и гидроксид аммония в отличие от оксалатов и мочевой кислоты хорошо растворимы в воде, поэтому могут достаточно легко попадать в системный кровоток и оказывать не только локальное, но и системное повреждающее действие. Эту особенность следует учитывать при оценке причин нарастания симптомов интоксикации при дисбактериозе у пациентов с ХБП.

Эффекты уремии могут усугубляться за счет диетических ограничений, рекомендуемых при ХБП. Рацион со сниженным содержанием калия, фосфора и пищевых волокон вследствие ограничения потребления фруктов, овощей, орехов и продуктов с высоким содержанием клетчатки уменьшает поступление крахмалов растительного происхождения в толстую кишку, где их ферментация бактероидами необходима для производства водорода, диоксида углерода, спирта и КЦЖК. Кроме того, эти продукты содержат много неперевариваемых сложных углеводов, являющихся основным источником питательных веществ для нормальной микробной флоры кишечника. Именно поэтому ограничение их приема способно существенно влиять на состав и метаболизм микробиоты. Среди причин, ассоциированных с развитием дисбактериоза у больных с ХБП, также можно выделить малоподвижный образ жизни и ограниченное потребление жидкости, замедляющие транзит химуса через кишку, а, следовательно, снижающие усвоение белка в тонкой кишке [87].

В дополнение к патофизиологическим механизмам, описанным выше, некоторые медицинские вмешательства могут в значительной степени отражаться на изменениях в биохимической и микробной среде желудочно-кишечного тракта у пациентов с прогрессирующей ХБП. Среди них препараты железа и различные фосфатсвязывающие агенты, такие как ацетат кальция, карбонат кальция, гидроксид алюминия, анионообменные смолы [101]. Частый прием антимикробных

средств, используемых для лечения инфекций сосудистого доступа, диализных перитонитов и других подобных осложнений, также оказывает немаловажное влияние на микрофлору кишечника у больных с терминальной почечной недостаточностью [102].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целостность и нормальная физиология слизисто-эпителиального слоя кишечника во многом определяются его взаимоотношениями с кишечной микробиотой. Измененный микробный состав тесно связан с дисфункцией кишечного барьера, которая часто сопровождается повышенной проницаемостью стенки кишки. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о наличии специфических патологических отклонений в микробиоте кишечника при ХБП со сдвигом микробного метаболизма преимущественно в сторону протеолитической ферментации. Изменения в биохимической среде кишечника, опосредованные уремией, в совокупности с диетическими ограничениями и медикаментозной полипрагмазией влияют на состав и функции кишечной микробиоты, а также нарушают целостность слизисто-эпителиального слоя. Фрагменты бактерий, продукты микробного происхождения и другие токсины попадают в кровоток через «дырявый кишечник», способствуя прогрессированию ХБП и связанных с ней осложнений. В настоящее время доступны различные методы (*in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*) оценки барьерных свойств и проницаемости кишечника, каждый из которых обладает уникальными преимуществами и недостатками. Дальнейшее изучение патогенетических связей в двунаправленной оси кишечник–почки может представить новые терапевтические возможности для профилактики и лечения ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Schultz I, Keita A. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells* 2020;17;9(8):1909. doi: 10.3390/cells9081909
- Wells J, Brummer R, Derrien M et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(3):171–193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015
- Chelakkot C, Ghim J, Ryu S. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med* 2018;50(8):1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x
- Groschwitz K, Hogan S. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(1):3–22. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
- Chakaroun R, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients* 2020;12(4):1082. doi: 10.3390/nu12041082
- Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F et al. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome* 2020;8(1):36. doi: 10.1186/s40168-020-00821-0
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016;1(3):135–145. doi: 10.1159/000447252
- Odenwald M, Turner J. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9):1075–1083. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Meijers B, Farré R, Dejongh S et al. Intestinal Barrier Function in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2018;10(7):298. doi: 10.3390/toxins10070298
- March D, Graham-Brown M, Stover C et al. Intestinal Barrier Disturbances in Haemodialysis Patients: Mechanisms, Consequences, and Therapeutic Options. *Biomed Res Int* 2017;2017:5765417. doi: 10.1155/2017/5765417
- Dekker J, Rossen J, Büller H, Einerhand A. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci* 2002;27(3):126–131. doi: 10.1016/s0968-0004(01)02052-7
- Paone P, Cani P. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020;69(12):2232–2243. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322260
- France M, Turner J. The mucosal barrier at a glance. *J Cell Sci* 2017;130(2):307–314. doi: 10.1242/jcs.193482
- Markov A, Aschenbach J, Amasheh S. The epithelial barrier and beyond: claudins as amplifiers of physiological organ functions. *IUBMB Life* 2017;69(5):290–296. doi: 10.1002/iub.1622
- Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2017;1397(1):66–79. doi: 10.1111/nyas.13360
- Markov A, Veshnyakova A, Fromm M et al. Segmental expression of claudin proteins correlates with tight junction barrier properties in rat intestine. *J Comp Physiol B* 2010;180(4):591–598. doi: 10.1007/s00360-009-0440-7
- Krug S, Amasheh S, Richter J et al. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. *Mol Biol Cell* 2009;20(16):3713–3724. doi: 10.1091/mbc.e09-01-0080
- Fanning A, Van Itallie C, Anderson J. Zonula occludens-1 and -2 regulate apical cell structure and the zonula adherens cytoskeleton in polarized epithelia. *Mol Biol Cell* 2012;23(4):577–590. doi: 10.1091/mbc.E11-09-0791
- Markov A, Aschenbach J, Amasheh S. Claudin clusters as determinants of epithelial barrier function. *IUBMB Life* 2015;67(1):29–35. doi: 10.1002/iub.1347
- Turner J. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9(11):799–809. doi: 10.1038/nri2653
- Macpherson A, Yilmaz B, Limenitakis J, Ganai-Vonarburg S. IgA Function in Relation to the Intestinal Microbiota. *Annu Rev Immunol* 2018;36:359–381. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053238
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384
- Hollander D, Kaunitz J. The "Leaky Gut": Tight Junctions but Loose Associations? *Dig Dis Sci* 2020;65(5):1277–1287. doi: 10.1007/s10620-019-05777-2
- Garcia-Castillo M, Chinnappen D, Lencer W. Membrane Transport across Polarized Epithelia. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(9):a027912. doi: 10.1101/cshperspect.a027912
- Kucharzik T, Lügering N, Rautenberg K et al. Role of M cells in intestinal barrier function. *Ann NY Acad Sci* 2000;915:171–183. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05240.x
- Bischoff S, Barbara G, Buurman W et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
- Muto S. Physiological roles of claudins in kidney tubule paracellular transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;312(1):F9–F24. doi: 10.1152/ajprenal.00204.2016

28. Prot-Bertoye C, Houillier P. Claudins in Renal Physiology and Pathology. *Genes (Basel)* 2020;11(3):290. doi: 10.3390/genes11030290
29. Man A, Bertelli E, Rentini S et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)* 2015;129(7):515–527. doi: 10.1042/CS20150046
30. Karhu E, Forsgard R, Alanko L et al. Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(12):2519–2526. doi: 10.1007/s00421-017-3739-1
31. Camilleri M, Madsen K, Spiller R et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease [published correction appears in *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(10):976. Van Meerveld, B G [corrected to Greenwood-Van Meerveld, B]]. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(6):503–512. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01921.x
32. Markov A, Falchuk E, Kruglova N et al. Claudin expression in follicle-associated epithelium of rat Peyer's patches defines a major restriction of the paracellular pathway. *Acta Physiol (Oxf)* 2016;216(1):112–119. doi: 10.1111/apha.12559
33. Radloff J, Falchuk E, Markov A, Amasheh S. Molecular Characterization of Barrier Properties in Follicle-Associated Epithelium of Porcine Peyer's Patches Reveals Major Sealing Function of Claudin-4. *Front. Physiol* 2017;14(8):579. doi: 10.3389/fphys.2017.00579
34. Fihn B, Sjöqvist A, Jodal M. Permeability of the rat small intestinal epithelium along the villus-crypt axis: effects of glucose transport. *Gastroenterology* 2000;119(4):1029–1036. doi: 10.1053/gast.2000.18148
35. Simanenkov V, Maev I, Tkacheva O et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758
36. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993;341(8858):1437–1439. doi: 10.1016/0140-6736(93)90882-h
37. Hollander D, Vadheim C, Brettholz E et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med* 1986;105(6):883–885. doi: 10.7326/0003-4819-105-6-883
38. Su L, Nalle S, Sullivan E et al. Genetic ablation of myosin light chain kinase limits epithelial barrier dysfunction and attenuates experimental inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136(5):A81. doi: 10.1016/S0016-5085(09)60365-6
39. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F et al. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* 2010;2(3):61–69. doi: 10.4240/wjgs.v2.i3.61
40. van Wijck K, Verlinden T, van Eijk H et al. Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: a randomized controlled crossover trial. *Clin Nutr* 2013;32(2):245–251. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.014
41. Galipeau H, Verdu E. The complex task of measuring intestinal permeability in basic and clinical science. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28(7):957–965. doi: 10.1111/nmo.12871
42. Rusticeanu M, Zimmer V, Lammert F. Visualising and quantifying intestinal permeability -where do we stand. *Ann Hepatol* 2021;23:100266. doi: 10.1016/j.aohp.2020.09.010
43. Knight R, Vrbancic A, Taylor B et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(7):410–422. doi: 10.1038/s41579-018-0029-9
44. Ranjan R, Rani A, Finn P, Perkins D. Multiomic Strategies Reveal Diversity and Important Functional Aspects of Human Gut Microbiome. *Biomed Res Int* 2018;2018:6074918. doi: 10.1155/2018/6074918
45. Herrmann J, Turner J. Beyond Ussing's chambers: contemporary thoughts on integration of transepithelial transport. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;310(6):423–431. doi: 10.1152/ajpcell.00348.2015
46. Dosh R, Jordan-Mahy N, Sammon C, Le Maitre C. Tissue Engineering Laboratory Models of the Small Intestine. *Tissue Eng Part B Rev* 2018;24(2):98–111. doi: 10.1089/ten.teb.2017.0276
47. Schutgens F, Clevers H. Human Organoids: Tools for Understanding Biology and Treating Diseases. *Annu Rev Pathol* 2020;15:211–234. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611
48. Bertiaux-Vandaële N, Youmba S, Belmonte L et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2165–2173. doi: 10.1038/ajg.2011.257
49. Johansson M, Hansson G. Preservation of mucus in histological sections, immunostaining of mucins in fixed tissue, and localization of bacteria with FISH. *Methods Mol Biol* 2012;842:229–235. doi: 10.1007/978-1-61779-513-8_13
50. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(9):821–834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143
51. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65. doi: 10.1038/nature08821
52. Turnbaugh P, Ley R, Hamady M et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244
53. Hooper L, Midtvedt T, Gordon J. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002;22:283–307. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.011602.092259
54. Burkholder P, McVeigh I. Synthesis of vitamins by intestinal bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1942;28:285–289. doi: 10.1073/pnas.28.7.285
55. Alam A, Leoni G, Quiros M et al. The microenvironment of injured murine gut elicits a local pro-restitutive microbiota. *Nat Microbiol* 2016;1:15021. doi: 10.1038/nmicrobiol.2015.21
56. Jones R, Luo L, Ardita C et al. Symbiotic lactobacilli stimulate gut epithelial proliferation via Nox-mediated generation of reactive oxygen species. *EMBO J* 2013;32(23):3017–3028. doi: 10.1038/emboj.2013.224
57. Johansson M, Jakobsson E, Holmén-Larsson J et al. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe* 2015;18(5):582–592. doi: 10.1016/j.chom.2015.10.007
58. Round J, Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313–323. doi: 10.1038/nri2515
59. den Besten G, van Eunen K, Groen A et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54:2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012
60. Peng L, Li Z, Green R et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009;139(9):1619–1625. doi: 10.3945/jn.109.104638
61. Hamer H, Jonkers D, Venema K et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(2):104–119. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
62. Smith P, Howitt M, Panikov N et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341(6145):569–573. doi: 10.1126/science.1241165
63. Hudcovic T, Kolinska J, Klepetar J et al. Protective effect of *Clostridium tyrobutyricum* in acute dextran sodium sulphate-induced colitis: differential regulation of tumour necrosis factor- α and interleukin-18 in BALB/c and severe combined immunodeficiency mice. *Clin Exp Immunol* 2012;167(2):356–365. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04498.x
64. Willemsen L, Koetsier M, van Deventer S, van Tol E. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E(1) and E(2) production by intestinal myofibroblasts. *Gut* 2003;52(10):1442–1447. doi: 10.1136/gut.52.10.1442

65. Salvadori M, Tsalouchos A. Microbiota, renal disease and renal transplantation. *World J Transplant* 2021;11(3):16–36. doi: 10.5500/wjt.v11.i3.16
66. Sekirov I, Russell S, Antunes L, Finlay B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
67. Yu L, Wang J, Wei S, Ni Y. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012;3(1):27–43. doi: 10.4291/wjgp.v3.i1.27
68. Ge X, Ding C, Zhao W et al. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med*. 2017;15(1):13. doi: 10.1186/s12967-016-1105-4
69. Husebye E, Hellstrom P, Sundler F et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280(3):G368–380. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.3.G368
70. McNamara N, Basbaum C. Signaling networks controlling mucin production in response to Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Glycoconj J* 2001;18(9):715–722. doi: 10.1023/a:1020875423678
71. Cosola C, Rocchetti M, Sabatino A et al. Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches? *J Nephrol* 2019;32(1):27–37. doi: 10.1007/s40620-018-0516-0
72. Scanlan P, Shanahan F, O'Mahony C, Marchesi J. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease [published correction appears in *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1671]. *J Clin Microbiol* 2006;44(11):3980–3988. doi: 10.1128/JCM.00312-06
73. Chakaroun R, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients* 2020;12(4):1082. doi: 10.3390/nu12041082
74. Xie Y, Bowe B, Mokdad A et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018;94(3):567–581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011
75. Lee Y, Hung S, Wang H et al. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1482. doi: 10.1097/MD.0000000000001482
76. Costa-Moreira P, Vilas-Boas F, Teixeira Fraga A, Macedo G. Particular aspects of gastroenterological disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a clinically focused review. *Scand J Gastroenterol* 2020;55(2):129–138. doi: 10.1080/00365521.2020.1722217
77. Vaziri N, Dure-Smith B, Miller R, Mirahmadi M. Pathology of gastrointestinal tract in chronic hemodialysis patients: an autopsy study of 78 cases. *Am J Gastroenterol* 1985;80(8):608–611
78. Лукичев БГ, Румянцев АШ, Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. *Нефрология* 2018;22(4):57–73. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
- Lukichev BG, Rumyantsev AS, Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney disease. Message one. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):57–73. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
79. Simenhoff M, Saukkonen J, Burke J et al. Bacterial populations of the small intestine in uremia. *Nephron* 1978;22(1–3):63–68. doi: 10.1159/000181424
80. Simenhoff M, Saukkonen J, Burke J et al. Amine metabolism and the small bowel in uraemia. *Lancet* 1976;2(7990):818–821. doi: 10.1016/s0140-6736(76)91207-1
81. Meinardi S, Jin K, Barletta B et al. Exhaled breath and fecal volatile organic biomarkers of chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(3):2531–2537. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.12.006
82. Lee H, Pahl M, Vaziri N, Blake D. Effect of hemodialysis and diet on the exhaled breath methanol concentration in patients with ESRD. *J Ren Nutr* 2012;22(3):357–364. doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.003
83. Vaziri N, Wong J, Pahl M et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83(2):308–315. doi: 10.1038/ki.2012.345
84. Wong J, Piceno Y, DeSantis T et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014;39(3):230–237. doi: 10.1159/000360010
85. Wang X, Yang S, Li S et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut* 2020;69(12):2131–2142. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319766
86. Moco S, Martin F, Rezzi S. Metabolomics view on gut microbiome modulation by polyphenol-rich foods. *J Proteome Res* 2012;11(10):4781–4790. doi: 10.1021/pr300581s
87. Zhao J, Ning X, Liu B et al. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail* 2021;43(1):102–112. doi: 10.1080/0886022X.2020.1864404
88. Ермоленко ВМ, Михайлова НА, Батэрдэнэ С. Уремический синдром и уремические токсины (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2008;10(3,4):182–272
- Ermolenko V, Mikhailova N, Baterdene S. Uremic syndrome and uremic toxins (Review). *Nephrology and dialysis* 2008;10(3,4):182–272. (In Russ.)
89. Fryc J, Naumnik B. Thrombolome and Its Emerging Role in Chronic Kidney Diseases. *Toxins (Basel)* 2021;13(3):223. doi: 10.3390/toxins13030223
90. Chao C, Lin S. Uremic Toxins and Frailty in Patients with Chronic Kidney Disease: A Molecular Insight. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6270. doi: 10.3390/ijms22126270
91. Rysz J, Franczyk B, Lawiński J et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)* 2021;13(4):252. doi: 10.3390/toxins13040252
92. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins (Basel)* 2018;10(1):33. doi: 10.3390/toxins10010033
93. Kim S, Song I. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med* 2020;35(6):1305–1316. doi: 10.3904/kjim.2020.411
94. Bain M, Faull R, Fornasini G et al. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1300–1304. doi: 10.1093/ndt/gfk056
95. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Nakamura T et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One* 2014;9(9):e108448. doi: 10.1371/journal.pone.0108448
96. Barreto F, Barreto D, Liabeuf S et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1551–1558. doi: 10.2215/CJN.03980609
97. Лукичев БГ, Подгасецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев АШ. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология* 2014;18(1):25–32. doi: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24
- Lukichev BG, Karunnaya AV, Rumyantsev AS. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(1):25–32. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24
98. Mozar A, Louvet L, Godin C et al. Indoxyl sulphate inhibits osteoclast differentiation and function. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(6):2176–2181. doi: 10.1093/ndt/gfr647
99. Chiang C, Tanaka T, Inagi R et al. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011;91(11):1564–1571. doi: 10.1038/labinvest.2011.114
100. Ahmed M, Abed M, Voelkl J, Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC Nephrol* 2013;14:244. doi: 10.1186/1471-2369-14-244
101. Sun C, Chang S, Wu M. Uremic toxins induce kidney

fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One* 2012;7(3):e34026. doi: 10.1371/journal.pone.0034026

102. Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int* 2013;83(4):582–592. doi: 10.1038/ki.2012.448

103. Lin C, Pan C, Liu H et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis* 2012;225(1):173–179. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.012

104. Tang W, Wang Z, Kennedy D et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015;116(3):448–455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360

105. Stubbs J, House J, Ocque A et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is Elevated in CKD and Correlates with Coronary Atherosclerosis Burden. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):305–313. doi: 10.1681/ASN.2014111063

106. Koeth R, Wang Z, Levison B et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19(5):576–585. doi: 10.1038/nm.3145

107. Layden B, Angueira A, Brodsky M et al. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res* 2013;161(3):131–140. doi: 10.1016/j.trsl.2012.10.007

108. Vaziri N, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;37(1):1–6. doi: 10.1159/000345969

109. Lau W, Chang Y, Vaziri N. The consequences of altered microbiota in immune-related chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(10):1791–1798. doi: 10.1093/ndt/gfaa087

110. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol* 2017;32(11):2005–2014. doi: 10.1007/s00467-016-3527-x

111. Lee T, Clavel T, Smirnov K et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 2017;66(5):863–871. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309940

112. Vaziri N, Zhao Y, Pahl M. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(5):737–746. doi: 10.1093/ndt/gfv095

Сведения об авторах:

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

Проф. Марков Александр Георгиевич, д-р. биол. наук
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.
Санкт-Петербургский государственный университет, каф.
общей физиологии. Тел.: +7(812) 3289589, E-mail: a.markov@spbu.ru ORCID: 0000-0002-2867-044X

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

About the authors:

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

Prof. Alexander G. Markov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaj nab. 7-9, St. Petersburg, State University, Department of General Physiology. Phone: +7 (812) 3289589; E-mail: a.markov@spbu.ru ORCID: 0000-0002-2867-044X

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

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

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

Статья поступила в редакцию 02.10.2021;
одобрена после рецензирования 15.01.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 02.10.2021;
approved after reviewing 15.01.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© Ю.В. Наточин, О.Б. Чернышев, 2022
УДК 544.6.018.4-06 : 578.834.1

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-27-33

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРЕДВЕСТНИК ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Юрий Викторович Наточин^{1✉}, Олег Борисович Чернышев²

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия;

² Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

¹ natochin1@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2075-5403>

² holger_tch@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4874-9964>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Исследование ключевых гомеостатических физико-химических параметров сыворотки крови, характеризующих состояние пациента при COVID-19 разной степени тяжести. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 94 пациента с COVID-19, возраст от 24 до 102 лет, медиана – 67 лет, мужчин – 43, женщин – 51. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я – 40 пациентов с относительно легким течением, 2-я – 22 пациента с тяжелым течением заболевания, после лечения они выписаны из клиники, 3-я – 32 пациента с очень тяжелым течением COVID-19 и летальным исходом. В сыворотке крови концентрация ионов измерена на Gem Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, США), клинический анализ выполнен на гематологическом анализаторе BC-5380c Mindray («Mindray», Китай), биохимические исследования – на анализаторе Architect c4000 (Abbott Laboratories, США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Предвестниками тяжелого состояния у пациентов с COVID-19 было увеличение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови с $32,7 \pm 0,6$ (легкое течение) до $44,7 \pm 2,1$ ($p < 0,01$), снижение концентрации ионизированного Ca^{2+} при средней тяжести болезни с $1,08 \pm 0,01$ до $0,9 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,01$) при тяжелом течении, резкое увеличение концентрации С-реактивного белка с $44 \pm 8,6$ до $175 \pm 14,7$ мг/л ($p < 0,01$) на пике болезни. В пределах референтных значений при COVID-19 в сыворотке крови сохранялась концентрация билирубина и креатинина; концентрация общего белка была у нижних границ нормы, уровень глюкозы был несколько выше нормы, содержание ферритина возрастало по сравнению с референтными значениями. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Предвестниками резкого ухудшения состояния пациентов при COVID-19 служат увеличение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, снижение концентрации ионизированного Ca^{2+} , резкое увеличение концентрации С-реактивного белка.

Ключевые слова: COVID-19, Na^+/K^+ -отношение, креатинин, сыворотка крови, ионизированный Ca^{2+} , С-реактивный белок, почка

Источник финансирования. Работа выполнена по госзаданию №075-00776-19-02.

Для цитирования: Наточин Ю.В., Чернышев О.Б. Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19. *Нефрология* 2022;26(1):27-33. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-27-33

ELECTROLYTE CONCENTRATION IN BLOOD SERUM AS PROGNOSTIC OF SEVERE COURSE COVID-19

Yuri V. Natochin^{1✉}, Oleg B. Chernyshev²

¹ I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;

² City Hospital of the Holy Great Martyr George, Saint-Petersburg, Russia

¹ natochin1@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2075-5403>

² holger_tch@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4874-9964>

ABSTRACT

THE AIM. To study the key homeostatic physicochemical parameters of blood serum characterizing the patient's state with COVID-19 of varying severity. **Patients and methods.** The study involved 94 patients with COVID-19, age from 24 to 102 years, median – 67 years, men – 43, women – 51. Patients were divided into 3 groups: 1st – 40 patients with a relatively mild course, 2nd – 22 patients with a severe course of the disease, after treatment they were discharged from the clinic, the 3rd – 32 patients with a very severe course of COVID-19 and a fatal outcome. The concentration of ions in blood serum was measured

on a Gem Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, USA), clinical analysis was performed on a BC-5380c Mindray hematology analyzer (Mindray, China), biochemical studies were performed on an Architect c4000 analyzer (Abbott Laboratories, USA). **RESULTS.** The harbingers of a serious impairment in patients with COVID-19 were an increase in the Na^+/K^+ ratio in blood serum from $32,7 \pm 0,8$ to $44,7 \pm 2,1$ ($p < 0,01$), a decrease in the concentration of ionized Ca^{2+} from $1,08 \pm 0,01$ to $0,9 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,01$), a sharp increase in the concentration of C-reactive protein from $43,6 \pm 8,6$ to $175 \pm 14,7$ mg/l ($p < 0,01$). Within the reference values with COVID-19 the concentration of bilirubin and creatinine in the blood serum remained normal; the concentration of total protein was at the lower limits of the normal range, the glucose level was slightly higher than normal, and ferritin was increased compared to the reference values. **CONCLUSION.** Harbingers of a sharp impairment in COVID-19 are an increase in the Na^+/K^+ ratio in the blood serum, a decrease of the of ionized Ca^{2+} concentration, a sharp increase in C-reactive protein concentration.

Keywords: COVID-19, Na^+/K^+ ratio, creatinine, blood serum, ionized Ca^{2+} , C-reactive protein, kidney

Source of financing. The work was carried out according to the state assignment No. 075-00776-19-02.

Для цитирования: Natochin Yu.V., Chernyshev O.B. Electrolyte concentration in blood serum as prognostic of severe course COVID-19. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):27-33 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-27-33

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 (SARS-CoV-2, COVID-19) привлекла внимание клиницистов, иммунологов, микробиологов, специалистов различных направлений биомедицины для глубокого изучения патогенеза заболевания и поиска рациональных и эффективных способов лечения [1–4]. Проведенные исследования COVID-19 показывают необходимость изучения не только источника болезни, но и реакции макроорганизма при развитии этого многоликого патологического процесса. Изучение локусов, вовлеченных в развитие заболевания, выявило патологические изменения в системе дыхания, свертывания крови [5], функции желудочно-кишечного тракта [6, 7] и др. Изучение электролитного обмена показало развитие гипокалиемии [8–10]. Имеются данные о биомаркерах, изменении концентрации С-реактивного белка при COVID-19 [11–13]. Опубликованы результаты системного анализа этого заболевания [14]. Однако мало внимания обращается на исследование состояния организма как целого, особенностей состояния физико-химических параметров жидкостей внутренней среды пациента, гомеостаза в динамике при разных вариантах течения болезни, где почки играют ключевую роль. Этот подход имеет решающее значение в расшифровке общих реакций, диагностике, динамике изменения разных систем организма, что необходимо для разработки оптимальных методов терапии. К базовым параметрам организма, от которых зависит любая физиологическая функция при развитии патологического процесса, можно отнести объем каждой клетки тела, ее мембранный потенциал, внутриклеточную передачу информации (вторичные мессенджеры), реакцию на развитие воспаления. Исходя из такого подхода, нами были выбраны критерии изучения физико-химических параме-

тров в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 в разной степени тяжести: Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови, концентрация ионизированного Ca^{2+} и концентрация СРБ. Решению этих задач посвящено настоящее исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились 94 пациента, госпитализированных по поводу COVID-19. Возраст обследованных составлял от 24 до 102 лет, медиана – 67 лет, число мужчин составило – 43, женщин – 51 человек. Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й из них было 40 пациентов с относительно легким течением болезни. Во 2-й группе были 22 пациента с тяжелым течением заболевания, которые после лечения выписаны из клиники. В 3-ю группу включены 32 пациента с очень тяжелым течением заболевания и летальным исходом.

Лабораторные методы исследования: изучение ионного состава крови проводилось на аппарате «Gem Premier 3000» («Instrumentation Laboratory», США), клинический анализ крови – на гематологическом анализаторе «BC-5380c Mindray» (Mindray, Китай), биохимическое изучение сыворотки крови – на анализаторе «Architech c4000» («Abbott Laboratories», США).

Комплексное лечение проводилось в зависимости от тяжести состояния пациентов в соответствии с рекомендациями МЗ РФ (версии 1-11) по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 [15].

Для оценки результатов исследования использовали электронные таблицы «Microsoft Excel 2017» («Microsoft Corp.», США) с статистической надстройкой «AtteStat». Данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее значение $\pm$ ошибка среднего). Сравнение между группами проводили

с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа и теста Холм–Шидака для попарного сравнения средних значений. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование биохимических параметров сыворотке крови позволило дать общую оценку состояния разных видов обмена веществ в зависимости от тяжести течения заболевания. Критерием метаболизма белков и углеводов было изучение концентрации общего белка и глюкозы. Концентрация общего белка была у нижних границ референтных значений, уровень глюкозы при среднем и тяжелом течении COVID-19 превышал верхнюю границу референтных величин. Концентрация общего билирубина оставалась в границах нормы (табл. 1).

Сопоставление концентрации этих веществ при поступлении в стационар и при выписке после лечения, а в крайне тяжелых случаях в дни, предшествующие летальному исходу, не только не выявило резких изменений этих показателей, во многих случаях не было значительных отклонений от референтных значений (табл. 1). Изучение концентрации билирубина, креатинина и ферритина в сыворотке крови позволило в определенной степени оценить функциональ-

ную способность печени и почек. Концентрация креатинина находилась в границах нормы, что свидетельствует о достаточной эффективности деятельности почек, сохранности гломерулярной фильтрации, а тем самым и почечного кровотока. Концентрация ферритина возрастала в сыворотке крови во всех группах COVID-19, особенно была увеличена при средней тяжести болезни (см. табл. 1). При различных вариантах течения, судя по данным о концентрации общего белка, билирубина, глюкозы и ферритина, остается эффективной деятельность печени, реакция на эндогенный инсулин, в конечном счете, поддержание многих физико-химических показателей сыворотки крови (см. табл. 1).

Концентрация С-реактивного белка. Концентрация этого маркера воспалительного процесса была резко увеличена как при тяжелом течении COVID-19, так и у пациентов со средней тяжестью течения COVID-19. Обращает внимание, что изменение СОЭ было менее выражено, чем сдвиги концентрации СРБ (табл. 2), а при легком течении заболевания происходила его нормализация ко времени выписки из клиники.

Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови. Измерение концентрации катионов проводилось как в пробах сыворотки венозной, так и артериальной крови в зависимости от того находился пациент в обычной палате или в отделении реанимации, что

Таблица 1 / Table 1

Концентрация органических веществ в сыворотке венозной крови у пациентов с COVID-19 Organic substances concentration in the serum of venous blood in patients with COVID-19

Параметр, течение COVID-19	Белок общий, г/л	Креатинин, мкмоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Ферритин, мкг/л
Норма	65-85	62-115	5-21	4,2-6,1	10-250
Легкое	67,1±0,9	90,4±3,2	12,4±1,1	6,5±0,4	428±100
Среднее	65,4±1,2	97,2±5,8	14,3±2,4	7,8±0,7	893±154*
Тяжелое	62,5±1,2**	107±6,8	16,3±2,6	7,0±0,6	715±110

Примечание к табл. 1 – 3. В графе «Параметр» (норма) приведены референтные данные клинической лаборатории при использовании аппаратуры, указанной в разделе «Методы». Достоверность отличий рассчитана по отношению к группе с легким течением COVID-19: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (к табл. 1, 2, 3).

Таблица 2 / Table 2

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрация С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с COVID-19 Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein concentration (CRP) in patients with COVID-19

Параметр, течение COVID-19	СОЭ, мм/ч	СРБ max, мг/л	СРБ исх., мг/л	СРБ вып., мг/л
Норма	0-30	0-10	0-10	0-10
Легкое	15±2	61±11,9	44±8,6	7±1,1
Среднее	20±3,1	128±16,7**	101±16,4**	24±5,8**
Тяжелое	15±2,8	175±14,7**	111±13,9**	128±15,6**

Примечание к табл. 2 и 3. Исх. – при поступлении; вып. – при выписке или в конце периода наблюдения; сыворотка венозной крови – вен.; сыворотка артериальной – арт., max – максимальное значение показателя у пациента.

Таблица 3 / Table 3

Концентрация катионов в сыворотке крови
Blood serum cations concentration

Параметр		Течение COVID-19		
		легкое n=40	среднее n=22	тяжелое n=32
Na, 135–145 ммоль/л	вен. исх.	138,0±0,7	137,0±1,2	138,0±1,1
	вен. вып.	138,7±1,2	138,4±0,9	139,7±1,5
	арт. исх.	–	133,6±1,3	135,7±1,6
	арт. вып.	–	135,2±0,9	135,7±1,6
K, 3,5–5,1 ммоль/л	вен. исх.	4,3±0,1	4,0±0,1	4,5±0,2
	вен. вып.	4,3±0,1	4,2±0,1	4,8±0,1
	арт. исх.	–	3,6±0,1	3,9±0,2
	арт. вып.	–	3,9±0,1	5,2±0,3**

указано в таблицах и на рисунках. Изучение концентрации катионов выявило изменения, которые диагностически оказались предвестниками крайне тяжелого течения болезни. Измерение концентрации основного катиона внеклеточной жидкости, сыворотке крови Na^+ и основного внутриклеточного катиона K^+ у пациентов всех групп показало, что они находились в пределах признанных границ нормы (табл. 3). В данном исследовании при изучении COVID-19 нами был использован еще один критерий – расчет соотношения между концентрацией Na^+ и K^+ у пациентов на разных стадиях заболевания. Он оказался чрезвычайно информативен – чем тяжелее протекало заболевание, тем выше было значение этого коэффициента, особенно возрастало в случаях, завершившихся летальным исходом (рис. 1).

Анализ результатов обследования пациентов 2-й и 3-й группы, находившихся в отделении реанимации, подтвердил, что для оценки электролитного обмена необходимо изучать динамику изменения каждого из этих показателей. Прежде всего, это касается ионов Ca^{2+} и K^+ , концентрация Na^+ поддерживается относительно стабильно. Концентрация K^+ в сыворотке крови вначале снижается, достигая нижних границ нормы, затем наступает кратковременная гипокалиемия (рис. 2, табл. 3). В этот период времени Na^+/K^+ -отношение превышает у многих пациентов величину 41, а в некоторых случаях достигает 58, а затем через несколько дней ситуация меняется, и отмечается нормализация этого параметра, благодаря повышению концентрации K^+ . Это может быть результатом компенсаторной реакции, лечения либо следствием усиления утечки ионов калия из клеток различных органов. Выраженная гипокалиемия (ниже 3,5 ммоль/л) была выявлена у 20 из 47 обследованных в отделении реанимации, хотя снижение концентрации K^+ на-

блюдалось практически у всех пациентов, а затем наступало возвращение в зону референтных значений.

Концентрация ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови. Этот катион участвует в осуществлении различных функций клетки, он имеет особенное значение в передаче внутриклеточной информации. По мере ухудшения состояния пациентов при COVID-19 достоверно снижается кон-

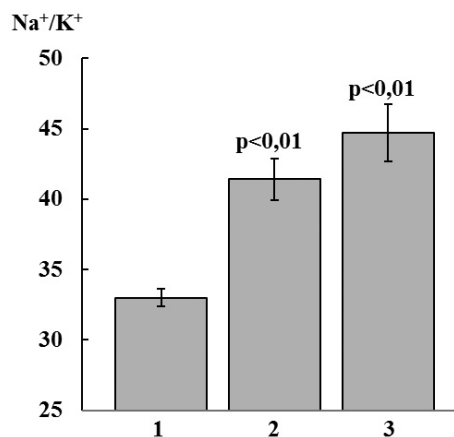


Рисунок 1. Na^+/K^+ отношение в сыворотке артериальной крови при COVID-19 разной степени тяжести.

1 – COVID-19, легкое течение (n=39); 2 – COVID-19, течение средней степени тяжести (n=18); 3 – тяжелое течение COVID-19 с летальным исходом (n=15). Достоверность отличий к группе с легким течением заболевания. По оси ордината – Na^+/K^+ отношение.

Figure 1. Na^+/K^+ ratio in blood serum with COVID-19 of varying severity.

Note. Vertical – Na^+/K^+ ratio. 1 – control, 2 – COVID-19 of moderate severity, 3 – severe course of COVID-19 with a fatal outcome. Significance of differences to the group with mild course of the disease.

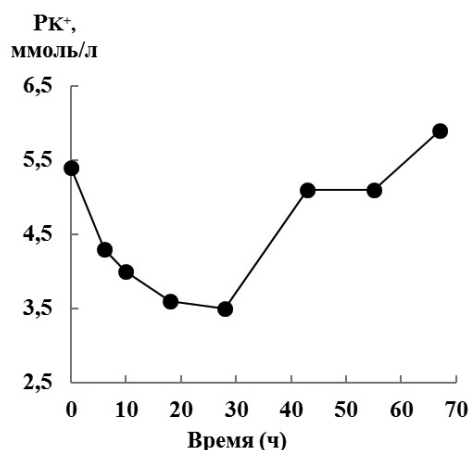


Рисунок 2. Динамика концентрации K^+ в сыворотке артериальной крови у пациента при COVID-19.

По оси абсцисса – время исследования, ч; по оси ордината – концентрация K^+ , ммоль/л в сыворотке крови.

Figure 2. Dynamics of K^+ in arterial blood serum concentration in COVID-19.

Note. Abscissa – research time, h; ordinate – serum K^+ concentration, mmol

центрация ионизированного кальция в сыворотке крови (рис. 3); эта картина наблюдалась у 87% обследованных с тяжелым течением, находившихся в отделении реанимации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволили выявить 3 критерия, предшествующие ухудшению состояния пациентов с COVID-19: 1) увеличение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, 2) возрастание концентрации СРБ, 3) уменьшение концентрации ионизированного Ca^{2+} . Это не только симптомы тяжелого течения болезни, но они могут быть индикаторами при поиске путей лечения, чтобы начать его на более ранних этапах болезни, когда симптомы уже выявлены, но еще не резко выражены и необходимо искать способы предотвращения трагического исхода. Концентрация ионов Na и K в сыворотке крови человека регулируется при участии почек эндокринными факторами и вегетативной нервной системы, что обеспечивает водно-солевой гомеостаз [16]. Имеются ряд патологических состояний, при которых выявляется гипо- или гиперкалиемия, гипо- или гипернатриемия, гипо- или гиперкальциемия [17]. В настоящем исследовании впервые показано важное значение расчета Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови в диагностике течения COVID-19. Использование этого показателя, а не только данных о концентрации Na^+ или K^+ , состояло в том, чтобы оценить диагностическое значение исходных параметров, если наступает разнонаправленное или небольшое изменение концентрации каждого из этих ионов. Когда речь идет о мембранном потенциале, то ключевое значение имеет соотношение концентрации K^+ в цитоплазме клетки и Na^+ во внеклеточной жидкости. В нашей работе проанализирован иной параметр Na^+/K^+ -отношение в сыворотке крови, как самостоятельный показатель, чтобы выяснить его диагностическое значение, понять, как он меняется у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести.

В норме колебания концентрации K^+ в сыворотке, согласно референтным данным клинического лабораторного анализа, составляют – 1,6 ммоль/л, а Na^+ – 10 ммоль/л (см. табл. 3). Для вычисления среднего значения нами была использована медиана референтного значения концентрации Na^+ , которая находится в зоне от 135 до 145–140 ммоль/л, что равно среднему значению его концентрацией у здорового человека, в случае концентрации K^+ подобный расчет даёт величину

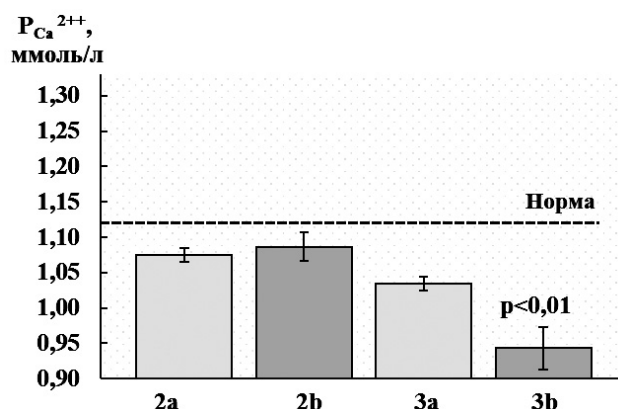


Рисунок 3. Концентрация Ca^{2+} в сыворотке артериальной крови у пациентов с COVID-19 при поступлении (a) и выписке (b).
Figure 3. Concentration of Ca^{2+} in arterial blood serum in patients with COVID-19 at admission (a) and discharge (b).

Примечание. 2 – пациенты с COVID-19 средней тяжести (n=22), 3 – пациенты с COVID-19 – тяжелое течение COVID-19 с летальным исходом. Достоверность отличий в группе с тяжелым течением заболевания (n=32): 3b – $p<0,01$.

Note. 2 – patients with COVID-19 of moderate severity (n=22), 3 – patients with COVID-19 – severe course of COVID-19 with a fatal outcome (n=32). Significant difference: 3b – $p<0,01$.

ну 3,5–5,1=4,3 ммоль/л. Следовательно, Na^+/K^+ -отношение в норме 140:4,3=32,6. Это нашло подтверждение при обследовании пациентов с легкой формой COVID-19, когда найдено практически такое же значение этого показателя (см. рис. 1).

Нарушение проницаемости плазматической мембраны для K^+ в любой клетке, включая эритроцит, приведет к утечке калия из клеток и повышение его концентрации во внеклеточной жидкости, а затем в сыворотке крови. В обычных условиях система регуляции водно-солевого обмена у человека строго отслеживает этот показатель и поддерживает стабильные величины концентрации Na^+ и K^+ в сыворотке крови. Na^+ является основным осмотически активным компонентом внеклеточной жидкости, от осмоляльности сыворотки крови зависит объем каждой клетки тела, включая нейроны и кардиомиоциты. Наши данные показывают, что важнейшее значение для гомеостаза и диагностики приобретает не просто однократное измерение концентрации каждого из этих катионов, а анализ динамики данного показателя у пациента (см. рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при длительном наблюдении у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в сыворотке крови вначале отмечается постепенное снижение концентрации K^+ на фоне относительно стабильного уровня Na^+ , что выражается в драматическом увеличении Na^+/K^+ -соотношения (см. рис. 1). У отдельных пациентов было выявлено падение концентрации K^+ ниже 3,5 ммоль/л, а за-

тем шло повышение концентрации K^+ до более высоких значений. В связи с этим были проведены расчеты концентрации K^+ во всех пробах и статистическая обработка данных с выявлением минимального значения концентрации K^+ при многократном обследовании пациентов (см. табл. 3). Эти данные совпадают с описанной в литературе склонностью пациентов с COVID-19 к гипокалиемии [8]. Динамическое изучение этого показателя в нашей работе показало, что низкая концентрация K^+ сменяется его повышением (см. рис. 2). После снижения концентрации K^+ в сыворотке крови у некоторых пациентов наблюдается увеличение концентрации K^+ , хотя состояние пациента остается очень тяжелым. Это угрожающий симптом: одной из причин восстановления Na^+/K^+ -отношения может быть не истинный лечебный эффект, а начинающийся гемолиз либо увеличение проницаемости для K^+ плазматических мембран разных клеток организма, что обуславливает утечку K^+ из клеток и снижение Na^+/K^+ -отношения.

Концентрация K^+ в сыворотке крови зависит от многих факторов поддержания его баланса при участии почек, проницаемости плазматических мембран для калия, работе Na/K насоса, аккумуляция K^+ в клетке. Уменьшение объема клетки может служить стимулом для увеличения поступления K^+ в клетку, что должно обеспечить стабилизацию соотношения с внеклеточным Na^+ , восстановление её объема, мембранного потенциала. Наряду с этим, могут развиваться патологическое изменение ионной проницаемости мембран клеток, возрастание потери K^+ из клеток в сыворотку крови. Оценка проницаемости для K^+ мембран разных клеток в условиях целостного организма *in vivo* и в настоящее время технически неосуществима, а извлечение эритроцитов или иных клеток для измерения этого параметра *in vitro* не даст ответа. В клетках концентрация K^+ достигает 130 ммоль/л и выше, в сыворотке крови она составляет около 4–4,5 ммоль/л.

Сказанное выше свидетельствует о клиническом значении расчета показателя Na^+/K^+ -отношения, который при COVID-19 средней тяжести значительно растет (см. рис. 1), а при его тяжелом течении может достигать очень высоких значений – 57 и более. Полученные результаты показывают, что у части пациентов после достижения нижних значений концентрации K^+ в сыворотке крови начинается постепенное повышение этой величины, несмотря на тяжелое состояние пациента. Исключительно важно под-

черкнуть, что в таких случаях часто речь идет о пациентах с COVID-19, у которых через некоторое время после появления такого симптома наступал летальный исход. Из этого следует клинически важный вывод, что увеличение Na^+/K^+ -отношения при значениях более 40 требует экстренных мер по реабилитации пациента. В этих условиях последующее повышение уровня K^+ в сыворотке крови может не отражать истинной картины состояния пациента, если это увеличение концентрации K^+ обусловлено утечкой этого иона из клеток. Эти данные указывают на необходимость динамического измерения концентрации K^+ и Na^+ , а при падении уровня K^+ и нарастающем Na^+/K^+ -отношении разработке строго продуманной системы клинических действий по устранению стимула для гипокалиемии.

Симптомом резкого ухудшения состояния пациентов с COVID-19 было снижение концентрации ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови, которое наблюдалось у 40 из 46 обследованных пациентов. Таким образом, ухудшение состояние пациентов с COVID-19 сопровождалось: 1) возрастанием Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, 2) уменьшением в ней концентрации ионизированного Ca^{2+} и 3) увеличением концентрации СРБ. Естественно, возникал вопрос, в какой степени эти высокодостоверные изменения коррелируют друг с другом, поскольку они отражают разные физиологические функции. Оказалось, что каждый из этих процессов имеет свою временную динамику. Перечисленные симптомы всегда выявлялись у пациентов с тяжелым течением COVID-19, но отсутствовал параллелизм их нарастания. Детально разработаны терапевтические подходы лечения COVID-19 [15, 18], а полученные нами результаты характеризуют изменения физико-химических параметров сыворотки при COVID-19 и могут служить новыми ориентирами при оценке состояния пациентов и поиске новых, патогенетически важных подходов к терапии. Эти данные могут стать основой разработки селективной лекарственной терапии на более ранних стадиях болезни, когда симптомы уже выражены, но еще сохранена возможность и надежда благоприятного варианта течения болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предвестниками резкого ухудшения состояния и возможного летального исхода при COVID-19 служат повышение Na^+/K^+ -отношения в сыворотке крови, снижение концентрации ионизиро-

ванного Ca^{2+} , резкое увеличение концентрации СРБ на фоне нормальных значений концентрации креатинина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Бобкова СС, Жуков АА Проценко ДН и др. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова* 2021; 1:57–68
- Bobkova SS, Zhukov AA Protsenko DN et al. Critical analysis of the “cytokine storm” concept in patients with novel coronavirus infection Covid-19. Literature review. *Bulletin of Intensive Care. A.I. Saltanova* 2021; 1:57–68 (in Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68
2. Machhi N, Herskovitz J, Senan AM et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020; 15(3):359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
3. Добронравов ВА, Ватазин АВ, Смирнов АВ и др. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция Ассоциации нефрологов). *Нефрология* 2021; 25(1):9–17
- Dobronravov VA, Vatazin AV, Smirnov AV et al. Renal service during the COVID-19 pandemic (Association of nephrologists position statement). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25(1):9–17 (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17>
4. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490):473–474. doi: 10.1126/science.abb8925
5. Perico L, Benigni A, Casiraghi F et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(1):46–64. doi: 10.1038/s41581-020-00357-4
6. Бахарева СД, Бауло ЕВ, Быкова СВ и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Тер арх* 2021; 93(3):343–347
- Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV et al. COVID-19 and the small intestine. *Ter arch* 2021; 93(3):343–347 (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.03.200662
7. Мнацаканян МГ, Погромов АП, Лишута АС и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Тер арх* 2021; 93(4):427–430
- Mnatsakanyan MG, Pogromov AP, Lishuta AS et al. Mechanisms of liver damage in COVID-19. *Ter arch* 2021; 93(4):427–430 (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.04.200733
8. Chen D, Li X, Song Q, Hu C et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open* 2020; 3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
9. Mabillard H, Sayer JA. Electrolyte Disturbances in SARS-CoV-2 Infection. *F1000Research* 2020; 9:587(1-14). doi: 10.12688/f1000research.24441.2
10. Moreno-PO, Leon-Ramirez J-M, Fuertes-Kenneally L et al. Hypokalemia as a sensitive biomarker of disease severity and the requirement for invasive mechanical ventilation requirement in COVID-19 pneumonia: A case series of 306 Mediterranean patients. *Int J Infect Dis* 2020; 100:449–454. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.033
11. Huang I, Pranata R, Lim MA et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175
12. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci* 2020; 254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788

13. Mosquera Sulbaran JA, Pedrañe A, Carrero Y, et al. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol* 2021; e2221. doi: 10.1002/rmv.2221

14. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(10): e0239802. doi: 10.1371/journal.pone.0239802

15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Министерство здравоохранения РФ. Версия 11 (07.05.2021). 225 с

Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (Covid-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 11 (05/07/2021). 225 p (in Russian)]

16. Шейман Дж. Патофизиология почки. Пер. с англ. Бином, М., Невский диалект, СПб., 2019. 190 с.

Sheiman J. Pathophysiology of the kidney. / Per. from English. Binom, M., Nevsky dialect, St. Petersburg, 2019. 190 p. (in Russ.)

17. Наточин ЮВ, Мухин НА. Введение в нефрологию. ГЭОТАР-Медиа, М., 2007. 149 с. Natochin YuV, Mukhin NA. Introduction to Nephrology. GEOTAR-Media, M., 2007. 149 p (in Russ.)

18. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J* 2021; 23(14):1–22. doi: 10.1208/s12248-020-00532-21

Сведения об авторах:

Проф. Наточин Юрий Викторович, академик РАН 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. М. Тореза, д. 44. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологии почки. Тел.: (812)5523086; E-mail: natochin1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2075-5403

Чернышев Олег Борисович, канд. мед. наук 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия», врач. Тел.: (812)5765050; E-mail: holger_tch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4874-9964

About the authors:

Prof. Yuriy V. Natochin MD, PhD, Acad. RAS 194223, St. Petersburg, M. Thorez pr., 44. I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of Laboratory of Renal physiology. Phone: (812)5523086; E-mail: natochin1@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2075-5403

Oleg B. Chernyshev MD, PhD, City Hospital of the Holy Great Martyr George, Tel.: 8(812)5765050; E-mail: holger_tch@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4874-9964

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

Статья поступила в редакцию 30.09.2021;
одобрена после рецензирования 10.12.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 30.09.2021;
approved after reviewing 10.12.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

© Д.Д. Иванов, А.И. Гоженко, М.Д. Иванова, И.Н. Завальная, 2022
УДК 616.12-008.331.1 +616.61-036.12]: 578.834.1

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Дмитрий Дмитриевич Иванов^{1✉}, Анатолий Иванович Гоженко²,
Мария Дмитриевна Иванова³, Ирина Николаевна Завальная⁴

^{1,3,4}Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина;

²Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса, Украина

¹drivanovddd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

²prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

³mesangium88@gmail.com. ORCID 0000-0002-7636-1000

⁴razavalna1978@gmail.com. ORCID 0000-0002-5541-7351

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Наличие и медикаментозная коррекция артериальной гипертензии (АГ) ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также хронической болезни почек (ХБП) и ее роли в регуляции РАС могут существенно влиять на состояние человека, заболевшего COVID-19. **ЦЕЛЬ:** изучение особенностей функционального состояния почек у пациентов с АГ 1–2 степени, заболевших COVID-19. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Представлен субанализ пациентов с ХБП, участников исследования BIRCOV (ARB, ACEi, DRi in COVID-19): 112 амбулаторных пациентов с АГ 1–2 степени, 83 из которых имели ХБП. Участники были разделены на группы, получавшие иАПФ (1-я группа – 39%), БРА (2-я группа – 32%) или прямой ингибитор ренина (ПИР) (3-я группа – 29%) в качестве основной терапии АГ. Величина артериального давления, рСКФ, уровень альбуминурии были проанализированы в дебюте COVID-19 и на 2-, 4-, 12-, 24-й неделях от начала заболевания. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В первые две недели COVID-19 отмечено снижение АД с постепенным возвращением к исходным значениям у пациентов 1-й группы и 3-й группы (в меньшей степени). Использование иАПФ в лечении АГ увеличивало риск отмены по сравнению с ПИР и БРА из-за COVID-19. У пациентов с ХБП получены более высокие значения среднего АД при аналогичной его динамике. Документировано синхронное снижение рСКФ и систолического АД, более выраженное у пациентов с ХБП, особенно при приеме иАПФ. Снижение рСКФ коррелировало со стадией ХБП. При стабильной функции почек у пациентов с ХБП в течение первых 12 нед COVID-19 увеличивалось соотношение альбумин/креатинин мочи (САК) без дальнейшей нормализации. Ко второй неделе заболевания рСКФ снижалась с реципрокным повышением уровня мочевой кислоты крови. Использование дексаметазона сопровождалось снижением рСКФ при ХБП 3б-4 стадий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При приеме иАПФ эффект снижения АД был сопоставим с двойным блоком РАС: иАПФ+БРА.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, исследование BIRCOV, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину, прямые ингибиторы ренина, COVID-19, артериальная гипертензия

Финансирование: спонсором исследования выступила ООО «Медицинская практика проф. Д.Иванова»™

Для цитирования: Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Иванова М.Д., Завальная И.Н. Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2022;26(1):34-43. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

EFFECT OF COVID-19 ON KIDNEY FUNCTION IN PEOPLE WITH GRADE 1-2 HYPERTENSION AND CKD

Dmitry D. Ivanov^{1✉}, Anatoly I. Gozhenko², Maria D. Ivanova¹, Irina N. Zavalnaya¹

^{1,3,4}National University of Healthcare of Ukraine named after P.L.Shupik, Kiev, Ukraine;

²Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

¹drivanovddd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

²prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

³mesangium88@gmail.com. ORCID 0000-0002-7636-1000

⁴razavalna1978@gmail.com. ORCID 0000-0002-5541-7351

ABSTRACT

BACKGROUND. The presence and drug correction of arterial hypertension (AH) with inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS), as well as chronic kidney disease (CKD) and its role in the regulation of RAS, can significantly affect the condition of a person with COVID-19. **OBJECTIVE:** to study the features of the functional state of the kidneys in patients with grade 1-2 hypertension who have fallen ill with COVID-19. **PATIENTS AND METHODS.** A subanalysis of patients with CKD, participants in the BIRCOV study (ARB, ACEi, DRi in COVID-19) is presented: 112 outpatient patients with grade 1-2 hypertension, 83 of whom had CKD. The participants were divided into groups receiving ACE inhibitors (group 1 – 39%), ARBs (group 2 – 32%), or a direct renin inhibitor (PIR) (group 3 – 29%) as the main therapy of hypertension. The value of blood pressure, eGFR, albuminuria level were analyzed at the debut of COVID-19 and at 2, 4, 12, 24 weeks from the onset of the disease. **RESULTS.** In the first two weeks of COVID-19, there was a decrease in blood pressure with a gradual return to baseline values in patients of group 1 and group 3 (to a lesser extent). The use of ACE inhibitors in the treatment of hypertension increased the risk of withdrawal compared to PIR and ARBs due to COVID-19. In patients with CKD, higher values of mean blood pressure were obtained with similar dynamics. A synchronous decrease in eGFR and systolic blood pressure has been documented, more pronounced in patients with CKD, especially when taking ACEi. The decrease in eGFR correlated with the stage of CKD. With stable renal function in patients with CKD during the first 12 weeks of COVID-19, the urine albumin/creatinine ratio (UAC) increased without further normalization. By the second week of the disease, eGFR decreased with a reciprocal increase in the level of uric acid in the blood. The use of dexamethasone was accompanied by a decrease in eGFR in CKD stages 3b-4. **CONCLUSION.** When taking ACE inhibitors, the effect of lowering blood pressure was comparable to a double block of RAS: ACE inhibitors + ARBs.

Keywords: chronic kidney disease, BIRCOV study, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, direct renin inhibitors, COVID-19, arterial hypertension

Source of financing: The study was sponsored by Medical Practice Prof. D.Ivanova»™

For citation: Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Ivanova M.D., Zavalnaya I.N. Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1-2 and CKD. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):34-43 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-34-43

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, как и хроническая болезнь почек, входят в четверку основных факторов риска тяжелого течения COVID-19 [1]. Нередко люди с гипертензией не знают о наличии у них сниженной функции почек, которая оказывается случайной находкой на фоне вирусной инфекции. Уменьшение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в такой ситуации может иметь транзиторный характер или становиться усугубляющим фактором предсуществующей, возможно ранее недиагностированной, хронической болезни почек (ХБП).

Анализ почечных событий на фоне COVID-19 показал большую сложность проблемы коронавирусной инфекции, которую окрестили как пандемия [2]. «Пандемия» – термин, предложенный в 1990-х годах антропологом Меррил Зингер – это когда «две или более болезни взаимодействуют таким образом, что наносят больший вред, чем простая сумма двух заболеваний». Смысл такого процесса еще задолго был постулирован в нефрологии академиком АМН СССР Е.М. Тареевым [3].

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает генерализованное воспаление эндотелия и вазодилатацию, что подтверждает причинность COVID-19 как сосудистого заболевания [4]. Таким образом, развитие сосудистых реакций определяет тканевые изменения при коронавирусной инфекции.

Изучение особенностей функционального состояния почек у людей с артериальной гипертен-

зией 1–2 степени, заболевших COVID-19, явилось целью представляемого исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

BIRCOV (ARB, ACEi, DRi in COVID-19) – двухцентровое открытое инициативное рандомизированное в трех параллельных группах проспективное исследование было зарегистрировано ClinicalTrials.gov под номером NCT03336203 23.04.20. [5]. Проведено в Украине, его длительность составила 1 год.

Протокол исследования. Использовали дизайн РОЕМ (пациент-ориентированные доказательства, которые имеют значение) [6] с участием субъектов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), заболевших COVID-19. Еще до заболевания коронавирусом люди регулярно в связи с наличием гипертензии принимали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), а именно: иАПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), БРА (блокаторы рецепторов ангиотензина) или ПРИ (прямой ингибитор ренина) в виде моно- или комбинированной терапии для достижения целевого систолического АД менее 140 мм рт. ст. (рис. 1).

Количество людей, отобранных для исследования, составило 120 человек.

Группа исследования: пациенты с подтвержденным ПЦР-тестом COVID-19 и предварительно задокументированной АГ 1–2 степени, получавшие на регулярной основе иРАС.

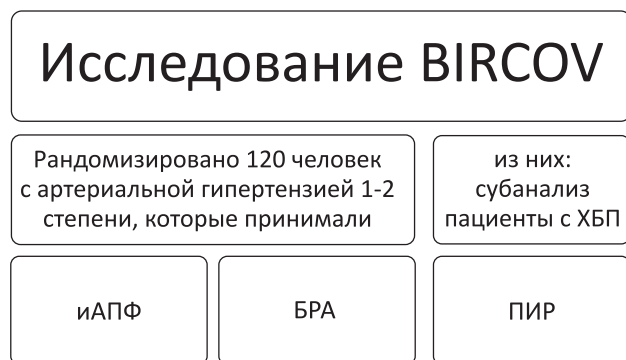


Рисунок 1. Структура исследования BIRCOV.
Figure 1. Structure of the BIRCOV study.

Метод выборки: «удобная выборка»; минимальный возраст: 18 лет, максимальный возраст: 90 лет; пол: мужской, женский.

Критерии включения: лица с АГ 1–2 степени.

Критерии исключения: лица с АГ 3 степени, сердечной недостаточностью 3–4 степени (NYHA).

Первичная конечная точка: АД, известное за одну неделю до- и оцениваемое в момент дебюта, через 2, 4, 12, 24 нед после начала COVID-19. Заявленные в исследовании вторичные конечные точки: количество пациентов с повышением температуры тела более 37,2 °C до 3 нед после начала COVID-19, количество пациентов с кашлем (временные рамки: 12 нед), количество пациентов с болью в горле (временные рамки: 2 нед), количество пациентов с диареей (временные рамки: 2 нед) и количество пациентов, которым требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии (временные рамки: 24 нед) представлены в отчете по исследованию [7] и в настоящей статье не анализируются.

Форма информированного согласия – все пациенты дали устное согласие на предоставление личных данных.

Исследование BIRCOV включало субанализ пациентов с ХБП, которые были среди отобранных субъектов. Первичной конечной точкой явилась оценка рСКФ, вторичной конечной точкой – уровень альбуминурии по шкале A0–A2. 24 пациентам, где это позволили местные условия лаборатории, был выполнен анализ соотношения альбумин/креатинин утренней порции мочи на 0-, 2-, 12- и 24-й неделях наблюдения.

Риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (с использованием 6 критериального уравнивания риска) [9], был рассчитан для всех пациентов нефрологического профиля через 2, 4, 12 и 24 нед от начала COVID-19.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Расчеты выполняли с помощью он-лайн медицинских калькуляторов [8]. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для участия в исследовании были отобраны 120 амбулаторных субъектов, отвечали критериям и вошли в исследование 112 человек; 108 (96%) – завершили исследование (4 – умерли в течение первых 2 мес, двое из них имели ХБП 2–3 стадии), их анализ представлен в настоящей статье. Из них – 60 (56%) мужчин и 48 (44%) женщин, средний возраст – $55 \pm 1,12$ (18–87; коэффициент вариации 0,210, коэффициент асимметрии –0,261) года.

Госпитализированы, в том числе в отделение интенсивной терапии 4 (3,5%) человека в дебюте COVID-19, к концу второй недели – 18 (16%), к концу третьей – оставались в стационаре четверо (4%), четвертой – 1 (1%). У 14 человек при лечении использовали дексаметазон.

Все участники исследования имели артериальную гипертензию: 1 степени – 35 (32%) человек, 2 степени – 73 (68%).

У 83 (77%) пациентов регистрировали наличие ХБП: 1 стадии – у 23 (27%), 2 стадии – у 46 (56%), 3 стадии – у 10 (12%), 4 стадии – у 4 (5%). Среди них мужчин – 44 (53%), женщин – 39 (47%). Предполагаемые причины развития ХБП представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, артериальная гипертензия была причиной развития ХБП лишь у 18% вошедших в исследование. Это позволяет трактовать наличие гипертензии как сопутствующего диагноза, что важно для дальнейшего анализа.

Все обследуемые были распределены на 3 группы в зависимости от приема препарата из

группы иРАС: иАПФ получали 42 (39%), БРА – 35 (32%) или ПИР – 31 (29%). 84 (78%) получали комбинированную терапию с блокатором кальциевых каналов и/или диуретиками, 17 (16%) – принимали комбинацию с бета-блокатором, 7 (6%) – монотерапию иРАС.

Причиной назначения иРАС и их комбинации с представителями других классов антигипертензивных препаратов было наличие артериальной гипертензии. За неделю до развития COVID-19 амбулаторное артериальное давление составило $137 \pm 0,9 / 83 \pm 0,6$ мм рт. ст. (коэффициент вариации 0,067, коэффициент асимметрии 1,029). Динамика изменения артериального давления по контрольным точкам представлена в табл. 2.

В табл. 2 представлены исходные значения АД с последующим наблюдением в течение 2, 4, 12 и 24 нед в группах иАПФ, БРА и ПИР. Начальные значения систолического АД не превышали 140 мм рт. ст. и не имели статистически значимых различий между выбранными лекарственными средствами, что являлось требованием к отбору людей для участия в исследовании. В процессе развития коронавирусной инфекции было четко задокументировано снижение АД в первые две недели заболевания COVID-19 с его постепенным возвращением к исходным значениям вплоть до 12-й недели в группе людей, получавших иАПФ, и в меньшей мере такая динамика характерна для принимавших ПИР.

23 (21%) пациента были вынуждены уменьшить дозу или прекратить прием антигипертензивных препаратов на срок до 2 нед из-за тяжелой гипотензии. Среди них 16 (38%) человек, принимавших иАПФ и 7 (23%) – ПИР. Значения АД после COVID-19 у большинства испытуемых оставались ниже исходного уровня в течение последующих 4 нед. Более значимое снижение АД наблюдали у пациентов с артериальной гипертензией 1 степени: 20 (57%) против 29 (39%) при гипертензии 2 степени (ОР 1,438 95% ДИ 0,962–2,152, NNT 5,742) и у людей с ХБП: 62 (75%) против 9 (36%) без ХБП (ОР 2,075 95% ДИ 1,212–3,552, NNT 2,584). Это снижение не было связано с обезвоживанием из-за гипертермии. У пациентов группы БРА не отмечалось значимого снижения АД.

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование иАПФ значительно увеличивает риск их отмены по сравнению с ПИР (ОР 1,648 95% ДИ 0,772–3,519, NNT 7,0) и БРА (ОР 13,023 95% ДИ 1,815–93,426, NNT 2,9) из-за COVID-19.

Не менее интересным был факт восстановления нормотензии после начала коронавирусной инфекции. Оказалось, что в группе принимавших ПИР через 4 нед практически не было значимых отличий от исходного давления, а через 12 нед последствия гипотензии полностью ликвидировались. Напротив, у людей, принимавших ингибиторы АПФ, более низкие значения арте-

Таблица 1 / Table 1

Характеристика причин развития ХБП, вошедших в исследование BIRCOV
Characteristics of the causes of CKD development in patients included in the BIRCOV study

Причина ХБП/стадия ХБП	ХБП 1 стадии	ХБП 2 стадии	ХБП 3 стадии	ХБП 4 стадии	Итого
Сахарный диабет 1-, 2-го типа	4	18	6	2	30 (36%)
Артериальная гипертензия	3	9	3	-	15 (18%)
Приобретенные заболевания почек	4	6	-	-	10 (12%)
Поликистоз почек	1	2	1	1	5 (6%)
Неустановленные причины	11	11	-	1	23 (28%)
Итого	23 (27%)	46 (56%)	10 (12%)	4 (5%)	83 (100%)

Таблица 2 / Table 2

Показатели АД в динамике наблюдения (по неделям и группам лечения)
Blood pressure indicators in the dynamics of observation (by weeks and treatment groups)

Препарат	Неделя						p 1-0	p 0-2
	-1-я	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я		
иАПФ, n=42	138±1,1/ 83±1,2	126±1,2/ 77±0,7	104±0,9/ 68±0,6	114±1,1/ 72±0,7	128±1,2/ 77±1,0	137±1,2/ 81±1,2	<0,01	<0,01
БРА, n=35	136±1,1/ 82±1,2	132±1,0/ 78±0,7	131±1,0/ 77±0,6	133±1,0/ 78±0,6	135±1,1/ 79±0,9	137±1,2/ 82±1,2	<0,05	<0,01
ПИР, n=31	134±1,4/ 82±1,2	127±1,2/ 79±0,6	115±0,9/ 70±0,6	121±0,9/ 74±0,6	125±1,0/ 79±0,8	129±1,2/ 80±1,2	<0,01	<0,01
Среднее гемодинамическое АД	99	87	80	80	89	95	<0,01	<0,01

риального АД все еще сохранялись в постковидный период.

4 человека умерли за время проведения исследования, таким образом, смертность среди участников исследования BIRCOV оказалась достаточно высокой, составив 3,7%. Двое из пациентов получали иАПФ, двое – БРА, один из группы ХБП принимал БРА, второй из группы ХБП принимал иАПФ. Риск смерти был наименьшим для тех, кто получали ПИР, абсолютный риск для БРА в сравнении с ПИР составил 0,057 [число больных, которых необходимо лечить (NNT), 17,500], для иАПФ в сравнении с ПИР 0,048, а число больных, которых необходимо лечить, – 21,000; абсолютный риск для БРА против иАПФ составил 0,057 (ОР 1,200 95 % ДИ 0,178–8,087, NNT 105,0).

Динамика изменения АД у 83 пациентов с ХБП представлена в табл. 3.

Как следует из приведенных в табл. 3 данных, у пациентов с ХБП, в целом, отмечалась очень схожая динамика изменения показателей АД в течение 24 нед наблюдения. Обращает внимание отсутствие достоверных отличий у людей, принимавших ПИР в дебюте COVID-19, в сравнении с исходным доинфекционным процессом и более высокие значения среднего артериального давления, в целом, в группе по сравнению со всеми участниками исследования. Сопоставление среднего артериального давления представлено на рис. 2.

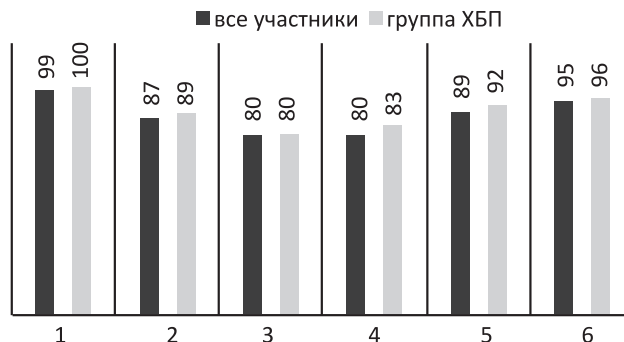


Рисунок 2. Среднее АД (все участники и группа ХБП).

Figure 1. Average blood pressure (all participants and the CKD group).

Как следует из приведенных в табл. 3 и рис. 2 данных, среднее артериальное давление было несколько выше (статистически недостоверно) в группе пациентов с ХБП в сравнении со всей выборкой людей, вошедших в исследование.

В табл. 4 представлены исходные значения рСКФ с последующим наблюдением в течение 2, 4, 12 и 24 мес в группах иАПФ, БРА и ПИР.

Мы наблюдали синхронное снижение рСКФ со снижением систолического АД, более выраженное у пациентов с ХБП. Наибольшее снижение отмечено у людей, принимавших иАПФ, в сроки 0–24 нед: $r = 0,815$, связь между исследуемыми признаками – прямая, сила по шкале Чеддока – высокая, число степеней свободы составило 3, t -критерий Стьюдента равен 2,432, хотя зависи-

Таблица 3 / Table 3

**Показатели АД в динамике наблюдения у пациентов с ХБП
(по неделям и группам лечения), мм рт. ст.**

Blood pressure indicators over time in patients with CKD (by weeks and treatment groups), mm Hg

Препарат	Неделя						p 1-0	p 0-2
	-1-я	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я		
иАПФ n=30	135±1,2/ 84±1,3	124±1,3/ 78±0,7	103±1,0/ 69±0,7	111±1,2/ 74±0,8	132±1,2/ 85±1,3	134±1,2/ 83±1,3	<0,01	<0,01
БРА, n=27	134±1,2/ 83±1,3	133±1,0/ 80±0,7	129±1,0/ 79±0,7	130±1,0/ 80±0,7	134±1,2/ 83±1,3	133±1,2/ 83±1,2	н/д	<0,01
ПИР, n=26	130±1,5/ 82±1,3	128±1,2/ 79±0,6	110±1,0/ 72±0,7	121±1,/ 77±0,7	125±1,1/ 79±0,8	129±1,2/ 82±1,1	н/д	<0,01
Среднее гемодинамическое АД	100	89	80	83	92	96	н/д	н/д

Примечание (здесь и далее): н/д – недостоверно.

Таблица 4 / Table 4

**Изменения рСКФ (мл/мин/1,73 м²) в динамике наблюдения
(по неделям и группам лечения), мм рт. ст.**

Changes in eGFR (ml/min/1.73 m²) over time (by weeks and treatment groups), mm Hg

Препарат	Неделя					p 0-2	p 0-4
	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я		
иАПФ, n=42	69±1,7	52±1,1	51±0,9	58±2,0	68±1,9	<0,01	<0,01
БРА, n=35	72±1,7	70±1,8	73±1,5	70±1,6	71±1,8	н/д	н/д
ПИР, n=31	71±1,8	70±1,6	69±1,5	72±1,7	70±1,7		

мость признаков оказалась статистически незначима ($p = 0,135$).

Индивидуальный анализ показал, что снижение рСКФ коррелирует со стадией ХБП. Падение рСКФ варьировало от 23 % при ХБП 1 до 45 % при ХБП 4 стадии. 2 человека нуждались в кратковременном диализе. Снижение рСКФ менее 60 мл/мин в течение первых 4 нед от дебюта COVID-19 наблюдали у 28 человек, принимавших иАПФ, против 22, использовавших БРА или ПИР: абсолютный риск составил 0,667, относительный риск – 2,00 (95 % ДИ 1,337–2,922, NNT 3, 0). Снижение рСКФ в первые 4 нед с переходом в следующую более тяжелую стадию ХБП наблюдали у 18 (60 %) людей из группы, получающих иАПФ, двоих (7,5 %) из группы БРА и одного пациента (4 %) из группы ПИР. Таким образом, относительные риски снижения рСКФ составили в группах соответственно 16,6 (95 % ДИ 5,263–52,360, NNT 1, 774) для людей, получавших иАПФ, против всех пациентов с ХБП, 2,049 для БРА (95 % ДИ 0,361–11,626, NNT 26,365) и 1,064 для ПИР против всей выборки людей с ХБП (95 % ДИ 0,116–9,797, NNT 431,6). Примечательно, что после 12-й недели наблюдения рСКФ практически вернулась к исходным значениям, что следует из табл. 4.

Анализ вторичной конечной точки показал, что у 24 (23 %) участников исследования BIRCOV без предшествующей альбуминурии имело место ее появление в диапазоне A1–A2. В течение 12 нед наблюдения у 20 (83 %) пациентов альбуминурия нормализовалась.

У пациентов с предшествующей ХБП наблюдалось увеличение альбуминурии в 78 % (65 человек) случаев, а ее возврат к исходному уровню наблюдался только у 19 (24 %) пациентов к 12-й неделе и 40 (48 %) через 24 нед соответственно.

Соотношение альбумин / креатинин (САК) было доступно у 24 пациентов с ХБП. Межквартильный диапазон САК и рСКФ представлен в табл. 5.

Как следует из представленных данных, при стабильной функции почек (средние величины рСКФ статистически неразличимы в диапазоне 2–24 нед) у пациентов с ХБП в течение первых 12 нед от дебюта COVID-19 документировано ухудшение соотношения альбумин/креатинин мочи с последующим снижением показателя к 24-й неделе, но не достигающем исходных значений.

Межквартильный диапазон САК у пациентов, принимавших иАПФ, БРА и ПИР, составил 530, 161,5 и 9 соответственно, однако, средние величи-

Таблица 5 / Table 5

Межквартильный диапазон САК (мг/ммоль) и рСКФ (мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ХБП
Interquartile range of albumin/creatinine (mg/mmol) and eGFR (mL/min/1.73 m²) in patients with CKD

Показатель	Неделя			
	0-я	2-я	12-я	24-я
САК, мг/ммоль	226,5	473,5	550,5	372,0
рСКФ, мл/мин/м ²	35,25	36,25	37,5	25,75

Таблица 6 / Table 6

Риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, %

Risk of CKD progression to end-stage renal disease requiring renal replacement therapy, %

Риск	Неделя		
	2-я	12-я	24-я
Мужчины (n=14)			
2-летний	0,1	0,1	0
5-летний	0,4	0,3	0,1
Женщины (n=10)			
2-летний	0,1	0,1	0
5-летний	0,3	0,2	0

ны были статистически неразличимы ввиду большого разброса величин, обусловленным различной степенью тяжести первичного почечного процесса. Риск трехкратного прироста САК в первые 2 нед от дебюта COVID-19 составил для людей, принимавших иАПФ, 2,068 (95 % ДИ 0,816–5,241, NNT 3,043), БРА 0,75 95 % ДИ 0,270–2,080, NNT 8,000) и ПИР 0,422 (95 % ДИ 0,069–2,596, NNT 3,654).

Для 24 пациентов с ХБП был рассчитан двух- и пятилетний прогноз риска развития терминальной почечной недостаточности [9], результаты которого представлены в табл. 6.

Как следует из представленных в табл. 6 данных, лица мужского пола имели более высокий риск терминальной почечной недостаточности. Вместе с тем, этот показатель претерпел обратное развитие к 24-й неделе наблюдения за участниками исследования.

Уровень урикемии был доступен для 18 пациентов на всех этапах контрольных точек. Его результаты представлены в табл. 7.

Как следует из приведенных в табл. 7 данных, у людей с COVID-19 ко второй неделе от дебюта заболевания наблюдается снижение рСКФ и, вероятно, реципрокное повышение уровня мочевой кислоты крови, достоверно отличающиеся от исходных показателей. Сравнение двух показате-

Таблица 7 / Table 7

Показатели уровня мочевой кислоты и рСКФ у 18 пациентов с COVID-19**Uric acid levels and eGFR in 18 patients with COVID-19**

Показатель	Неделя					p 0-2
	0-я	2-я	4-я	12-я	24-я	
Мочевая кислота сыворотки крови, мкмоль/л	416,2±11,19	503,5±13,54	434,3±12,45	467,5±10,15	432,0±12,79	<0,01
рСКФ, мл/мин/м ²	80,5±5,82	73,3±4,75	75,7±4,87	73,3±5,02	78,8±5,91	н/д

лей в динамике свидетельствует: $r=-0,871$, связь между исследуемыми признаками – обратная, сила связи по шкале Чеддока – высокая, однако зависимость признаков статистически незначима ($p=0,091$). При этом снижение рСКФ у пациентов с ХБП на 15–22% более значимое, как и повышение урикемии, превысившее у отдельных пациентов 550 мкмоль/л.

Анализ индивидуальных показателей 14 пациентов, у которых в госпитальной терапии использовали дексаметазон длительностью более 7 дней, показал, что рСКФ снизилась с $67\pm1,9$ до $46\pm2,0$ мл/мин/м² ($p\leq0,01$) в сроки 3-недельного наблюдения. Корректно оценить влияние других факторов, помимо использования дексаметазона, не представилось возможным. Восстановление рСКФ до исходных показателей к 24-й неделе мониторинга наблюдали у 10 пациентов (71%). У 4 пациентов имела место ХБП 3б-4 стадий, что говорит о более высоких рисках невосстановления функции почек в сравнении со всей группой, в данном исследовании относительный риск составил 0,686 (95% ДИ 0,264–1,780, NNT 7,636).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мужчин было больше на 12% по сравнению с женщинами, а среди лиц с ХБП соответственно – на 3%. Известно, что лица мужского пола имеют более высокие уровни рецептора АПФ2, в частности, это было показано при сердечной недостаточности [10]. SARS-CoV-2 использует именно АПФ2-рецептор для входа в клетку и более агрессивный вариант Delta, содержащий много мутаций в субъединице S1, улучшает его способность связываться с АПФ2 [11]. Возможно, это объясняет разницу в большей частоте заболеваемости COVID-19 в мире у мужчин, как и их смертности [12] в общей популяции и среди пациентов с ХБП [13]. Данные исследования BIRCOV, что приведено в табл. 6, также подтвердили более высокий риск развития терминальной почечной недостаточности у мужчин.

Данные представленного исследования свидетельствуют о том, что более значимое снижение

АД наблюдали у пациентов, принимавших иАПФ, несколько в меньшей степени при приеме ПИР и статистически не показателем изменения АД было при использовании БРА. Одинаковые условия вхождения в исследование позволяют предположить, что развитие гипотензии не было связано с обезвоживанием из-за гипертермии. Ранее нами установлено, что принудительная гидратация может быть полезной при ХБП 1 стадии и теряет свой терапевтический смысл по мере прогрессирования снижения функции почек [14, 15]. Так как большая часть наблюдаемых имели ХБП, из которой 73% была представлена ХБП 2–4, то можно предположить наличия тенденции к задержке жидкости у большинства участников исследования ввиду определенного ограничения выделительной функции почек. Вероятно, тенденция к ретенции жидкости при ХБП 2–4 в определенном смысле может защищать людей в рассматриваемой ситуации коронавирусной инфекции от чрезмерного обезвоживания даже на фоне гипертермии.

J.B. Cohen и соавт. (2021) [16] предложили 3 возможных механизма влияния иАПФ и БРА при COVID-19: иАПФ/БРА неблагоприятны для течения инфекции, иАПФ/БРА помогают организму и иАПФ неблагоприятны, а БРА нейтральны. Исследование BIRCOV подтверждает третью версию упомянутых авторов. Более того, мы предполагаем, что SARS-CoV-2 через цепочку АПФ2-рецептор – Mas 1-рецептор провоцирует вазодилатацию и, таким образом, у людей, принимающих иАПФ клинически схож с комбинацией иАПФ+БРА, т.е. SARS-CoV-2 по своему действию на РАС проявляет свойства БРА – «эффект БРА». Именно поэтому при коронавирусной инфекции прием иАПФ или иАПФ+БРА сопровождается развитием артериальной гипотензии, прием ПИР – также, но в меньшей степени, а БРА не приводит к статистически значимому снижению АД. Возможно, объяснение кроется в том, что иАПФ не изменяют активность или умеренно повышают АПФ2, БРА и антагонисты минералокортикоидных рецепторов повышают как активность, так и

их экспрессию, а ПИР нейтральны или снижают экспрессию этого рецептора [17–19]. Вопрос о рисках гиперкалиемии при «эффекте БРА» ускользнул от выполненного анализа.

Установленный в исследовании BIRCOV феномен снижения АД, вероятно за счет «эффекта БРА» от SARS-CoV-2 важно рассмотреть в аспекте смертности и летальности при COVID-19. Показательно, что SARS-CoV-2, обеспечивая эффект двойной блокады РАС у людей, получающих ИАПФ или ПИР, не усиливает гипотензивный эффект у тех, кто принимает БРА. В представленных данных не зафиксировано ни одного летального исхода при приеме ПИР. Напротив, даже на скромной, но оттого не менее трагической статистике 4 смертей, абсолютный и относительный риски смерти для БРА выше, чем для ИАПФ. Таким образом, риск смерти был самый высокий у тех субъектов с гипертензией, кто получал БРА, несмотря на наличие значимой гипотензии в группе ИАПФ.

Среди доступной литературы присутствует анализ 8910 пациентов с COVID-19, который показал более высокую летальность у пациентов из группы БРА по сравнению с пациентами из группы ИАПФ, хотя статистически недостоверную: риск госпитальной смерти, связанный с применением ИАПФ (2,1 % против 6,1 %; коэффициент шансов 0,33; 95 % ДИ: 0,20 – 0,54) против БРА (6,8 % против 5,7 %; коэффициент шансов 1,23; 95 % ДИ: 0,87 – 1,74) [20]. Доказательства рандомизированных клинических испытаний свидетельствуют о снижении риска развития пневмонии у людей, принимавших ИАПФ, что не наблюдалось при приеме БРА, и значительно меньшем риске госпитализации среди группы Medicare (HR, 0,61; $p = .02$), для ингибиторов АПФ наблюдалось снижение на 40 % смертельных событий у пациентов Medicare [19].

Примечательно, что согласно результатам исследования ERACODA, смертность людей, которые получали диализ (36 человек), составила 33 % среди тех, кто получал ИАПФ, против 67 %, принимавших БРА. Аналогичная тенденция была отмечена у реципиентов почечного трансплантата ($n=22$) – 20 % против 25 % [21, 22]. Мы далеки от утверждения о более неблагоприятном влиянии на смертность и летальность БРА в сравнении с ИАПФ и ПИР, но обращаем внимание на имеющиеся данные.

Меньшая выборка пациентов с ХБП имела аналогичные тенденции в снижении АД, подтверждая «эффект БРА» у людей с артериальной гипер-

тензией, принимавших ИАПФ. Пациенты с ХБП стремились в снижении АД достигнуть целевое систолическое давление менее 130 мм рт. ст. Поэтому, вероятно, их изначальные цифры АД были несколько ниже, чем в общей группе участников исследования BIRCOV. Напротив, среднее артериальное давление было выше, отражая, вероятно, наличие хронического почечного заболевания.

Более выраженное снижение рСКФ соответствовало наибольшему снижению АД, что отмечали у людей, принимавших ИАПФ. При этом наличие ХБП значительно повышало риск критической потери функции почек, требующей проведения почечно-заместительной терапии. Снижение АД объясняет уменьшение рСКФ и может ухудшать клиническое состояние людей, что показательно, например, при диабетической нефропатии [23].

При гипертензивной нефропатии снижение АД может приводить к уменьшению альбуминурии [24]. В настоящем исследовании снижение АД не сопровождалось одновременным снижением альбуминурии и САК. Напротив, эти показатели имели 2–4-кратный прирост на фоне COVID-19, что, вероятно, подчеркивает токсический характер воздействия SARS-CoV-2 и не связано с гемодинамическим компонентом. На экспериментальных моделях показано, что экспрессия АПФ2-рецептора в почках значительно снижается, оставаясь неизменной в почках, что, очевидно, объясняет снижение рСКФ. При этом использование олмесартана снижало экскрецию альбумина с мочой [25], что получено для всей группы БРА в исследовании BIRCOV.

Снижение рСКФ и реципрокное повышение мочевой кислоты, очевидно, имеет компенсаторное значение. Известно, что мочевая кислота повышает тонус симпатической системы, в том числе через увеличение чувствительности к натрию [26, 27].

Использование дексаметазона для снижения госпитальной смертности считается оправданным при COVID-19 [28], общее мнение склоняется к его эффективности при этой инфекции [29]. Вместе с тем, известно и об ухудшении функционального состояния почек при низкой скорости клубочковой фильтрации на фоне использования гормонов, что может быть связано с процессами гиперфильтрации [30]. Возможно, при сниженной функции почек увеличение фильтрационных процессов, индуцируемое дексаметазоном, действительно может снижать рСКФ до критических значений. Механизм этот нами обсуждался ранее

[14, 15]. С практической точки зрения, кажется очевидным, с одной стороны, накапливать опыт, с другой стороны – не увлекаться назначением гормонов при COVID-19, в особенности при сниженной функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с артериальной гипертензией 1–2 степени, принимающих ИАПФ, течение COVID-19 сопровождается развитием значимой артериальной гипотензии. Характер снижения АД у обследуемых, принимавших иРАС, позволяет сравнить влияние SARS-CoV-2 с подобным БРА («эффект БРА»), т.е. при приеме иАПФ эффект снижения АД был сопоставим с двойным блоком РАС: иАПФ+БРА. Наиболее выраженное снижение АД отмечали при сочетании артериальной гипертензии 1 степени и ХБП. Развитие артериальной гипотензии у пациентов с исходно повышенным АД, принимавших иАПФ, было непродолжительным, сопровождалось реципрокным снижением рСКФ и/или появлением альбуминурии. Более значимое снижение рСКФ имело место при ХБП 4 стадии.

Течение COVID-19 у пациентов с ХБП и артериальной гипертензией, принимающих иАПФ, сопровождалось значимым повышением рисков гипотензии, снижением рСКФ, повышением альбуминурии и САК, что имело в большинстве случаев транзиторный характер. Наибольшие риски жизненно опасных осложнений имели пациенты с сочетанием ХБП 4 и артериальной гипертензии 2 степени. Отмечена тенденция к более позитивному прогнозу у людей, принимавших ПИР в качестве основной антигипертензивной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. ERA-EDTA Council, ERACODA Working Group, Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 36, Issue 1, January 2021, Pages 87–94, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>
2. Chung EY, Palmer SC, Natale P et al. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2021 Aug 5:S0272-6386(21)00771-X. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.003.
3. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020 Sep 26;396(10255):874. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6. PMID: 32979964 PMCID: PMC7515561. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32000-6
4. Тареев ЕМ (ред). Поражения почек при нарушениях кровообращения (том 2) в Основы нефрологии. Медицина, М., 1972
5. Tareev EM (ed). Kidney lesions in circulatory disorders (Volume 2) in Fundamentals of Nephrology. Medicine, M., 1972
6. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, Zhang Y, Yin Q et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs En-

dothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research* 2021;128:1323–1326. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902

6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364984?term=NCT04364984&cntry=UA&draw=2&rank=1>

7. <https://wilkes.libguides.com/c.php?g=191942&p=1266516>

8. Ivanov DD, Ivanova MD, Crestanello T. Final results of bircov trial (ARB, ACEI, DRI in COVID-19). *Pochki* 2021; 3:37–43. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.3.2021.239591>

9. <https://medstatistic.ru/calculators.html>

10. https://qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable

11. Izhia E Sama, Alice Ravera, Bernadet T Santema, Harry van Goor, Jozine M ter Maaten, John G F Cleland, Michiel Rienstra, Alex W Friedrich, Nilesh J Samani, Leong L Ng, Kenneth Dickstein, Chim C Lang, Gerasimos Filippatos, Stefan D Anker, Piotr Ponikowski, Marco Metra, Dirk J van Veldhuisen, Adriaan A Voors, Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 19, 14 May 2020, Pages 1810–1817, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>

12. Scudellari M How the coronavirus infects cells — and why Delta is so dangerous. *Nature* 595, 640–644 (2021) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02039-y>

13. <https://blogs.bmj.com/bmjgh/2020/03/24/sex-gender-and-covid-19-disaggregated-data-and-health-disparities/>

14. Luuk B Hilbrands, Raphaël Duivenvoorden, Priya Vart, Casper F M Franssen, Marc H Hemmelder, Kitty J Jager, Lyanne M Kieneker, Marlies Noordzij, Michelle J Pena, Hanne de Vries, David Arroyo, Adrian Covic, Marta Crespo, Eric Goffin, Mahmud Islam, Ziad A Massy, Nuria Montero, João P Oliveira, Ana Roca Muñoz, J Emilio Sanchez, Sivakumar Sridharan, Rebecca Winzeler, Ron T Gansevoort, ERACODA Collaborators, COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 35, Issue 11, November 2020, Pages 1973–1983, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa261>

15. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Annals of nutrition & metabolism* 2020;76: 69–70. doi: 10.1159/000515276

16. Ivanov D, Savytska L, Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1-3 Archives of the Balkan Medical Union, 2019; 54(3): 438–444

17. Jordana B Cohen, Andrew M South, Hossam A Shaltout, Matthew R Sinclair, Matthew A Sparks, Renin-angiotensin system blockade in the COVID-19 pandemic, *Clinical Kidney Journal*, Volume 14, Issue Supplement_1, March 2021, Pages i48–i59, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab026>

18. Mourad J, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0368-x>

19. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19, paper suggests Date: March 23, 2020 Source: Louisiana State University Health Sciences Center <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/03/200323101354.htm>

20. https://www.medscape.com/viewarticle/927542?nlid=134762_1502&src=WNL_mdplsfeat_200331_mscpedit_neph&uac=142284CK&spon=44&implID=2331156&faf=1

21. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19 Mandeep R. Mehra, M.D., Sapan S. Desai, M.D., Ph.D., Srey Ram Kuy, M.D., M.H.S., Timothy D. Henry, M.D., and Amit N. Patel, M.D. The NEJM May 1, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

22. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/04/ERACODA-Study-Report-2020-04-29.pdf>

23. <https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/05/ERACODA-Study-Report-2020-05-06.pdf>

24. Іванов ДД, Маньковський БН. Антигіпертензивне лікування та функція нирок у звичайній практиці у хворих

на цукровий діабет 2 типу: результати перспективного дослідження скіфів в Україні Відкритий журнал урології та нефрології, 2014; 7(1):с. 71–76

25. Галушкин АА, Батюшин ММ, Терентьев ВП, Горблянский ЮЮ. Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска, как инструмент прогнозирования развития хронической болезни почек. *Нефрология* 2013;17(5):49–54. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-5-49-54>

Galushkin AA, Batjushin MM, Terentyev VP, Gorblyansky UU. Complex assessment of cardiovascular risk factors, as instrument of prognosis of chronic kidney disease development. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(5):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-5-49-54>

26. Tsukamoto S, Wakui H, Azushima K et al. Tissue-specific expression of the SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, in mouse models of chronic kidney disease. *Sci Rep* 11, 16843 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96294-8>

27. <https://compendium.com.ua/tutorials/podagra/obmen-mochevoj-kisloty-i-patogenez-narushenij/>

28. Руденко ТЕ, Васильева МП, Кутырина ИМ, Соломахина НИ. Сывороточная концентрация цистатина с и мочевой кислоты у пациентов с хронической болезнью почек и гипертрофией левого желудочка сердца. *Нефрология* 2015; 19 (2):68–75

Rudenko TE, Vasilyeva MP, Kutyrina IM, Solomakhina NI. Cystatin C and uric acid levels in detecting left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):68–75. (In Russ.)

29. The RECOVERY collaborative group Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid- 19. *N Engl J Med* 2021; 384:693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

30. Wahab S, Ahmad I, Usmani Sh, Ahmad P. Efficacy of Dexamethasone for the Treatment of COVID- 19 Infection: A Perspective Review Current Drug Delivery 2021 Vol18, Issue 5. doi: 10.2174/1567201817666201006144008

31. Baylis C, Handa RK, Sorkin M. Glucocorticoids and control of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol.* 1990 Jul;10(4):320–329

32. Каюков ИГ, Галкина ОВ, Тимшина ЕИ, Зубина ИМ, Михеева АЮ, Бердичевский ГМ. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные). *Нефрология* 2020;24(4):21–36. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36>

Kayukov IG, Galkina OV, Timshina EI, Zubina IM, Miheeva AU, Berdichevsky GM. Creatinin in the modern evaluation of the kidneys functional condition (literature review and own data). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(4):21–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36>

Сведения об авторах:

Проф. Иванов Дмитрий Дмитриевич, д-р мед. наук 01112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальный университет охраны здоровья им. П.Л. Шупика МЗ Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии. Тел.: +38 (044) 2846897, E-mail: drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

Проф. Гоженко Анатолий Иванович, д-р мед. наук 65039, г. Одесса, ул. Канатная, д. 92. Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт

медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины», директор института. Тел.: +380 048 728 14 52, +380 048 722 53 64, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

Доц. Иванова Мария Дмитриевна, канд. мед. наук 01112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальный университет охраны здоровья им. П.Л. Шупика МЗ Украины, кафедра патологической и топографической анатомии. Тел.: +38 (044) 483 86 63, E-mail: mesangium88@gmail.com. ORCID 0000-0002-7636-1000

Завальная Ирина Николаевна 01112, Украина, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9. Национальный университет охраны здоровья имени П.Л. Шупика МЗ Украины, ассистент кафедры нефрологии и почечно-заместительной терапии. Тел.: (044) 2846897, E-mail: irazavalna1978@gmail.com. ORCID 0000-0002-5541-7351

About the authors:

Prof. Ivanov Dmitry Dmitrievich, MD, PhD, DMedSci 01112, Ukraine, Kiev, st. Dorogozhitskaya, 9. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy. Tel +38 (044) 2846897, E-mail: drivanovdd@gmail.com ORCID 0000-0003-2609-0051

Prof. Gozhenko Anatoly Ivanovich, MD, PhD, DMedSci 65039, Odessa, Kanatnaya street, 92. Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, director of the institute. Phone: +380 048 728 14 52, +380 048 722 53 64, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com ORCID 0000-0001-7413-4173

Associate Professor Ivanova Maria Dmitrievna, MD, PhD 01112, Ukraine, Kiev, st. Dorogozhitskaya, 9. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Pathological and Topographic Anatomy, Tel. +38 (044) 483 86 63 E-mail: mesangium88@gmail.com ORCID 0000-0002-7636-1000

Zavalnaya Irina Nikolaevna, 01112, Ukraine, Kiev, st. Dorogozhitskaya, 9. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, assistant of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy. Tel (044) 2846897, E-mail: irazavalna1978@gmail.com ORCID 0000-0002-5541-7351

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

Статья поступила в редакцию 28.08.2021;
одобрена после рецензирования 10.11.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 28.08.2021;
approved after reviewing 10.11.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

© С.О. Мазуренко, Е.В. Семенова, О.Г. Мазуренко, Я.А. Накатис, К.М. Гринев, А.С. Гурков, Ю.М. Гомон, 2022
УДК 616.61-089.843-06 : 616-001.5]-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-44-49

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТАТОМ ПОЧКИ

*Сергей Олегович Мазуренко^{1,2}, Елена Валерьевна Семенова³,
Оксана Генриховна Мазуренко², Яков Александрович Накатис^{1,2},
Константин Михайлович Гринев⁴, Александр Сергеевич Гурков⁵,
Юлия Михайловна Гомон⁶*

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия;

⁵ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ s.mazurenko@spbu.ru; dr_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

² elenalokb@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2955-9097>

³ ostcenter@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1922-5309>

⁴ nakatis@med122.com, <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

⁵ grunev.kotot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7121-3199>

⁶ gurkow@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9793-6793>

⁷ gomondm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Хроническая болезнь почек сопровождается значительным увеличением риска переломов, который еще больше возрастает после трансплантации почки. **ЦЕЛЬ.** Разработать простые, доступные критерии для оценки риска перелома у пациентов с функционирующим трансплантатом почки. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В проспективное исследование включены 131 пациент (мужчин – 55, женщин – 76) с функционирующим трансплантатом почки (средний возраст – 39,7±11,7 года). Продолжительность наблюдения составила 40,7±21,2 мес. Минеральную плотность костей оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для оценки прогностической значимости факторов был использован регрессионный анализ (модель Кокса) риска переломов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За период наблюдения переломы были зарегистрированы у 47 пациентов (35,9 %). Переломы чаще выявляли у женщин (42 %), чем у мужчин (27,3 %). Все пациенты, перенесшие переломы, имели более низкие показатели минеральной плотности костей и дольше получали заместительную почечную терапию. Пошаговый многовариантный регрессионный анализ показал, что комбинация показателей минеральной плотности поясничных позвонков и продолжительности заместительной почечной терапии наилучшим образом предсказывают общий риск переломов. Добавление в анализ других показателей существенно не увеличивало прогностическую значимость модели. Сравнительный анализ кумулятивной доли пациентов мужского и женского пола с переломами и без подтвердил большую подверженность переломам женщин с трансплантатом почки. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показатели минеральной плотности позвонков в комбинации с общей продолжительностью заместительной почечной терапии наилучшим образом определяют риск перелома у пациентов с трансплантатом почки и могут быть использованы в выборе мер профилактики.

Ключевые слова: трансплантация почек, переломы, минеральная плотность костей

Для цитирования: Мазуренко С.О., Семенова Е.В., Мазуренко О.Г., Накатис Я.А., Гринев К.М., Гурков А.С., Гомон Ю.М.. Прогнозирование риска переломов у пациентов с трансплантатом почки. *Нефрология* 2022;26(1):44-49. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-44-49

PREDICTING THE RISK OF FRACTURES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

*Sergey Olegovich Mazurenko^{1,2}, Elena Valerievna Semenova³, Oksana Genrihovna
Mazurenko², Yakov Aleksandrovich Nakatis^{1,2,7}, Konstantin Michalovich Grinev⁴,
Alexander Sergeevich Gurkov⁵, Ulia Michailovna Gomon⁶*

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

² North-Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov, Saint-Petersburg, Russia;

³ I.I. Mechnikov North-Western Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

⁴ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky, Moscow, Russia;

⁵ Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint-Petersburg, Russia;

⁶ Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

¹ s.mazurenko@spbu.ru; dr_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

² elenalokb@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2955-9097>

³ ostcenter@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1922-5309>

⁴ nakatis@med122.com. <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

⁵ grunev.kotot@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7121-3199>

⁶ gurkov@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9793-6793>

⁷ gomondm@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

ABSTRACT

BACKGROUND. Chronic kidney disease leads to a significant increase in the risk of fractures, which increases even more after kidney transplantation. **THE AIM.** The goal of this study was to develop simple, accessible criteria for predicting the risk of fracture in patients with a functioning kidney transplant. **PATIENTS AND METHODS.** The prospective study included 131 kidney transplant recipients (men-55, women-76) (average age 39.7 ± 11.7 years). The duration of follow-up was 40.7 ± 21.2 months. Bone mineral density was assessed using dual-energy x-ray absorptiometry. To determine the prognostic significance of variables, we used stepwise regression (Cox model) analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant. **RESULTS.** During the follow-up period, fractures were registered in 47 patients (35.9%). Fractures were detected more often in women (42%) than in men (27.3%). All patients with fractures had lower bone mineral density and longer-term renal replacement therapy. Stepwise multivariate regression analysis showed that the combination of bone mineral density scores of lumbar vertebra and duration of renal replacement therapy best predicts the overall fracture risk. Adding the other variables to the analysis did not increase significantly their predictive value. A comparative analysis of the cumulative proportion of males and females with fractures confirmed a greater susceptibility of female transplant recipients to fractures. **CONCLUSIONS.** The combination of bone mineral density scores of the lumbar vertebra with the duration of renal replacement therapy best predict the risk of fracture in patients with kidney transplants and can be used in the choice of prevention measures.

Keywords: kidney transplantation; fractures, bone mineral density

For citation: Mazurenko S.O., Semenova E.V., Mazurenko O.G., Nakatis Y.A., Grinev K.M., Gurkov A.S., Gomond U.M. Predicting the risk of fractures in kidney transplant recipients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):44-49 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-44-49

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения минерального и костного обмена, развивающиеся при хронической болезни почек (ХБП), в несколько раз повышают риск переломов у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) перитонеальным диализом и гемодиализом [1, 2]. Трансплантация почки в значительной степени улучшает качество жизни пациентов, страдающих ХБП [3], но при этом костная ткань подвергается дополнительным негативным воздействиям, повышающим риск переломов [4]. ЗПТ, предшествующая трансплантации почки, сопровождается развитием различных минерально-костных нарушений [5]. Общеизвестные факторы (курение, менопауза, гиподинамия, старение и др.), провоцирующие развитие остеопороза у людей с нормальной функцией почек, сохраняют свое влияние на костную ткань и у пациентов с ХБП после трансплантации почки. Несмотря на то, что нарушения минерального и костного обмена нередко регрессируют после трансплантации почки, назначение глюкокортикоидных препаратов и иммуносупрессантов способны еще более ухудшить качественные и количественные характеристики костной ткани и уменьшить ее прочность [4]. Возможность предсказывать риск переломов

определяет путь к их профилактике. Нами была поставлена цель: разработать простые, доступные показатели для оценки риска перелома у пациентов с функционирующим почечным трансплантатом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В продольное проспективное исследование включены 131 пациент (мужчин – 55, женщин – 76, возраст – $39,7 \pm 11,7$ года), с функционирующим трансплантатом почки (ТП). 39 пациентов (29,8%) в течение наблюдения были возвращены на лечение гемодиализом в связи с неадекватной функцией ТП. Общая продолжительность ЗПТ у пациентов составила 84 (48–142) мес, из них 40 (18–72) мес после трансплантации почки. Продолжительность наблюдения после выполнения денситометрии составила $40,7 \pm 21,2$ мес. С момента включения в исследование у всех пациентов регистрировали низкоэнергетические переломы. Минеральную плотность костей (МПК) анализировали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Исследование проводили на базе центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова Федерального медико-

биологического агентства. Анализировали абсолютные значения МПК (поясничные позвонки, бедро, предплечье) и диагностические критерии Т и Z. Рентгенографию позвоночника в боковой проекции применяли для выявления компрессионных переломов позвонков [6].

Общее клиническое обследование больных проводили после выполнения денситометрии. Массу тела и рост измеряли перед каждой денситометрией. У всех больных оценивали концентрацию общего кальция, неорганического фосфата, уровни общей щелочной фосфатазы (ЩФ), интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови.

Пациенты с ТП получали трех или двухкомпонентную терапию с использованием кортикостероидных препаратов (преднизолон или метилпреднизолон), циклоспорина А и азатиоприна или микофеноловой кислоты.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (М) и среднеквадратического отклонения (SD), а также медиану (Me) и квартили (25%–75%). Переменные оценивали на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилкса.

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). Также в исследовании были использованы методы дисперсионного анализа, регрессия Кокса, метод Каплана–Мейера. 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

Из 131 пациента с ТП за период наблюдения переломы были выявлены у 47 (35,9%): у мужчин – в 27,3% (15 из 55), у женщин – в 42% (32 из 76). Переломы позвонков были зарегистрированы у 13 пациентов (27,7%), проксимального отдела бедра – у 4 пациентов (8,5%), 30 пациентов (63,8%) имели переломы, преимущественно, периферических отделов скелета (кости предплечья, плечевая кость, кости голени, стоп др.), и 12 пациентов (25,5%)

имели повторные переломы. Асептический некроз головки бедренной кости, который был выявлен у 2 пациентов, в анализ не включали. У 11 пациентов была выполнена резекция околощитовидных желез. Из них 9 пациентов были прооперированы до трансплантации почки, 2 пациента – после. Для того, чтобы оценить вклад изученных факторов в риск развития переломов, пациенты были разделены на две группы: с переломами и без переломов. Все пациенты с переломами имели достоверно большие сроки ЗПТ и функции ТП (таблица 1). Остальные показатели достоверно не отличались в выделенных группах (см. табл. 1).

Диагностические критерии (Т и Z), отражающие показатели МПК пациентов с переломами, были достоверно ниже, чем у пациентов без переломов (табл. 2).

В результате регрессионного анализа (модель Кокса) ни один из изученных клинических показателей не оказал статистически значимого влияния на риск переломов ($p > 0,05$). При этом показатели оценки МПК, особенно поясничных позвонков, статистически значимо ассоциировались с повышенным риском переломов (табл. 3). Показатель Т обнаружил определенные прогностические преимущества в сравнение с показателем Z.

Для оценки вклада всех изученных показателей в определение риска переломов был выполнен пошаговый многовариантный регрессионный анализ риска переломов методом пропорциональных интенсивностей Кокса (табл. 4).

Наиболее оптимальной комбинацией в оценке риска переломов оказалось одновременное

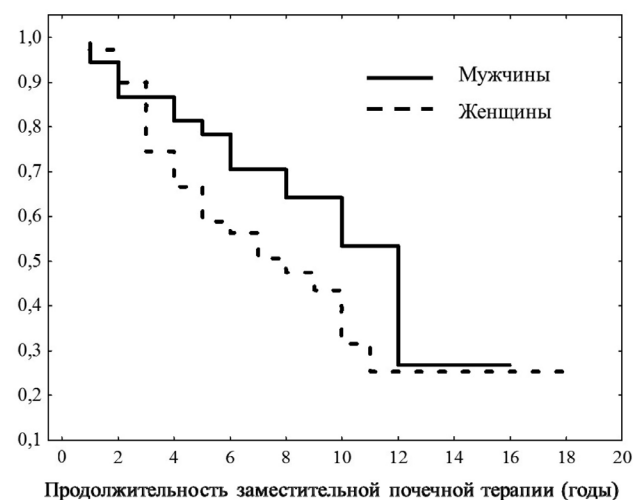


Рисунок. Сравнительная оценка (Каплана–Мейера) вероятности перелома у пациентов с трансплантатом почки мужского и женского пола (F-тест Кокса: $F = 1,67$; $p < 0,05$).

Figure. Comparative assessment (Kaplan-Meier) of the probability of fracture in patients with a male and female kidney transplant, (Cox's F-test: $F = 1.67$; $p < 0.05$).

Таблица 1 / Table 1

**Характеристики пациентов с трансплантатом почки
без переломов и с переломами**
**Characteristics of kidney transplant recipients without fractures
and with fractures**

Показатель	Переломы	Нет переломов	p
Возраст на начало исследования	38,5±9,6	38,9±10,8	>0,05
Возраст начала ЗПТ	28,1±9,9	30,5±12,3	>0,05
Длительность ЗПТ (годы)	9,8±5,1	7,7±5,0	<0,01
Функция ТП (годы)	5 (3–9)	2,5 (1–6)	<0,05
Менопауза у женщин (годы)	4,0 (3–6)	4,0 (3–7)	>0,05
Масса тела (кг)	64,2±13,4	63,6±12,9	>0,05
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	24,2±4,8	22,8±4,6	>0,05
25(ОН)D, нмоль/л	69,7 (34,1–100)	76 (70,4–82,8)	>0,05
иПТГ (пг/мл)	135 (73–432)	298 (104–523)	>0,05
Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	238 (135–278)	186 (142–281)	>0,05

Таблица 2 / Table 2

**Результаты оценки МПК у пациентов с трансплантатом
почки без переломов и с переломами**
**Results of evaluation of BMD in patients with kidney transplant
without fractures and with fractures**

Характеристики	Переломы	Нет переломов	p
Т предплечья	–2,8±1,5	–2,3±1,4	<0,05
Z предплечья	–2,3±1,3	–1,7±1,5	<0,05
Т позвонков L1-L4	–2,4±0,9	–1,9±1,0	<0,01
Z позвонков L1-L4	–2,1±0,9	–1,6±1,1	<0,01
Т бедренной кости	–1,8±0,8	–1,4±0,9	<0,05
Z бедренной кости	–1,7±0,8	–1,2±0,9	<0,05

Таблица 3 / Table 3

**Показатели Т и Z в оценке риска перелома
(одновариантная регрессия Кокса) у пациентов
с трансплантатом почки**

**T and Z scores in the assessment of fracture risk
(Univariate Cox regression) in patients with kidney transplant**

Критерии оценки МПК	β	Тест Вальда	p	χ ²	p
Т предплечья	–0,20	4,97	<0,05	5,0	<0,05
Z предплечья	–0,19	4,74	<0,05	4,72	<0,05
Т позвонков L1-L4	–0,46	14,8	<0,001	15,3	<0,001
Z позвонков L1-L4	–0,39	13,4	<0,001	13,4	<0,001
Т бедренной кости	–0,45	7,85	<0,01	8,64	<0,01
Z бедренной кости	–0,41	7,49	<0,01	8,2	<0,01

Таблица 4 / Table 4

**Пошаговый многовариантный регрессионный анализ
(Кокса) факторов риска перелома у пациентов
с трансплантатом почки**

**Stepwise regression multivariate analysis (Cox model) of fracture risk
factors in kidney transplant recipients**

Показатель	β	Тест Вальда	p	χ ²	p
Т позвонков L1-L4	–0,41	7,5	<0,001	20,1	<0,001
Длительность ЗПТ	–0,01	4,5	<0,05		
Z позвонков L1-L4	–0,33	5,7	<0,01	17,4	<0,001
Длительность ЗПТ	–0,01	4,1	<0,05		

использование показателя Т позвонков L1-L4 и общей длительности ЗПТ, которая включала длительность лечения ГД и продолжительность функции ТП (см. табл. 4). Критерий Z несколько уступал в прогностической значимости критерию Т. Показатели МПК бедра и предплечья не усиливали статистическую значимость комбинации. Таким же образом существенно не изменяло прогностическую значимость добавление в анализ показателей иПТГ, ЩФ, ИФР-1 и остальных рассмотренных факторов. В рассматриваемых группах переломы чаще отмечались у пациентов женского пола. Анализ кумулятивной доли пациентов мужского и женского пола с переломами и без подтвердил большую подверженность переломам женщин с ТП (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

ДРА признана лучшим методом в диагностике постменопаузального остеопороза [7]. Многочисленные исследования показали возможность использования ДРА для прогнозирования риска переломов и у больных с ХБП [8–11]. Однако обнаруженные ограничения в использовании ДРА для оценки риска переломов побуждают исследователей искать новые подходы и методы, обладающие большей чувствительностью и специфичностью. Так, была создана программа FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), в которой в дополнение к показателям МПК шейки бедренной кости используются 11 вопросов, ответы на которые позволяют оценить риск переломов [12]. Но и эта программа имеет свои ограничения [13]. У относительно молодых, здоровых, неотягощенных вредными привычками женщин с остеопорозом позвонков и нормальной МПК в

шейке бедра в первые годы после начала менопаузы программа FRAX будет не способна предсказать риск переломов позвонков, которые могут появиться в ближайшее время [13, 14]. Также эта программа не имеет преимуществ в оценке риска переломов у больных с ХБП мужского и женского пола в сравнении с оценкой МПК [15]. В представленном исследовании мы попытались найти простой алгоритм, позволяющий минимальным набором показателей оценить общий риск переломов у пациентов с ТП. Включенных в исследование пациентов наблюдались, преимущественно, переломы периферических отделов скелета (63,8%). Сравнительный анализ клинических, антропометрических и лабораторных показателей выявил, что пациенты с переломами отличались только большими сроками ЗПТ и функции трансплантата (см. табл. 1). При этом показатели МПК у пациентов с переломами во всех исследованных отделах скелета были достоверно ниже показателей МПК у пациентов без переломов (см. табл. 2). Одновариантный регрессионный анализ подтвердил прогностическую значимость в отношении переломов показателей МПК всех изученных отделов скелета (см. табл. 3). Однако изученные клинические, антропометрические и лабораторные показатели не продемонстрировали существенного влияния на риск переломов. В общей популяции женщины больше подвержены переломам из-за гендерных особенностей скелета и менопаузального периода. Выполненный дисперсионный анализ доли пациентов с ТП мужского и женского пола с переломами подтвердил общепопуляционную тенденцию (см. рисунок). Отсутствие влияния возраста и менопаузы на риск переломов можно объяснить относительно молодым возрастом обследованных пациентов с ТП. Многовариантный пошаговый регрессионный анализ показал, что только совместное использование критериев оценки МПК поясничных позвонков и общей продолжительности ЗПТ позволяет наиболее эффективно прогнозировать общий риск перелома у пациентов с ТП (см. табл. 4). Добавление других показателей не усиливало прогностическую значимость комбинации. По разным причинам в работе мы не смогли отдельно проанализировать влияние всех вероятных факторов на риск переломов, например курения (только 2 пациента продолжали курить на момент исследования). Продолжительность ЗПТ в полученной прогностической комбинации выступила объединяющим фактором всех негативных воздействий на костную ткань у пациентов с ТП, включая действие глюкокортикоидных препаратов и иммуносупрессантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных в исследовании данных, можно сделать вывод о том, что показатели МПК позвонков в комбинации с общей продолжительностью ЗПТ наилучшим образом определяют риск перелома у пациентов с ТП и могут быть использованы в выборе мер профилактики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int* 2014;25(1):159–165. doi: 10.1007/s00198-013-2435-1
2. Chen YJ, Kung PT, Wang YH et al. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in peritoneal dialysis. *Osteoporos Int* 2014;25(5):1513–1518. doi: 10.1007/s00198-014-2632-6
3. Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transplant* 2014;19:576. doi:585. Published 2014 Nov 9. doi: 10.12659/AOT.891265
4. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(7):1282–1296. doi: 10.2215/CJN.11371015
5. Мазуренко СО, Шишкин АН, Мазуренко ОГ. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий. *Нефрология*. 2002;6(2):15–27
6. Mazurenko SO, Shishkin AN, Mazurenko OG. Bone remodeling and pathophysiology of renal osteodystrophies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2002;6(2):15–27 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-2-15-27
7. Genant HK, Lang, TF, Engelke K et al. Advances in the non-invasive assessment of bone density, quality, and structure. *Calcif Tissue Int* 59, S10–S15 (1996). doi: 10.1007/s002239900169
8. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):2045–7]. *Osteoporos Int* 2014;25(10):2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
9. Blomquist GA, Davenport DL, Mawad HW, Monier-Faugere MC, Malluche HH. Diagnosis of low bone mass in CKD-5D patients. *Clin Nephrol*. 2016;85(2):77–83. doi: 10.5414/CN108708
10. Iseri K, Qureshi AR, Dai L, Ripsveden J, Heimbürger O, Barany P et al. Bone mineral density at different sites and 5 years mortality in end-stage renal disease patients: A cohort study. *Bone* 2020;130:115075. doi: 10.1016/j.bone.2019.115075
11. Mazurenko SO, Staroselsky KG, Enkin AA, Mazurenko OG, Ermolaeva LG. Multivariate analysis of bone mineral density and fracture risk assessment in hemodialysis patients. *Osteoporosis International* 2015; 26(1): 138–139. doi: 10.1007/s00198-015-3068-3
12. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos* 2018 Oct 31;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0. PMID: 30382424; PMCID: PMC6290984
13. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8(4):192–197. doi: 10.1007/s11914-010-0032-1
14. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: A US perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8(4):192–197. doi: 10.1007/s11914-010-0032-1
15. Crandall CJ, Schousboe JT, Morin SN, Lix LM, Leslie W. Performance of FRAX and FRAX-Based Treatment Thresholds in Women Aged 40 Years and Older: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res* 2019;34(8):1419–1427. doi: 10.1002/jbmr.3717

16. Jamal SA, West SL & Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 25, 71–76 (2014). doi: 10.1007/s00198-013-2524-

Сведения об авторах:

Проф. Мазуренко Сергей Олегович, д-р мед. наук
«ФГБУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий; руководитель «Центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета» ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», 194291, Санкт-Петербург, ул. Культуры, д. 4, Российская Федерация. E-mail: s.mazurenko@spbu.ru; dr_mazurenko@mail.ru. Тел.: +79117942845. <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

Доц. Семенова Елена Валерьевна, канд. мед. наук
Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Российская Федерация. E-mail: elenalokb@yandex.ru Тел.: +7-921-777-79-50 <https://orcid.org/0000-0003-2955-9097>

Мазуренко Оксана Генриховна, канд. мед. наук
ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», врач-рентгенолог «Центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета», 194291, Санкт-Петербург, ул. Культуры, д. 4, Российская Федерация. E-mail: ostcenter@mail.ru, Тел.: +79217552708 <https://orcid.org/0000-0003-1922-5309>

Проф. Накатис Яков Александрович, д-р мед. наук
«ФГБУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет»; Почетный Президент ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», 194291, Санкт-Петербург, ул. Культуры, д. 4, Российская Федерация. E-mail: nakatis@med122.com. Тел.: +79219633149. <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

Гринев Константин Михайлович, д-р мед. наук
Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 47, к. 2А. Ленинградская областная больница, хирург. E-mail: grunev.kotot@mail.ru. Тел.: +79219481662. <https://orcid.org/0000-0002-7121-3199>

Гурков Александр Сергеевич, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 37. ФГБОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», врач-хирург клиники нефрологии и диализа. E-mail: gurkovv@rambler.ru. Тел.: +79119315512. <https://orcid.org/0000-0001-9793-6793>

Доц. Гомон Юлия Михайловна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины. E-mail: gomonmd@yandex.ru. Тел.: +79119606268. <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

About the authors:

Prof. Mazurenko Sergey Olegovich, MD, PhD, DMedSci
St. Petersburg State University; Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Chief, Center for Osteoporosis and Metabolic Diseases of the Skeleton, the Federal State Budgetary Institution "North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov of Federal Medical and Biological Agency", 194291, St. Petersburg, Kultury Street 4, Russian Federation. E-Mail: s.mazurenko@spbu.ru; dr_mazurenko@mail.ru. Phone: +79117942845. <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

Associate Professor Semenova Elena Valerievna, MD, PhD
North-Western medical University named after I. I. Mechnikov, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology, 195067, Russia, Saint Petersburg, Piskarevsky Ave. 47, Russian Federation. E-Mail: elenalokb@yandex.ru. Phone: +7-921-777-79-50. <https://orcid.org/0000-0003-2955-9097>

Mazurenko Oksana Genrihovna, MD, PhD
Center for Osteoporosis and Metabolic Diseases of the Skeleton, the Federal State Budgetary Institution "North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov of Federal Medical and Biological Agency", radiologist, 194291, St. Petersburg, Kultury Street 4, Russian Federation. E-Mail: ostcenter@mail.ru. Phone: +79217552708. <https://orcid.org/0000-0003-1922-5309>

Prof. Nakatis Yakov Aleksandrovich, MD, PhD, DMedSci
St. Petersburg State University; Honorary President of the Federal State Budgetary Institution "North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov of Federal Medical and Biological Agency", 194291, St. Petersburg, Kultury Street 4, Russian Federation. E-Mail: nakatis@med122.com. Phone: +79219633149. <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

Grinev Konstantin Michalovich, MD, PhD, DMedSci
Leningrad Regional Hospital, Surgeon, 194291, St. Petersburg, Lunacharsky ave., 45 k.2, letter A, Russian Federation. E-Mail: grunev.kotot@mail.ru. Phone: +79219481662. <https://orcid.org/0000-0002-7121-3199>

Gurkov Alexander Sergeevich, MD, PhD, DMedSci
S.M. Kirov Military Medical Academy. Surgeon of the Clinic of Nephrology and Dialysis of the 194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str. 37, Russian Federation. E-Mail: gurkovv@rambler.ru. Phone: +79119315512. <https://orcid.org/0000-0001-9793-6793>

Associate Professor Gomon Ulia Michailovna, MD, PhD, DMedSci
First Saint Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov; Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, 197022 Saint Petersburg Lva Tolstogo str., 6-8 Russian Federation. E-Mail: gomonmd@yandex.ru Phone: ++79119606268. <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

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

Статья поступила в редакцию 31.07.2021;
одобрена после рецензирования 15.09.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 31.07.2021;
approved after reviewing 15.09.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

© Д.В. Артёмов, 2022
УДК 616.61-036.12-08:546.32:615.015.3

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-50-56

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗИРОВОК ПРЕПАРАТА «КАЛИМЕЙТ» С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРКАЛИЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Дмитрий Владимирович Артёмов¹,✉

¹ Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Россия

¹ artemov@medicalgr.ru. ORCID: 0000-0002-0753-967X

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: для оценки эффективности, безопасности, и переносимости препарата полистиролсульфонат кальция («Калимейт®»), проводилось клиническое наблюдение у пациентов с хронической болезнью почек, не нуждающихся в проведении диализа, с использованием различных дозировок препарата при неполной эффективности гипокалиевого диетического питания в качестве монотерапии гиперкалиемии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование были включены 70 пациентов, страдающих хронической болезнью почек, не нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии, и уровнем калия в плазме от 5,5 ммоль/л и выше после неэффективности использования гипокалиевого диетического питания. Пациентов разделили на 4 группы в зависимости от дозы полистиролсульфоната кальция. 3 группы различались дозой принимаемого препарата, 4-ю группу составили пациенты с пониженным питанием. Пациентам во всех группах выполняли контрольные исследования концентрации калия сыворотки крови до начала исследования, через 1 нед, через 2 нед, через 1 мес, через 3 и через 6 мес проводимого лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Снижение уровня калия в сыворотке крови пациентов 1-й группы за 6 мес составило 24,15 % (95 % ДИ 16,32–31,4 %), что в абсолютном значении равнялось 1,485±0,513 ммоль/л. Аналогичные параметры для 2-, 3-й и 4-й групп составили, соответственно: 22,59 % (95 % ДИ 15,57–31,12 %) и 1,38±0,487 ммоль/л, 19,72 % (95 % ДИ 12,08–25,32 %) и 1,215±0,45 ммоль/л, 25,24 % (95 % ДИ 17,86–30,24 %) и 1,58±0,502 ммоль/л. **ВЫВОД:** эффективность снижения уровня сывороточного калия у пациентов с гиперкалиемией на фоне хронической болезни почек, не получающих диализа и соблюдающих одну лишь гипокалиевою диету, при применении лекарственного препарата полистиролсульфонат согласно инструкции по 15–30 г/сут не менее 1 нед с последующей коррекцией дозы является эффективным способом лечения и коррекции гиперкалиемии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперкалиемия, полистиролсульфонат кальция, эффективность и безопасность

Для цитирования: Артёмов Д.В. Опыт применения различных дозировок препарата «Калимейт» с целью коррекции гиперкалиемии при хронической болезни почек. *Нефрология* 2022;26(1):50-56. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-50-56

EXPERIENCE OF USING DIFFERENT DOSAGES OF THE DRUG KALIMATE IN ORDER TO CORRECT HYPERKALEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Dmitry V. Artemov¹,✉

¹ Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs of the Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") named after M.F. Vladimirovsky, Russia, Moscow

¹ artemov@medicalgr.ru. ORCID: 0000-0002-0753-967X

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the preparation of calcium polystyrene sulfonate (Kalimate ®), clinical observation was conducted in patients with chronic kidney disease who do not need dialysis, using different dosages of the drug with incomplete effectiveness of the hypokalemic diet as monotherapy for hyperkalemia. **PATIENTS AND METHODS:** the study included 70 patients suffering from chronic kidney disease who do not need renal replacement therapy, and with a plasma potassium level of 5.5 mmol/l or higher, after the use of hypokalemic diet therapy was ineffective. The patients were divided into 4 groups depending on the dose of calcium polystyrene sulfate. The 3 groups differed in the dose of the drug taken, the 4th group consisted of patients with reduced nutrition. Patients in all groups underwent control studies of serum potassium concentration before the start of the study, after 1 week, after 2 weeks, after 1 month, after 3, and after 6 months of treatment. **RESULTS:** The decrease in the level of potassium in the blood serum of group 1 patients for 6 months

was 24.15% (95% CI 16.32–31.4%), which in absolute value was 1.485 ± 0.513 mmol/l. Similar parameters for groups 2, 3 and 4 were, respectively: 22.59% (95% CI 15.57–31.12%) and 1.38 ± 0.487 mmol/L, 19.72% (95% CI 12.08–25.32%) and 1.215 ± 0.45 mmol/L, 25.24% (95% CI 17.86–30.24%) and 1.58 ± 0.502 mmol/l. **CONCLUSION:** the effectiveness of reducing serum potassium levels in patients with hyperkalemia on the background of chronic kidney disease who do not receive dialysis and follow only a hypokalemic diet, when using the drug polystyrene sulfate according to the instructions for 15–30 grams per day for at least 1 week with subsequent dose adjustment is an effective way of treating and correcting hyperkalemia.

Keywords: chronic kidney disease, hyperkalemia, calcium polystyrene sulfate, efficacy and safety

For citation: Artemov D.V. Experience of using different dosages of the drug kalimate in order to correct hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):50–56 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-50-56

ВВЕДЕНИЕ

Стремительный рост распространенности хронической болезни почек (ХБП) среди населения во всем мире является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. В результате проведения эпидемиологических исследований установлено, что даже наиболее ранние субклинические нарушения функции почек представляют собой независимые факторы риска сердечно-сосудистых событий и смерти [1]. Гиперкалиемия, развитию которой особенно подвержены пациенты с ХБП, является жизнеугрожающим состоянием вследствие возможного развития фатальных нарушений ритма и проводимости сердца [2, 3]. Таким образом, контроль и коррекция уровня калия в плазме крови являются обязательными мероприятиями в составе лечебной стратегии у пациентов с ХБП. Традиционными методами коррекции гиперкалиемии являются такие медикаментозные мероприятия, как внутривенное введение бикарбоната натрия, глюконата кальция, гипертонического раствора глюкозы с инсулином, а также заместительная почечная терапия [3]. В свою очередь, в 60-х годах прошлого столетия были разработаны препараты на основе ионообменных смол, которые выводят калий из организма путем обмена катионами в кишечнике. В настоящее время используются два вида смол – Na- и Ca-типов [4, 5]. Основой ионообменных смол является полистиролсульфонат. В ходе проведения клинических исследований было показано, что смолы натриевого типа могут способствовать нарастанию отеков, повышению артериального давления, прогрессированию сердечной недостаточности за счет увеличения концентрации натрия в сыворотке крови [6, 7]. Полистиролсульфонат кальция (торговое название «Калимейт®», «Р-Фарм») является кальциевой ионообменной смолой, была зарегистрирована в России в ноябре 2015 г. С целью оценки эффективности, безопасности и переносимости полистиролсульфоната кальция было выполнено многоцентровое откры-

тое рандомизированное сравнительное исследование III фазы коррекции гиперкалиемии у больных с почечной дисфункцией, не нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии, в пяти исследовательских центрах, включая Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», государственное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница им. С.П. Боткина и «Городская клиническая больница №20» Департамента здравоохранения города Москвы, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31» [12].

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Популяция исследования

В клиническое наблюдение были включены пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, соответствующие следующим критериям при скрининге: уровень калия в плазме 5,5 ммоль/л и выше; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, рассчитанной по формуле CKD-EPI, не нуждающиеся в проведении диализа; индекс массы тела от 18,0 до 35 кг/м^2 .

В клиническое исследование не включались пациенты, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: необходимость в проведении диализа; состояние гипотиреоза, гиперкальциемии (уровень кальция сыворотки $\geq 2,5$ ммоль/л), гиперпаратиреоз, множественная миелома, саркоидоз, метастатическая карцинома; состояния, сопровождающиеся гемолизом; декомпенсированный сахарный диабет, прием сахароснижающих препаратов; психические заболевания; неконтролируемая артериальная гипертензия; гематологические, злокачественные

новообразования; впервые выявленные нарушения ритма и проводимости сердца; указание в анамнезе на перенесенный ишемический колит, болезнь Крона, полипоз кишечника и иные состояния, сопровождающиеся обструкцией ЖКТ и/или кишечной непроходимостью; язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, требующая лечения; указания в анамнезе на большие хирургические вмешательства на ЖКТ; склонность к запорам; ВИЧ, гепатиты В и/или С; наличие аллергии/непереносимости любого из компонентов лекарственного препарата, используемого в исследовании.

Дизайн

Данное клиническое наблюдение проводилось на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Все пациенты, включенные в клиническое наблюдение, соблюдали гипокалиевую диету и получали препарат «Калимейт», препарат суспензировали в 30–50 мл воды и принимали перорально. Исходя из дозировки препарата все пациенты были рандомизированы случайным образом на 3 группы. Пациентам 1-й группы был назначен полистиролсульфонат кальция по 10 г препарата х 3 в сутки в течение 1 нед и далее по 5 г препарата х 3 раза в сутки в течение 6 мес. Пациенты 2-й группы принимали «Калимейт» по 10 г х 3 раза в сутки в течение 1 нед и далее по 5 г х 2 раза в сутки в течение 6 мес. Пациентам 3-й группы препарат был назначен по 10 г х 3 в сутки в течение 1 нед и далее по 5 г х 1 раз в сутки в течение 6 мес. Помимо этого, была сформирована 4-я группа, в которую вошли пациенты пониженного питания (индекс массы тела менее 19,0 кг/м²). Пациенты данной группы принимали «Калимейт» по 10 г х 3 раза в сутки в течение 1 нед и далее по 5 г х 1 раз в сутки в течение 6 мес.

В период проведения терапии предусматривался контроль калия в сыворотке крови, который проводился до начала исследования, через 1 нед, через 2 нед, через 1 мес, через 3 и через 6 мес. В течение всего периода наблюдения пациенты вели ежедневный дневник, где регистрировали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), наличие симптомов гиперкалиемии.

На протяжении всего клинического наблюдения был запрещен приём варфарина, цитостатиков, иммуномодуляторов, диуретиков, включая калийсберегающие препараты, содержащих сорбитол, гормоны, препаратов калия и кальция, НПВП, калийсодержащих слабительных средств,

антибиотиков (калиевые соли), сердечных гликозидов, антацидных и слабительных средств, содержащих висмут, алюминий, магний или кальция. После завершающего периода лечения дальнейшая терапия назначалась лечащим врачом.

Оценка эффективности и безопасности

С целью оценки эффективности применения различных дозировок препарата выполняли сравнительный анализ между показателями калия крови в группах в разные периоды лечения (через 1 нед, через 2 нед, через 1 мес, через 3 и через 6 мес).

Параметры безопасности включали: результаты клинической оценки [измерение ЧСС, систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, частоты дыхания, массы и температуры тела]; данные электрокардиографии (ЭКГ) с оценкой ЧСС и длительности интервалов: PQ, QT и QRS; лабораторные исследования выполнялись при каждом визите натошак, включали общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением К, Na, Ca, P, АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, глюкозы), анализ коагулограммы, общий анализ мочи, расчет СКФ по формуле СКД-EPI, количество пациентов (%), которым потребовалось снижение дозы или отмена исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов; нежелательные явления, включая серьезные, которые регистрировались с момента включения пациента в исследование и до его окончания.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета SAS 9.3. Количественные данные суммированы с использованием средней арифметической, стандартного отклонения, медианы, минимальных и максимальных величин, качественные данные – по частоте (абсолютной и относительной). При нормальном распределении использовали двусторонний t-тест Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, применяли двусторонний тест Манна–Уитни. Для оценки различий в частоте наступления событий использовались тесты χ^2 с поправкой Йейтса, в случае его неприменимости – двусторонний точный тест Фишера.

В качестве основной популяции для анализа эффективности FAS (Full Analysis Set) использовалась популяция ИТТ (все рандомизированные пациенты, у которых есть хотя бы одна оценка для анализа эффективности после начала терапии) с подтверждением данных в популяции PPS (Per protocol subjects), все пациенты, закончившие исследование в соответствии с протоколом. Все ран-

домизированные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата, составляли популяцию для оценки безопасности.

Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, различия считали статистически значимыми при 5 % уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика и распределение пациентов

Всего в клиническое наблюдение были включены 70 пациентов с установленным ранее диагнозом хроническая болезнь почек и не нуждающиеся в заместительной почечной терапии. Больные были распределены следующим образом: по 20 пациентов – в 1-, 2- и 3-й группы, в 4-ю группу включены 10 пациентов пониженного питания. Характеристики пациентов представлены в таблице.

Исследуемые группы пациентов не различались по демографическим параметрам, сопутствующим заболеваниям и факторам риска, предшествующей и сопутствующей терапии.

У всех пациентов исследуемых групп установлен диагноз хроническая болезнь почек в течение не менее 5 лет. У 70 пациентов, включённых в наблюдение, основными причинами развития ХБП были: у 35 % – диабетическая нефропатия, у 25 % – хронический гломерулонефрит, у 20 % – гипертоническая нефропатия, у 20 % – МКБ и хронический пиелонефрит. Средний уровень скорости клубочковой фильтрации на момент включения в наблюдение был менее 45,0 мл/мин по формуле CKD-EPI. Из сопутствующей терапии наиболее часто пациенты принимали эналаприл, лозартан и амлодипин. Больные, включенные в исследование, имели следующие гемодинамические показатели на момент начала исследования: систолическое АД $141,1 \pm 9,1$ мм рт. ст., диастолическое АД $81,5 \pm 5,9$ мм рт. ст., ЧСС $68,1 \pm 8,1$ уд/мин. Пациенты в разных группах не имели достоверных различий указанных показателей гемодинамики. Основными причина развития гиперкалиемии были: у 80 % – несоблюдение гипокалиевой диеты при ХБП, у 15 % – невозможность снизить или отменить иАПФ/БРА и у 5 % – несоблюдение диеты и невозможность снизить/отменить иАПФ/БРА.

Оценку эффективности

В ходе проведения клинического наблюдения во всех группах отмечено постепенное снижение уровня калия в сыворотке крови во время периода приема препарата (рисунок). При этом, статистически значимая редукция гиперкалиемии была отмечена уже через 1 нед от начала курсового лечения.

Снижение уровня калия в сыворотке крови у пациентов 1-й группы за 6 мес составило 24,15 % (95 % ДИ 16,32–31,4 %), что в абсолютном значении равнялось $1,485 \pm 0,513$ ммоль/л. Аналогичные параметры для 2-, 3- и 4-й групп составили, соответственно: 22,59 % (95 % ДИ 15,57–31,12 %) и $1,38 \pm 0,487$ ммоль/л, 19,72 % (95 % ДИ 12,08–25,32 %) и $1,215 \pm 0,45$ ммоль/л, 25,24 % (95 % ДИ 17,86–30,24 %) и $1,58 \pm 0,502$ ммоль/л.

Таким образом, наибольшие абсолютные и относительные показатели снижения выраженности гиперкалиемии через 6 мес приема полистиролсульфоната кальция отмечены в 1-й и 4-й группах, а наименьшие – в 3-й группе. Несмотря на это, при проведении статистического анализа не было выявлено достоверных различий между степенью редукции гиперкалиемии 1-й, 2-й группами и 3-й группой ($p=0,0624$ и $p=0,0561$). При этом, следует отметить, что наибольшие различия уровня калия в сыворотке крови в разных группах наблюдались в конце периода наблюдения – через 6 мес после начала приема препарата.

Таблица / Table

Основные характеристики пациентов обследуемых групп (n=70)

Main characteristics of patients in the study groups (n=70)

Параметр	Группа 1, n =20	Группа 2, n =20	Группа 3, n =20	Группа 4, n =10	Значение p
Возраст, лет	65,8 $\pm$ 4,3	67,3 $\pm$ 5,2	68,5 $\pm$ 6,1	69,9 $\pm$ 4,1	0,471
Пол, n (%)					
Мужской	9 (45%)	8 (40%)	11 (55%)	2 (20%)	–
Женский	11(55%)	12(60%)	9 (45%)	8 (80%)	–
Раса, n (%)					
Европейская	20(100%)	20(100%)	20(100%)	10(100%)	–
Другая	0	0	0	0	–
Рост, см	167,4 $\pm$ 5,1	166,0 $\pm$ 5,9	165,4 $\pm$ 4,7	157,5 $\pm$ 3,6	0,041
Масса тела, кг	75,1 $\pm$ 8,9	74,5 $\pm$ 9,3	73,9 $\pm$ 8,2	47,2 $\pm$ 2,0	0,012
ИМТ, кг/м ²	26,8 $\pm$ 2,4	27,0 $\pm$ 2,6	27,2 $\pm$ 2,3	18,8 $\pm$ 1,1	0,005

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение.

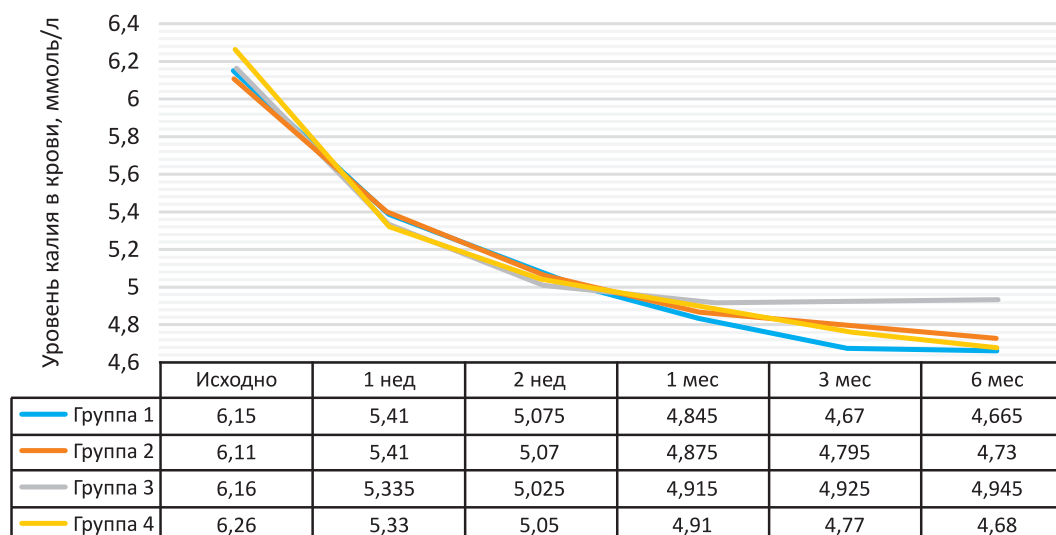


Рисунок. Динамика уровня калия в обследуемых группах (n=70).

Примечание. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Figure. Dynamics of potassium levels in the study groups (n=70).

Note. The data is presented as an average $\pm$ standard deviation.

Приверженность к лечению оценивалась по данным, которые пациенты вносили в самостоятельно заполняемые дневники (учитывалось количество и кратность приемов). У всех пациентов приверженность к лечению была удовлетворительная (100%).

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ

В ходе клинического наблюдения на первой неделе зарегистрировано 7 нежелательных явлений: в 1-й группе – сухость во рту, запор, слабость; во 2-й группе – сухость во рту, слабость, в 3-й группе – сухость во рту, в 4-й группе – запор.

Ни одно нежелательное явление не было расценено как серьезное. Все нежелательные явления разрешились самостоятельно, в течение суток и не требовали дополнительной терапии, в 2 случаях с запорами стул нормализовался через день самостоятельно, без отмены или изменения схемы лечения. Параметры жизненно важных функций, данные общеклинического физического обследования, анализ лабораторных данных, ЭКГ-показателей, а также их изменений от исходного уровня статистически значимо не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее угрожающих состояний при 3–4 стадии ХБП является гиперкалиемия. Данное осложнение достаточно часто встречается у пациентов, не получающих заместительной почечной терапии. По данным современных исследователей, частота повышения уровня калия в крови от 5,5 до 6,0 ммоль/л наблюдается у 31,5% больных с терминальной стадией ХБП. При этом, значения

данного показателя, равные 6,0 ммоль/л и более, встречаются в 8,4% случаев [9]. M.F. Hsieh и соавт. (2011) продемонстрировали, что существует обратная корреляция между снижением СКФ и повышением уровня калия в сыворотке крови у пациентов с ХБП 3–5 стадии. Авторы показали, что среднее значение гиперкалиемии у больных с 5 стадией ХБП (не получающие гемодиализ) составило 4,69 ммоль/л.

Контроль и коррекция гиперкалиемии являются важнейшими задачами при лечении ХБП, что связано с высоким потенциальным риском данного состояния для жизни пациента. Основными клиническими проявлениями гиперкалиемии являются онемение конечностей, мышечная слабость, парестезия, брадикардия. При этом регистрируются острые зубцы Т на ЭКГ. Для выраженного повышения калия в крови характерно нарушение проводимости сердца, желудочковые аритмии, а также асистолия [10]. До недавнего времени эффективная терапия гиперкалиемии проводилась в большей степени в рамках оказания неотложной помощи. Традиционные лечебные мероприятия при гиперкалиемии включают парентеральное введение раствора глюкозы и инсулина, глюконата кальция и бикарбоната натрия, при неэффективности консервативного лечения – заместительную почечную терапию.

В 1953 г. появилось первое сообщение о применении натриевой катион-обменной смолы для снижения уровня калия при лечении больных с анурией [4]. Кальциевая катион-обменная смола применяется в Азиатско-Тихоокеанском регионе более 40 лет. Исследования показали, что

эффективность обмена калия с использованием кальциевой катион-обменной смолы достигает 1,36–1,82 ммоль калия на 1 г смолы, а 15–30 г/сут препарата снижает сывороточный уровень калия примерно на 1 ммоль/л [11].

В 2016 году были опубликованы результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования III фазы изучения эффективности, безопасности и переносимости препарата полистиролсульфоната кальция в российской популяции. Результаты анализа уровня сывороточного калия продемонстрировали, что на фоне терапии полистиролсульфонатом кальция вероятность достижения целевых показателей в короткий срок (до 5 дней) значимо превышает ту же вероятность на фоне только низкокалевой диеты. Этот показатель, представленный через отношение шансов, составил 3,90 (95% ДИ 1,19–12,84). Данные, полученные в исследовании, убедительно показали, что использование только диетотерапии позволяет удерживать уровень калия в приемлемых границах и даже понижает его, однако, недостаточно для того, чтобы обеспечить снижение этого показателя у большинства пациентов до нормальных величин. Различия среднего уровня снижения калия в группах полистиролсульфоната кальция и диетотерапии составили 0,34 ммоль/л, что превысило заложенный в расчет мощности исследования показатель минимальной границы превосходства 0,3 ммоль/л. В целом, уровень снижения калия в группе пациентов, получавших полистиролсульфонат кальция, расценен как клинически значимый – 95% ДИ включал величину снижения 1 ммоль/л (0,67–1,01 ммоль/л), что значимо превышало уровень снижения, достигнутый в группе только диетотерапии – 0,409 (95% ДИ 0,27–0,55 ммоль/л) [12].

Настоящее наблюдение посвящено изучению эффективности и безопасности применения различных дозировок полистиролсульфоната кальция с целью коррекции гиперкалиемии у пациентов с ХБП в течение 6 мес. С этой целью было выделено четыре группы больных, сопоставимых по основным демографическим и антропометрическим данным. Отдельно с целью изучения дозозависимого эффекта препарата была сформирована группа пациентов с пониженным питанием (4-я группа).

Несмотря на то, что в клиническом наблюдении не удалось выявить статистически значимых различий в уровнях снижения выраженности гиперкалиемии у пациентов, принимавших разные дозы полистиролсульфоната кальция, начиная

с 3-го месяца приема препарата, наметилась отчетливая тенденция более выраженного снижения уровня калия в крови пациентов, которым были назначены наиболее высокие дозы препарата (по 30 г/сут в течение первой недели и далее по 15 г/сут в течение 6 мес). Снижение калия в группе, в которой применяли наибольшие дозы полистиролсульфоната кальция, составило за 6 мес 24,15%. Сопоставимые результаты отмечены в группе больных с ХБП с пониженным питанием, для лечения которых препарат применяли по 30 г/сут в течение 1 нед и далее по 5 г/сут в течение 6 мес. Отсутствие статистически значимых различий на фоне существенной разницы абсолютных значений снижения уровня сывороточного калия в группах, вероятно, связано с ограниченной по численности выборкой пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинического наблюдения позволяют сделать вывод о том, что эффективность снижения уровня сывороточного калия у пациентов с гиперкалиемией на фоне хронической болезни почек, не получающих диализа, при применении лекарственного препарата полистиролсульфонат кальция («Калимейт®») согласно инструкции по 15–30 г/сут не менее 1 нед с последующей коррекцией дозы является эффективным способом лечения и коррекции гиперкалиемии.

Данный опыт применения препарата показал высокую эффективность, удовлетворительный профиль безопасности и переносимости использования дозировок как рекомендованной инструкцией по медицинскому применению препарата «Калимейт» в течение первой недели, так и после титрации дозы в зависимости от уровня калия в крови.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб., Левша. Санкт-Петербург, 2012. 51с
2. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Lefsha. St. Petersburg, 2012: 51
3. Hsieh MF, Wu IW, Lee CC et al. Higher serum potassium level associated with late stage chronic kidney disease. *Chang Gung Med J* 2011; 34: 418–425
4. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM et al. Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ* 2010; 182: 1631–1635
5. Evans BM, Jones NC, Milne MD et al. Ion-exchange resins in the treatment of anuria. *Lancet* 1953; 265: 791–795
6. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 733–735

6. Nepal M, Bucaloiu ID, Norfolk ER. Hypernatremia in a patient treated with sodium polystyrene sulfonate. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 141–143

7. Chernin G, Gal-Oz A, Ben-Assa E et al. Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol* 2012; 35: 32–36

8. Смирнов АВ, Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ. Руководство по лечебному питанию для больных с хронической болезнью почек. Триада, СПб.-Тверь, 2009

Smirnov AV, Kucher AG, Kayukov IG, Yesayan AM. Guidelines for therapeutic nutrition for patients with chronic kidney disease. Triada, St. Petersburg-Tver, 2009

9. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1234–1241

10. Pepin J, Shields C. Advances in diagnosis and management of hypokalemic and hyperkalemic emergencies. *Emerg Med Pract* 2012; 14: 1–17

11. Wakabayashi M, Shou I. Study on the dose response of a jelly preparation of polystyrene sulfonate calcium in hyperkalemia. *Ther Res* 2005; 1727–1733

12. Ватазин АВ, Шилов ЕМ, Хозяинова НЮ, Ермоленко ВМ, Земченков АЮ, Есаян АМ, Моргунов ЛЮ, Михайлова НА, Смоляков АА, Самсонов МЮ. Новые возможности коррекции гиперкалимии у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2016;20(4):47–53

Vatazin AV, Shilov EM, Khozyainova NY, Ermolenko VM, Zemchenkov AY, Essaian AM, Morgunov LY, Mikhailova NA, Smolyakov AA, Samsonov MY. New possibilities of correction of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(4):47–53 (In Russ.)

Сведения об авторе:

Доц. Артёмов Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ. Тел. +7(926)-528-96-52; E-mail: artemov@medicalgr.ru. ORCID: 0000-0002-0753-967X

About the author:

Artemov Dmitry Vladimirovich, Ph.D. 129110, Russia, Moscow, Shchepkina str., 61/2, bldg. 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") named after M.F. Vladimirovsky, Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Associate Professor of the Department. Phone: +7(926)-528-96-52; E-mail: artemov@medicalgr.ru. ORCID: 0000-0002-0753-967X

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 11.10.2021;
одобрена после рецензирования 15.12.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 11.10.2021;
approved after reviewing 15.12.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

© Я.В. Заря, К.Я. Гуревич, С.Л. Плавинский, 2022
УДК 616.61-036.12 : 615.38]-07-004

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-57-68

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ ON-LINE ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ФАКТОРЫ РИСКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫВЕДЕНИЯ ЖИДКОСТИ

Яна Владимировна Заря¹✉, Константин Яковлевич Гуревич²,
Святослав Леонидович Плавинский³

¹ ООО «Центр Диализа Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия;

² «FRESENIUS MEDICAL CARE, Россия», Москва, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹ yana.zarya@fmc-ag.ru. ORCID: 0000-0002-3451-9674

² Konstantin.Gurevich@fmc-ag.ru

³ s.plavinskij@szgmu.ru. <http://orcid.org/0000-0001-9159-6177>, SPIN-код: 5660-4661

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Выявить возможную связь индивидуальных антропометрических, лабораторных данных и параметров назначенного режима лечения с лучшей выживаемостью при использовании метода гемодиализа ON-LINE (ГДФ OL). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов EuCliD, получавших лечение методом ГДФ OL в режиме постдиализа в 27 центрах Fresenius Medical Care в РФ в течение 2014 г. Сравнивали данные выживших (9616) и умерших (370) больных. Анализируемые показатели: пол, возраст, стаж лечения, масса тела, индекс массы тела (BMI), площадь поверхности тела (BSA), объем общей воды организма (TBW), объем распределения мочевины (V Urea BCM), наличие сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), а также параметры процедуры: эффективное недельное время диализа, Kt/V, эффективный инфузионный объем (EIV), эффективный конвекционный объем (ECV). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** К факторам риска смерти у больных с ХБП 5Д, получающих лечение методом ГДФ OL, можно отнести мужской пол, пожилой возраст, сопутствующие заболевания (ИБС, СН, СД), более низкие значения массы тела и ИМТ, меньшее эффективное недельное время диализа, меньшие значения EIV и ECV, Kt/V, более высокие концентрации в сыворотке крови кальция, b2-микроглобулина и СРБ, гипоальбуминемию, низкий уровень гемоглобина. При сравнении BSA, TBW, V Urea BCM показателей, нормализованных к ИМТ, были выделены те из них, которые ассоциировались с высоким риском смертности в популяции диализных пациентов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выделены два нормализованных отношения (медиана отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела и медиана отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела), которые ассоциировались с высоким риском смертности в популяции диализных пациентов.

Ключевые слова: гемодиализ, гемодиализация, конвекционный объем, инфузионный объем, исходы лечения

Для цитирования: Заря Я.В., Гуревич К.Я., Плавинский С.Л. Эффективность гемодиализа on-line при хронической болезни почек: факторы риска и совершенствование оценки показателей выведения жидкости. *Нефрология* 2022;26(1):57-68. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-57-68

THE EFFECTIVENESS OF ON-LINE HEMODIAFILTRATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: RISK FACTORS AND IMPROVING THE ASSESSMENT OF FLUID EXCRETION VALUES

Yana V. Zarya¹✉, Konstantin Y. Gurevich², Svyatoslav L. Plavinskii³

¹ «CENTER OF DIALYSIS St. PETERSBURG», Saint Petersburg, Russia;

² «FRESENIUS MEDICAL CARE Russia», Moscow, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

¹ yana.zarya@fmc-ag.ru. ORCID: 0000-0002-3451-9674

² Konstantin.Gurevich@fmc-ag.ru

³ s.plavinskij@szgmu.ru. <http://orcid.org/0000-0001-9159-6177>, SPIN-код: 5660-4661

ABSTRACT

Hemodiafiltration on-line (HDF OL) cannot be considered sufficiently studied in terms of its effect on the outcome. **THE AIM.** To identify the possible relationship of individual anthropometric, laboratory data and parameters of the prescribed treatment regimen with better survival when using the HDF OL. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective study of the EuCliD database of patients treated with HDF OL in 27 Fresenius Medical Care centers in the Russian Federation during 2014 was conducted. All patients received postdilution HDF OL procedures at least 3 times a week, lasting at least 12 hours a week, with adequacy of Kt/V procedures of at least 1.4. Data from survivors (9616) and deceased (370) patients were compared. The analyzed indicators were: gender, age, treatment experience, body weight, body mass index (BMI), body surface area (BSA), total body water volume (TBW), the volume of distribution (V Urea BCM), presence of diabetes mellitus, coronary heart disease, heart failure, as well as the parameters of the procedure: effective weekly dialysis time, Kt/V, effective in-fusion volume (EIV), effective convection volume (ECV). **RESULTS.** Risk factors for death in patients with CKD 5D treated with HDF OL include male gender, older age, con-comitant diseases, lower body weight, and BMI, shorter effective weekly dialysis time, lower EIV and ECV values, Kt/V, higher hypercalcemia, hypoalbuminemia, lower hemoglobin levels, higher b2-microglobulin levels, and CRP. Comparing the normalized BMI, BSA, TBW, V Urea BCM indicators, we identified those that were associated with a high risk of mortality in the population of dialysis patients. **CONCLUSION.** As a result of this work, two normalized ratios were identified (the median ratio of effective infusion volume to body surface area and the median ratio of effective convection volume to body surface area), which were associated with a high risk of mortality in the population of dialysis patients.

Keywords: hemodialysis, hemodiafiltration, convection volume, infusion volume, treatment outcome

For citation: Zarya Y.V., Gurevich K.Ya., Plavinskii S.L. The effectiveness of on-line hemodiafiltration in patients with chronic kidney disease: risk factors and improving the assessment of fluid excretion values. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):57-68 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-57-68

ВВЕДЕНИЕ

Впервые новый метод очищения крови, основанный на комбинации ультрафильтрации (УФ) и замещения жидкостью (диафильтрация), описал и применил Lee W. Henderson в 1967 г. Подробная характеристика этого метода под названием «гемодиафильтрация» была представлена в 1975 году. В 1978 г. в статье Н. Leber et al. «Гемодиафильтрация: новая альтернатива гемофильтрации и традиционному гемодиализу» был описан новый метод очищения крови, сочетающий диффузию и конвекцию. Развитие конвекционных технологий, сочетающих преимущества двух видов лечения: гемодиализа и гемофильтрации, развивалось в целях улучшения очищения крови и достижения большей гемодинамической стабильности [1, 2]. Существуют несколько преимуществ гемодиафильтрации (ГДФ) в сравнении с обычным гемодиализом (ГД):

- за счет комбинации диффузии и конвекции обеспечивается лучшее очищение крови от крупных и средних молекул [3–6];
- при ГДФ в ответ на удаление жидкости периферическое сосудистое сопротивление адекватно увеличивается для поддержания артериального давления в отличие от ГД, при котором оно снижается. Соответственно при ГДФ уменьшается число эпизодов синдиализной артериальной гипотонии, что особенно важно у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и пациентов, страдающих диабетической ангио- и полинейропатией (C.A. Baldamus et al.) [7];
- применение высокопроницаемых синтетиче-

ских мембран ведет к лучшей биосовместимости. Уменьшается частота как немедленного ответа на контакт крови с чужеродным материалом (синдром первого использования диализатора), так и хронических реакций воспаления, которые ведут к накоплению b2-микроглобулина, его отложению в тканях и органах и, в конечном итоге, приводит к формированию ассоциированного с диализом амилоидоза, одного из самых тяжелых и трудно курируемых осложнений у пациентов на длительном хроническом гемодиализе. По данным испанских исследователей F. Maduell et al. [8, 9], за 12 мес после перевода больных с обычной ГДФ на гемодиафильтрацию on-line (ГДФ OL) уровень b2-микроглобулина плазмы после процедуры диализа снижался на 12 %, а процент снижения b2-микроглобулина за одну процедуру увеличился с 56 до 71 %. Небольшой процент уменьшения концентрации этой молекулы может быть объяснен низким объемом ее распределения (20 %) или же медленной эквивилбрацией объема плазмы. P. Ahrenholz et al. [10] в исследованиях in vivo сравнивали рутинный ГД и ГДФ OL и обнаружили, что клиренс витамина B₁₂ увеличивался с 107 до 169 мл/мин (на 59 %), а клиренс инулина (мол. масса 5200) – с 56 до 128 мл/мин (229 %). В исследовании in vivo Kt/Vr (Kt/V, рассчитанный с учетом постдиализного рикошета мочевины) повысился при ГДФ OL на 15 %;

- многочисленные исследования показали лучший контроль анемии, снижение доз рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) [11–13]. Возможным объяснением может быть то, что увеличение

дозы диализа увеличивает чувствительность к эритропоэтину. Другие авторы [14, 15] относят улучшение чувствительности к эритропоэтину за счет большей элиминации средних и крупных молекул, которые, возможно, являются ингибиторами эритропоэза. В своих работах авторы отметили снижение потребности в рЭПО у пациентов, получающих ГДФ OL. И наконец, возможно, что меньшая микробиологическая и пирогенная контаминация диализата ведет к меньшей продукции цитокинов, которые, вероятно, также играют роль в развитии и прогрессировании анемии у диализных больных;

- ряд исследований подтверждают более эффективное удаление фосфатов и лучший контроль фосфатемии [16–18];

- улучшение липидного профиля [19, 20];

- уменьшение воспаления и продуктов оксидативного стресса [21–23];

- многие авторы отмечают нормализацию АД, уменьшение количества пациентов с гипертензией и снижение дозы гипотензивных препаратов;

- лучшее самочувствие пациентов и более высокое качество жизни: восстановление нутриционного статуса, повышение аппетита и ощущения себя более энергичными [24, 25].

ГДФ OL – метод, который совмещает в себе диффузию с конвекцией. При этом диализат, освобожденный от токсинов и пирогенов, используется как субституат (замещающий раствор). Использование диализного раствора в качестве субституата в ходе своей работы описали S. Shaldon et al. в 1981 г. при изучении смешанной гемофильтрации. В 1993 г. B. Canaud et al. представили первые клинические результаты использования ГДФ OL. Переход с конвекционной ГДФ к ГДФ OL привел к увеличению обмена жидкости за процедуру (до 18 л при постдилюции – введении замещающего раствора после гемодиализа и до 40 л при проведении предилюции) [26]. Лимитирующими факторами для скорости подачи субституата при проведении постдилюции являются: трансмембранное давление (ТМД), большая междиализная прибавка массы тела (необходимость в увеличении УФ), гематокрит (высокий Ht => высокая вязкость => высокое ТМД) и время диализа [27]. Обычно процедуры ГДФ начинают со скорости замещения, равной $\frac{1}{3}$ от скорости кровотока, и уменьшают во время процедуры в случае увеличения ТМД. Наиболее значительные изменения при переходе с обычной ГДФ к ГДФ OL касаются увеличения выведения субстанций со средними и крупными молекула-

ми за счет увеличения конвекции. Ассоциация с лучшей выживаемостью при проведении ГДФ OL была доложена по результатам проспективного и обсервационного исследования RISCVID [21]. Основываясь на результатах клинических исследований CONTRAST и Turkish, можно говорить о том, что конвекционный объем имеет важное значение. При проведении post hoc анализа оба исследования показали снижение риска летальности на 39 и 46 % соответственно среди пациентов, получающих высокие конвекционные объемы (22 и 20 л/сессию соответственно) [28, 29].

В 2015 г. была опубликована работа Andrew Davenport et al. [30], в которой был проведен анализ индивидуальных показателей у пациентов трех предыдущих исследований [28, 29, 31] и изучены различные способы стандартизировать конвекционный объем при ГДФ OL, и изучить взаимосвязь стандартизированных показателей со смертностью по любым причинам и сердечно-сосудистой смертностью в сравнении с гемодиализом. Конвекционный объем или не был стандартизован или стандартизировался к весу, индексу массы тела, площади поверхности тела и общей воде организма. Смертность по любым причинам снижалась, когда конвекционная доза не была стандартизована или была стандартизована к площади поверхности тела и общей воды организма; отношение рисков (95 % ДИ) 0,65 (0,51–0,82), 0,74 (0,58–0,93) и 0,71 (0,56–0,93) у тех пациентов, которые получали более высокие конвекционные дозы, после корректировки на пол, возраст, наличие диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, уровень сывороточного альбумина и креатинина.

Цель исследования – выявить возможную связь индивидуальных антропометрических, лабораторных данных и параметров назначенного режима лечения с лучшей выживаемостью при использовании метода ГДФ OL.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов (компьютерная программа «Eu-CliD») в 27 центрах Fresenius Medical Care в РФ в течение 2014 г. Сравнивали данные выживших (9616) и умерших (370) больных. В исследование были включены мужчины и женщины старше 17 лет с общим стажем лечения более 3 мес (со стажем лечения в «Центрах Диализа» компании «FRESENIUS» более 1 мес), которые получали лечение методом ГДФ OL на аппаратах «FRESENIUS 5008S» в режиме постдилюции с использованием бикарбонатной буферной системы не ме-

нее 3 раз в неделю, продолжительностью не менее 12 ч в неделю с адекватностью процедур Kt/V не менее 1,4. Критериями исключения из исследования были: стаж диализного лечения менее 1 мес в сети центров Fresenius Medical Care, пациенты с использованием в качестве сосудистого доступа временного или перманентного катетера, а также нативные фистулы с ограничением скорости кровотока до 300 мл/мин, наличие онкопатологии в течение 2 лет до начала исследования, наличие ОНМК или ОИМ в течение 6 мес до начала исследования, наличие коронарного стентирования или шунтирования в течение 6 мес до начала исследования, наличие хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по NYHA, наличие активного гепатита (превышение уровня АлАТ крови в 3 и более раз), наличие активных очагов инфекции на момент включения в исследование, уровень сывороточного альбумина <30 г/л. Проводился анализ популяционных и антропометрических показателей: пол, возраст, стаж лечения, рост, масса тела, индекс массы тела (BMI), площадь поверхности тела (BSA). Клиническое обследование включало оценку средней величины за месяц до и после сеанса ГДФ таких показателей, как систолическое, диастолическое и среднее гемодинамическое артериальное давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС). Биоимпедансная спектроскопия проводилась при помощи биоимпедансного анализатора BCM (Body Composition Monitor) фирмы «FRESENIUS» (Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/03662 от 05.02.2009) и использовалась для оценки объема общей воды организма (TBW), объема распределения мочевины (V Urea BCM). Проводился анализ структуры сопутствующей патологии: наличие сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН). Анализируемые параметры процедур диализа (среднее значение за месяц): эффективное недельное время диализа, Kt/V, эффективный инфузионный объем (EIV), эффективный конвекционный объем (ECV). Сопутствующий лабораторный мониторинг включал в себя клинический и биохимический анализы крови с оценкой показателей: гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты (1 раз в месяц), натрий, калий, кальций, фосфор 1 раз в месяц, ферритин, процент насыщения трансферрина, интактный паратгормон, альбумин 1 раз в 3 месяца, креатинин, мочевины, холестерин, С-реактивный белок, щелочная фосфатаза, б2-микроглобулин 1 раз в 6 мес.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения, а также 95 % доверительные интервалы средних арифметических. При сравнении групп, образованных качественными переменными, использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Если зависимая переменная была количественной, данные проверяли на соответствие распределения нормальному. В случае соблюдения допущения нормальности распределения использовали классический t-тест (для равенства дисперсий) или тест Уэлча. При нарушении допущения нормальности использовали тест Уилкоксона–Манна–Уитни. Для многофакторного анализа использовали логистическую регрессию. Для отбора наиболее значимых показателей использовали пошаговый отбор переменных с внесением переменных. Анализ выполняли в системе «SAS On-Demand for Academics» («SAS Institute Inc., Cary», NC, США), соответствующей версии «SAS 9.4».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия в группах выживших и умерших больных установлено только для части параметров (табл. 1). К факторам риска смерти у больных с ХБП 5Д, получающих лечения методом ГДФ OL, можно отнести мужской пол, старший возраст, сопутствующие заболевания (ИБС, СН, СД), более низкую массу тела и ИМТ, меньшее эффективное недельное время диализа, меньшие значения EIV и ECV, Kt/V, более высокое значение гиперкальциемии, гипоальбуминемии, более низкий уровень гемоглобина, более высокий уровень б2-микроглобулина и СРБ. Такие показатели, как TBW, V Urea BCM, BSA и стаж лечения, на диализе не выявили статистически значимой разницы при сравнении группы живых и умерших пациентов.

Таким образом, было установлено, что как некоторые индивидуальные характеристики пациентов (масса тела, ИМТ), так и основные назначенные параметры процедуры – эффективный инфузионный и эффективный конвекционный объемы (EIV, ECV) являются прогностическими факторами выживаемости больных, получающих лечение методом ГДФ OL. Учитывая большую вариабельность антропометрических параметров популяции пациентов, а также определенные сложности достижения целевых значений у ряда

Таблица 1 / Table 1

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

Показатель	Значение	Живые	Умерли	p
Основные индивидуальные характеристики пациентов				
Пол: Ж	n (%)	4422 (46,0 %)	140 (37,8 %)	0,0024
Пол: М	n (%)	5194 (54,0 %)	230 (62,2 %)	0,0024
Возраст, лет	n	9616	370	<0,0001
	Среднее арифметическое (SD)	53,4 (13,6)	58,8 (12,1)	
	Медиана	55	60	
	Минимум–максимум	17,0–86,0	30,0–83,0	
	95 % доверительный интервал	53,1–53,7	57,5–60,0	
Масса тела, кг	n	9616	370	<0,0001
	Среднее арифметическое (SD)	75,2 (17,5)	71,7 (16,5)	
	Медиана	73,4	70	
	Минимум–максимум	30,6–194,6	35,3–133,2	
	95 % доверительный интервал	74,8–75,5	70,0–73,4	
Индекс массы тела, кг/м ²	Среднее арифметическое (SD)	26,7 (5,7)	25,5 (5,7)	<0,0001
	Медиана	26	25	
	Минимум–максимум	14,1– 53,2	13,4–. 47,2	
	95 % доверительный интервал	26,6–.. 26,9	24,9–.. 26,1	
Наличие ИБС: да	n (%)	1565 (16,3)	98 (26,5)	<0,0001
Наличие ИБС: нет	n (%)	8051 (83,7)	272 (73,5)	<0,0001
Наличие СН: да	n (%)	1878 (19,5)	94 (25,4)	0,0065
Наличие СН: нет	n (%)	7738 (80,5)	276 (74,6)	0,0065
Наличие СД: да	n (%)	1213 (12,6)	72 (19,5)	0,0002
Наличие СД: нет	n (%)	8403 (87,4)	298 (80,5)	0,0002
Назначенные параметры процедуры ГДФ OL				
Эффективное недельное время диализа, мин	Среднее арифметическое (SD)	784,2 (140,2)	731,6 (372,2)	<0,0001
	Медиана	790	733,5	
	Минимум–максимум	150,0–4979,0	197,0–4017,0	
	95 % доверительный интервал	781,3–787,1	689,6–773,6	
EIV, л	Среднее арифметическое (SD)	24,6 (4,3)	23,0 (4,7)	<0,0001
	Медиана	23,7	22,4	
	Минимум–максимум	0,5–69,4	1,9–43,8	
	95 % доверительный интервал	24,5–24,7	22,6–23,5	
ECV, л	Среднее арифметическое (SD)	27,0 (4,4)	25,3 (5,0)	<0,0001
	Медиана	26	24,7	
	Минимум–максимум	0,5–71,2	2,0–46,0	
	95 % доверительный интервал	26,9–27,1	24,8–25,8	
ОСМ Kt/V	Среднее арифметическое (SD)	1,7 (0,3)	1,7 (0,3)	<0,0001
	Медиана	1,7	1,6	
	Минимум–максимум	0,5–6,4	0,7–3,0	
	95 % доверительный интервал	1,7–1,7	1,7–1,7	
Основные лабораторные показатели				
Кальций, ммоль/л	Среднее арифметическое (SD)	2,2 (0,2)	2,3 (0,2)	<0,0001
	Медиана	2,2	2,2	
	Минимум–максимум	1,0–3,7	1,5–3,0	
	95 % доверительный интервал	2,2–2,2	2,2–2,3	
Альбумин, г/л	Среднее арифметическое (SD)	40,6 (3,2)	38,7 (4,3)	<0,0001
	Медиана	41	39	
	Минимум–максимум	13,0–71,0	18,2–49,0	
	95 % доверительный интервал	40,5–40,6	38,4–38,9	
b2-микроглобулин, мг/л	Среднее арифметическое (SD)	23,8 (7,0)	25,2 (8,1)	<0,0001
	Медиана	23,3	23,7	
	Минимум–максимум	1,5–80,0	5,4–85,1	
	95 % доверительный интервал	23,8–23,9	24,7–25,7	
Гемоглобин, г/л	Среднее арифметическое (SD)	110,4 (14,9)	105,6 (17,9)	<0,0001
	Медиана	111	106	
	Минимум–максимум	12,0–176,0	34,0–167,0	
	95 % доверительный интервал	110,2–110,5	104,5–106,7	
С-реактивный белок, мг/л	Среднее арифметическое (SD)	7,8 (15,7)	19,7 (43,3)	<0,0001
	Медиана	3,4	6,6	
	Минимум–максимум	0,0–500,0	0,1–521,1	
	95 % доверительный интервал	7,6–7,9	17,0 –22,4	

Таблица 2 / Table 2

Сравнение нормализованных величины эффективных инфузионных и конвекционных объемов в группах изучаемых пациентов

Comparison of normalized values of effective infusion and convection volumes in the groups of studied patients

Группы пациентов	Статистический показатель	Живые	Умерли	Статистическая значимость различий (p)
Эффективный инфузионный объем/масса тела	n	9604	370	0,32
	Среднее арифметическое (SD)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	
	Медиана	0,3	0,3	
	Минимум–максимум	0,0 –.. 1,0	0,0 –.. 0,7	
	95 % доверительный интервал	0,3– .. 0,3	0,3– .. 0,3	
Эффективный конвекционный объем/масса тела	n	9604	370	0,5182
	Среднее арифметическое (SD)	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	
	Медиана	0,4	0,4	
	Минимум–максимум	0,0– .. 1,0	0,0– .. 0,7	
	95 % доверительный интервал	0,4– .. 0,4	0,4– .. 0,4	
Эффективный инфузионный объем/площадь поверхности тела	n	9458	366	<0,0001
	Среднее арифметическое (SD)	13,3 (2,3)	12,7 (2,6)	
	Медиана	13	12,4	
	Минимум–максимум	0,3– .. 33,1	1,0– .. 23,0	
	95 % доверительный интервал	13,2– .. 13,3	12,5– .. 13,0	
Эффективный конвекционный объем/площадь поверхности тела	n	9458	366	<0,0001
	Среднее арифметическое (SD)	14,5 (2,4)	14,0 (2,7)	
	Медиана	14,3	13,7	
	Минимум–максимум	0,3– .. 34,8	1,1– .. 24,1	
	95 % доверительный интервал	14,5– .. 14,6	13,7– .. 14,2	
Эффективный инфузионный объем/индекс массы тела	n	9596	370	0,8928
	Среднее арифметическое (SD)	0,9 (0,2)	0,9 (0,2)	
	Медиана	0,9	0,9	
	Минимум–максимум	0,0– .. 3,0	0,1– .. 1,8	
	95 % доверительный интервал	0,9– .. 1,0	0,9– .. 1,0	
Эффективный конвекционный объем/индекс массы тела	n	9596	370	0,7999
	Среднее арифметическое (SD)	1,0 (0,2)	1,0 (0,2)	
	Медиана	1	1	
	Минимум–максимум	0,0– .. 3,1	0,1– .. 1,8	
	95 % доверительный интервал	1,0– .. 1,0	1,0– .. 1,1	
Эффективный инфузионный объем/объем общей воды организма	n	9165	324	0,0067
	Среднее арифметическое (SD)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)	
	Медиана	0,7	0,7	
	Минимум–максимум	0,1– .. 1,9	0,4– .. 1,4	
	95 % доверительный интервал	0,7– .. 0,7	0,7– .. 0,7	
Эффективный конвекционный объем/объем общей воды организма	n	9165	324	0,0268
	Среднее арифметическое (SD)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	
	Медиана	0,7	0,7	
	Минимум–максимум	0,1– .. 2,0	0,4– .. 1,5	
	95 % доверительный интервал	0,8– .. 0,8	0,7– .. 0,8	
Эффективный инфузионный объем/объем распределения мочевины	n	9165	324	0,0299
	Среднее арифметическое (SD)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)	
	Медиана	0,7	0,7	
	Минимум–максимум	0,1– .. 2,0	0,4– .. 1,5	
	95 % доверительный интервал	0,7– .. 0,7	0,7– .. 0,7	
Эффективный конвекционный объем/объем распределения мочевины	n	9165	324	0,0907
	Среднее арифметическое (SD)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	
	Медиана	0,8	0,8	
	Минимум–максимум	0,1– .. 2,2	0,4– .. 1,6	
	95 % доверительный интервал	0,8– .. 0,8	0,8– .. 0,8	

Таблица 3 / Table 3

Распределение популяции пациентов по квартилям по величине отношения EIV/BSA и ECV/BSA

Distribution of the patient population by quartiles according to the ratio of EIV/BSA and ECV/BSA

Группы по величине отношения эффективный инфузионный объем/площадь поверхности тела	Умерли		
	нет	да	всего
Менее 11,8 л/м ²	1124 94,61	64 5,39	1188
11,8–13,0 л/м ²	1138 95,79	50 4,21	1188
13,0 до 14,4 л/м ²	1152 96,89	37 3,11	1189
Свыше 14,4 л/м ²	1156 97,31	32 2,69	1188
Всего	4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80			
Группы по величине отношения эффективный конвекционный объем/площадь поверхности тела	Умерли		
	нет	да	всего
Менее 13,07 л/м ²	1122 94,44	66 5,56	1188
13,07–14,27 л/м ²	1141 96,04	47 3,96	1188
14,27–15,63 л/м ²	1151 96,80	38 3,20	1189
Более 15,63 л/м ²	1156 97,31	32 2,69	1188
Всего	4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80			

больных, мы посчитали целесообразным рассмотреть не только абсолютные величины этих параметров, но и нормализованные показатели: к массе тела, ИМТ, площади поверхности тела и общему объему воды организма с целью определения наиболее информативных и удобных. Оценка корреляции нормализованных параметров с выживаемостью пациентов (табл. 2) показала, что среднее значение нормализованного инфузионного объема к площади поверхности тела (EIV/BSA) было достоверно выше ($p < 0,001$) в группе живых пациентов – $13,3 \pm 2,3$ л/м² в сравнении $12,7 \pm 2,6$ л/м². Подобные различия выявлены и в нормализованном к площади поверхности тела показателе эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела (ECV/BSA). Средний нормализованный ECV/BSA в группе живых пациентов – $14,5 \pm 2,4$ л/м², а в группе умерших пациентов – $14,0 \pm 2,7$ л/м². Нормализованные показатели эффективного инфузионного и конвекционного объемов к массе тела, индексу массы тела, общей воде организма, объему распределения мочевины не выявили статистически значимой разницы в сравниваемых группах пациентов.

Методом анализа популяции пациентов по квартилям было определено пороговое значение нормализованного показателя EIV/BSA, которое составило 11,8 л/м², а также пороговое значение нормализованного показателя ECV/BSA, которое составило 13,07 л/м², ассоциированные с высоким риском летальности (табл. 3).

Анализ квартилей пациентов по средним значениям отношения EIV /M, ECV /M, EIV /BMI, ECV /BMI, EIV /TBW, ECV /TBW, EIV /V_{ur}, ECV /V_{ur} показал равномерное распределение умерших пациентов по всем четырем группам, что позволило предположить отсутствие порогового значения нормализованных показателей соотношений, ассоциированных с большей летальностью.

Помимо средних значений, проводились сортировка пациентов и разбивка на четыре равные группы по медианным значениям нормализованных параметров. Анализ квартилей пациентов по медианным значениям выявил равномерное распределение умерших пациентов во всех четырех группах EIV /M, ECV /M, т.е. доля умерших паци-

Таблица 4 / Table 4

Распределение популяции пациентов по квартилям по величине отношения EIV/BSA и ECV/BSA, медиана

Distribution of the patient population by quartiles according to the ratio of EIV/BSA and ECV/BSA, median

Группы по величине отношения эффективный инфузионный объем/площадь поверхности тела (медиана)	Умерли		
	нет	да	всего
Менее 11,79 л/м ²	1120 94,28	68 5,72	1188
11,79–12,93 л/м ²	1143 96,21	45 3,79	1188
12,93–14,24 л/м ²	1149 96,64	40 3,36	1189
Более 14,24 л/м ²	1158 97,47	30 2,53	1188
Всего	4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80			
Группы по величине отношения эффективный конвекционный объем/площадь поверхности тела (медиана)	Умерли		
	нет	да	всего
Менее 13,02 л/м ²	1124 94,61	64 5,39	1188
13,02–14,24 л/м ²	1139 95,88	49 4,12	1188
14,24–15,59 л/м ²	1152 96,89	37 3,11	1189
Более 15,59 л/м ²	1155 97,22	33 2,78	1188
Всего	4570	183	4753
Отсутствует наблюдений = 80			

Таблица 5 / Table 5

**Распределение популяции пациентов
по квартилям по величине отношения
EIV /TBW, медиана**

**Distribution of the patient population by quartiles
according to the EIV /TWV ratio, median**

Группы по величине отношения эффективный инфузионный объем/общая вода организма (медиана)	Умерли		
	нет	да	всего
Менее 0,59	1092 95,20	55 4,80	1147
0,59–0,67	1116 97,21	32 2,79	1148
0,67–0,77	1104 96,17	44 3,83	1148
Более 0,77	1116 97,30	31 2,70	1147
Всего	4428	162	4590
Отсутствует наблюдений = 243			

ентов в различных группах достоверно значимо не различалась.

Анализ по медианным значениям нормализованных отношений EIV/BSA и ECV/BSA также, как и в случае со средними значениями нормализованных параметров, выявил различное отношение количества умерших пациентов в разных группах с

достоверно ($p < 0,0001$) более высоким количеством (5,72 и 5,39% соответственно) умерших пациентов в первых группах с величиной нормализованного отношения EIV/BSA (медиана) $< 11,79$ л/м² и ECV/BSA (медиана) $< 13,02$ л/м². Это позволяет предположить, что вероятность летального исхода ассоциировалась с меньшими инфузионным ($< 11,79$ л/м²) и конвекционным ($< 13,02$ л/м²) объемами и позволяет рассматривать в качестве пороговых значений нормализованных показателей, ассоциированных с высокой летальностью (таблица 4). Проведенное сравнение распределения умерших пациентов по квартилям по медианным значениям отношения EIV /M, ECV /M, EIV /BMI, ECV /BMI, ECV /TBW, EIV /Vur, ECV /Vur показало статистически недостоверную разницу в распределении умерших пациентов по всем четырем группам и не выявило пороговое значение нормализованных показателей соотношений, ассоциированных с большей летальностью.

Также риск летального исхода был достоверно выше ($p 0,032$) у пациентов с нормализованным отношением по медианным значениям EIV /TBW менее 0,59 (4,8% пациентов), не выявив различия в трех других группах пациентов (табл. 5).

Таблица 6 / Table 6

**Логистический регрессионный анализ
Logistic regression analysis**

Параметр	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	p
ПЧУ	3,1070	0,5407	$< 0,0001$
Возраст	0,0304	0,00614	$< 0,0001$
Величина нормализованного отношения эффективного инфузионного объема к массе тела	10,5450	1,9884	$< 0,0001$
Среднее отношения эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела	-0,4219	0,0666	$< 0,0001$
Квадрат индивидуального коэффициента регрессии отношения эффективного конвекционного объема к массе тела	408,1	197,6	0,0389
Квадрат индивидуального коэффициента регрессии отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела	-0,4151	0,1620	0,0104
Индивидуальный коэффициент регрессии отношения эффективного инфузионного объема к массе тела	174,4	18,4485	$< 0,0001$
Индивидуальный коэффициент регрессии отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела	-6,2689	0,5962	$< 0,0001$

Таблица 7 / Table 7

**Упрощенная модель регрессионного анализа
Simplified regression analysis model**

Параметр	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	p
ПЧУ	-5,3395	0,4251	$< 0,0001$
Возраст	0,0360	0,00620	$< 0,0001$
Среднее отношения эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела	-0,1176	0,0427	0,0059
Среднее отношения эффективного инфузионного объема к индексу массы тела	1,7213	0,5353	0,0013

В результате выполнения логистического регрессионного анализа были выявлены параметры, наиболее взаимосвязанные с выживаемостью пациентов: возраст [при увеличении возраста на 1 год вероятность смерти пациента увеличивалась на 3 % ($p < 0,0001$, 95 % ДИ = 1,02–1,04)]; EIV/M (при росте величины нормализованного отношения EIV/M на 0,01 единицу вероятность смерти возрастала на 11 % ($p < 0,0001$, 95 % ДИ = 1,07–1,16)); среднее отношение EIV/BSA (уменьшение среднего отношения EIV/BSA на 1 единицу приведет к повышению смертности в полтора раза) ($p < 0,0001$, 95 % ДИ = 1,338–1,737) (табл. 6).

В упрощенную модель регрессионного анализа без регрессионных коэффициентов вошли три параметра, наиболее ассоциированные с числом умерших пациентов: возраст, средние значения отношения EIV/BSA и отношения EIV/BMI. Увеличение возраста на один год достоверно увеличивало смертность на 3 % ($p < 0,0001$, ДИ 1,024–1,049), увеличение среднего значения отношения эффективного EIV/BSA на 1 л/м² уменьшало смертность на 12 % ($p = 0,0059$, ОШ=0,89, 95 % ДИ 0,818–0,967), а рост среднего значения отношения EIV/BMI на 1 л/кг/м² повышало риск смерти в 5,6 раза ($p = 0,0013$, 95 % ДИ 1,958–15,965) (табл. 7).

Предсказательная сила упрощенной модели по сравнению с логистической регрессией с пошаговым отбором переменных (предсказательная сила 0,728) была несколько ниже 0,631 (ДИ 0,644–0,616). Пограничное значение индекса, определяющее к какой группе будет относиться тот или иной пациент, –3,1313. При меньшем значении индекса пациент будет относиться к группе пациентов с большей вероятностью выжить и на-

оборот. В диаграмме 1 синяя кривая – выжившие, красная – умершие пациенты (рисунок 1).

Чувствительность метода составила 55,8 %, специфичность – 66,0 %, что видно из второй диаграммы с точечным распределением пациентов. 55,8 % умерших пациентов, отражающие чувствительность, распределены выше линии, соответствующей индексу –3,1313, тогда как 66 % живых пациентов, отражающие специфичность, находились ниже линии. Отношение шансов, показывавшее, во сколько раз повышается вероятность правильного предсказания, составило 2,45 95 % ДИ (1,82–3,31).

Для окончательного анализа информативность всех проанализированных выше критериев и подходов была сведена воедино и проанализирована на основе изучения чувствительности, специфичности и индекса Йодена (Youden, сумма чувствительности и специфичности за вычетом 100). Из табл. 8 видно, что (по индексу Йодена) наибольшей чувствительностью обладал показатель отношения ECV/BSA (медиана), тогда как специфичность была высока для всех нормализованных показателей (табл. 8).

Следующие пороговые величины обеспечивали приведенные в табл. 8 показатели:

- медиана отношения эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела (EIV/BSA me), $p < 0,0001$. Пороговое значение по первому квартилю составило 11,79 (Se 37,2, Sp 75,5), OR 1,82 (1,34–2,48). Индекс Йодена 12,7;

- медиана отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела (ECV/BSA me), $p 0,0004$, которая по второму квартилю составила 14,24 л/м² (Se 61,75, Sp 50,48), OR 1,65 (1,21–2,23). Индекс Йодена 12,2;

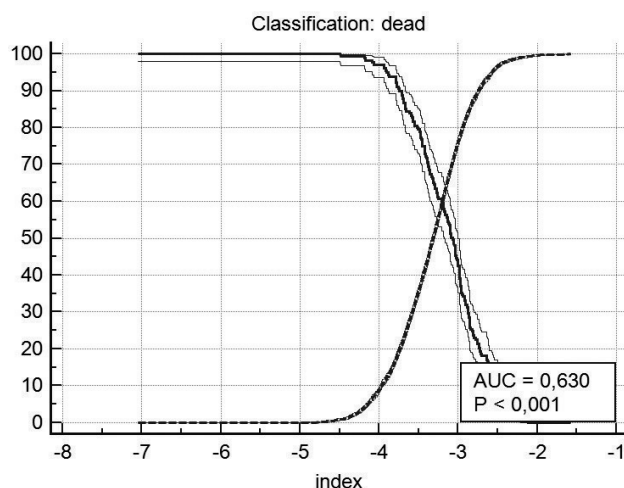


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа.
Figure 1. ROC analysis results.

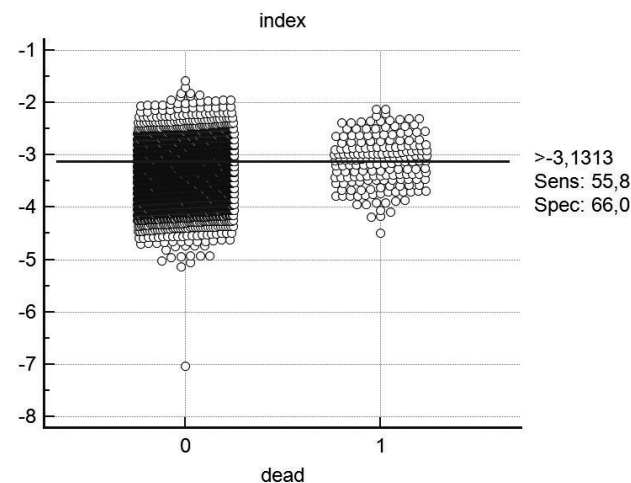


Рисунок 2. Точечное распределение пациентов.
Figure 2. Point distribution of patients.

Таблица 8 / Table 8

Чувствительность и специфичность нормализованных показателей**Sensitivity and specificity of normalized measures**

Параметр	Чувствительность Se	Специфичность Sp	Отношение шансов OR (95 % ДИ)	Индекс Youden
Индекс по ЛР с изменениями	47,0	87,1	5,97 (4,41–8,10)	34,1
Индекс по ЛР	55,8	66,0	2,45 (1,82–3,31)	21,8
Медиана отношения эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела	37,2	75,5	1,82 (1,34–2,48)	12,7
Медиана отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела	61,8	50,5	1,65 (1,21–2,23)	12,2
Среднее отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела	36,1	75,5	1,73 (1,27–2,36)	11,6
Среднее отношения эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела	35,0	75,4	1,65 (1,21–2,25)	10,4
Медиана отношения эффективного инфузионного объема к общей воде организма	34,0	75,3	1,57 (1,13–2,19)	9,3
Среднее отношения эффективного инфузионного объема к общей воде организма	33,3	75,3	1,53 (1,09–2,13)	8,6

- медиана отношения эффективного инфузионного объема к общей воде организма (EIV/TBWme), $p < 0,032$, которая составила 0,588 по первому квартилю (Se 34, Sp 75,3), OR 1,57 (1,13–2,19). Индекс Йодена 9,3.

По средним величинам анализ показал наибольшую ассоциацию числа умерших пациентов с нормализованным отношением эффективный конвекционный объем к площади поверхности тела по первому квартилю (ECV/BSA m), $p = 0,0002$, 13,08 л/м² (Se 36,1, Sp 75,5), OR 1,73 (1,27–2,36). Индекс Йодена 11,6. Еще одним нормализованным отношением, для которого удалось установить порог, ассоциированный с количеством умерших пациентов, стало отношение эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела (EIV/BSAm), $p = 0,0002$ – 11,87 л/м² по первому квартилю (Se 35,0, Sp 75,4), OR 1,65 (1,21–2,25). Индекс Йодена 10,4. Также пороговое значение, ассоциированное со смертностью пациентов, удалось вывести в отношении нормализованного показателя эффективный инфузионный объем к общей воде организма (EIV/TBWm) $p = 0,045$. Пороговое значение этого показателя по первому квартилю 0,592 л (Se 33,3, Sp 75,3), OR 1,53 (1,09–2,13). Индекс Йодена 8,6.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГДФ OL в течение последних лет доказала свое преимущество в отношении лучшего выведения фосфатов, средних молекул, в частности таких, как b2-микроглобулин, оптимальном контроле анемии и снижении дозы эритропоэтина. В течение последнего года были опубликованы результаты 3 крупных рандомизированных клинических исследований, по результатам которых в

апреле 2013 года была организована конференция EUDIAL. По результатам РКИ CONTRAST (Muriel P.C. Grooteman) [28], проводившего сравнение в группах пациентов, получающих ГДФ и низкопоточный диализ, не было выявлено статистически достоверной разницы между выживаемостью в группах сравнения. Однако при проведении post hoc анализа относительный риск общей летальности значимо снижался при достижении конвекционных объемов более 21,95 л/сеанс. Исследование Turkish Online Haemodiafiltration Study (Ercan Ok, Gulay Asci) [29] сравнивало исходы в группах пациентов, получавших ГДФ OL и высокопоточный диализ. Показатель смертности от любых причин и нефатальных сердечно-сосудистых событий не отличался в группе пациентов ГДФ OL и высокопоточной гемодиализации. При проведении post hoc анализа ГДФ OL с объемом замещения свыше 17,4 л связана с лучшей сердечно-сосудистой и общей выживаемостью. Было доказано, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности в подгруппе с высокоэффективной ГДФ (более 18 л) были ниже, чем в группе низкоэффективной (16 л) ГДФ и ГД. Было высказано предположение о благоприятной прямой связи между объемами замещения и выживаемостью. Самым крупным РКИ за последние годы стало ESHOL (Francisco Maduell, Francesc Mores) [31], рандомизировавшее пациентов в группы высокопоточного ГД и ГДФ OL. Наибольшее преимущество в отношении снижения рисков смерти показано при конвекционных объемах более 23,1 л/сеанс. В ходе последних клинических исследований авторами высказано предположение об ограничивающей роли уровня гематокрита, альбумина и скорости перфузии крови на фильтрационную фракцию. Впервые была предпринята по-

пытка нормализации конвекционных объемов (по ИМТ и площади поверхности тела). Основываясь на многолетних клинических исследованиях, рабочая группа EUDIAL определила в качестве целевых значений «адекватности» ГДФ конвекционный объем в 24 л/сеанс (6 л/ч), нормализованный целевой уровень по весу 80 мл/кг/ч и площади тела 3 л/м²/ч. Однако, такие высокие абсолютные значения у ряда больных, например, с низкой массой тела, ограничениями по потоку крови, высоким уровнем гемоглобина бывают труднодостижимыми. В ходе проведенной работы удалось определить нормализованные показатели, ассоциированные с высокой летальностью, что позволяет индивидуализировать целевые показатели инфузионного и конвекционного объемов для каждого пациента, получающего лечение методом ГДФ OL.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были установлены факторы риска смерти у больных с ХБП 5Д, получающих лечения методом ГДФ OL как немодифицируемые (мужской пол, старший возраст, сопутствующие заболевания – ИБС, СН, СД), так и потенциально модифицируемые (более низкая масса тела и ИМТ, меньшее эффективное недельное время диализа, меньшие значения EIV и ECV, Kt/V, более высокое значение гиперкальциемии, гипоальбуминемия, более низкий уровень гемоглобина, более высокий уровень b2-микроглобулина и СРБ).

Учитывая широкую вариабельность антропометрических данных пациентов, были изучены показатели процедуры EIV и ECV, нормализованные к BMI, BSA, TBW, V Urea BCM, и проведено их сравнение в группах живых и умерших пациентов.

В результате проведенной работы были выделены два нормализованных отношения (медиана отношения эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела и медиана отношения эффективного конвекционного объема к площади поверхности тела), которые ассоциировались с высоким риском смертности в популяции диализных пациентов.

Определены пороговые значения этих нормализованных отношений, ассоциированные с высоким риском летальности. Одним из таких пороговых значений нормализованного параметра следует считать медиану отношения эффективного инфузионного объема к площади поверхности тела (EIV/BSA_{me}), $p < 0,0001$, которая составила 11,79 л/м². Вторым параметром, с определенным пороговым значением является медиана отношения эффектив-

ного конвекционного объема к площади поверхности тела (ECV/BSA_{me}), $p = 0,0004$, которая составила 14,24 л/м². Исследование показало, что шансы выжить среди пациентов с установленными объемами замещения выше определенных пороговых величин в 1,53–1,82 раза выше, чем среди пациентов с более низкими значениями объема замещения. Эти нормализованные показатели могут стать инструментом в клинической практике врачей-нефрологов отделений гемодиализа и помогут повысить выживаемость пациентов на гемодиализе.

Однако в клинической практике при рутинном использовании врачам отделений гемодиализа более удобно использовать показатель отношения эффективного инфузионного объема на площадь поверхности тела при определении эффективного инфузионного объема в ходе процедуры, исходя из индивидуальных характеристик того или иного пациента и не учитывающий величину ультрафильтрации. Этот показатель более объективен, тогда как индивидуальный расчет эффективного конвекционного объема должен принимать во внимание множество субъективных факторов, влияющих на объем УФ (психоэмоциональное состояние пациента, аппетит, потерю жидкости в междиализный период при ОКИ, ОРВИ и даже посещение бани).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Рыбакова ОБ, Денисов АЮ, Шило ВЮ. Гемодиализация в лечении терминальной стадии почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 3(4): 406–410
Rybakova OB, Denisov AYU, Shilo VYu. Hemodiafiltration in the treatment of end-stage renal failure. *Nephrology and dialysis* 2001; 3(4): 406–410
2. Поз ЯЛ, Строков АГ, Копылова ЮВ. Гемодиализация. История, развитие и современные стандарты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2014; 16(1):54–64. doi: 10.15825/1995-1191-2014-1-54-64
Poz YaL, Strokov AG, Kopylova YuV. Hemodiafiltration. History, development and modern standards. *Bulletin of transplantology and artificial organs* 2014; 16(1):54–64. doi: 10.15825/1995-1191-2014-1-54-64
3. Lin CL, Yang CW, Chiang CC et al. Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2001; 19(3):301–307. doi: 10.1159/000046958
4. Lornoy W, Becaus I, Billioud JM et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 1:49–54. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027964
5. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M et al. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Aug; 26(8):2617–2624. doi: 10.1093/ndt/gfq761
6. Penne EL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ et al. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jan; 5(1):80–86. doi: 10.2215/CJN.03340509
7. Baldamus CA, Pollok M. (1989) Ultrafiltration and Hemofil-

tration: Practical Applications. In: Maher J.F. (eds) Replacement of Renal Function by Dialysis. Springer, Dordrecht. doi: 10.1007/978-94-009-1087-4_14

8. Maduel F, del Pozo C, Garsia H et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999 May;14(5):1202–1207. doi: 10.1093/ndt/14.5.1202

9. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE et al. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1991 May;39(5):909–919. doi: 10.1038/ki.1991.114

10. Ahrenholz P, Wincle RE, Ramlow W et al. On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997 Feb;20(2):81–90

11. Bowry SK, Gatti E. Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: the potential mechanisms. *Blood Purif* 2011;32(3):210–219. doi: 10.1159/000329573

12. Vaslakis L, Major L, Berta K et al. On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters. *Blood Purif* 2006;24(2):163–173. doi: 10.1159/000090117

13. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L et al. Management of anemia by convective treatments. *Contrib Nephrol* 2011;168:162–172. doi: 10.1159/000321757

14. Grillo P, Bonforte G, Bagaretty I, Scanziani R et al. Haemodiafiltration with substitution of fluid prepared on line decreases rHuEPO consumption. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14; A207

15. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002; 20(4):357–363. doi: 10.1159/000063104

16. Lornoy W, De Meester J, Becaus I et al. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006 Jan;16(1):47–53. doi: 10.1053/j.jrn.2005.10.008

17. Davenport A, Gardner C, Delaney M. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. The Pan Thames Renal Audit. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Mar;25(3):897–901. doi: 10.1093/ndt/gfp560

18. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 2010 Jan;55(1):77–87. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.023

19. Wanner C, Bahner U, Mattern R et al. Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Oct;19(10):2570–2575. doi: 10.1093/ndt/gfh415

20. Schiff H, Lang SM. Effects of dialysis purity on uremic dyslipidemia. *Ther Apher Dial* 2010 Feb;14(1):5–11. doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00713.x

21. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAL study. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jul;23(7):2337–2343. doi: 10.1093/ndt/gfm951

22. Ramirez R, Martín-Malo A, Aljama P. Evolution of the concept of biocompatibility and the cardioprotective effect of on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2011;175:110–116. doi: 10.1159/000333294

23. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Metaxaki P et al. Inflammation and oxidative stress in patients on hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 2008;28(6):949–957. doi: 10.1159/000142724

24. Masakane I. Choice of modality with the use of high-performance membrane and evaluation for clinical effects. *Contrib Nephrol* 2011;173:84–94. doi: 10.1159/000328959

25. Gatti E, Ronco C. Seeking an optimal renal replacement therapy for the chronic kidney disease epidemic: the case for on-line hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2011;175:170–185. doi: 10.1159/000333636

26. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006 Jun; 69(11):2087–2093. doi: 10.1038/sj.ki.5000447

27. Penne EL, van der Weerd NC, Bots ML et al. Patient- and treatment-related determinants of convective volume in post-dilution haemodiafiltration in clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Nov;24(11):3493–3499. doi: 10.1093/ndt/gfp265

28. Grooteman MP, van de Dorpel MA, Bots ML et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012 Jun;23(6):1087–1096. doi: 10.1681/ASN.2011121140

29. Ok E, Asci G, Ok ES et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Jan;28(1):192–202. doi: 10.1093/ndt/gfs407

30. Davenport A, Peters SA, Bots ML et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int* 2016 Jan;89(1):193–199. doi: 10.1038/ki.2015.264

31. Maduell F, Moreso F, Pons M et al. High-efficiency post-dilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013 Feb;24(3):487–497. doi: 10.1681/ASN.2012080875

Сведения об авторах:

Заря Яна Владимировна

194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, лит. А. ООО «Центр Диализа Санкт-Петербург». Тел.: +7 812 325-9825, E-mail: yana.zarya@fmc-ag.ru. ORCID: 0000-0002-3451-9674

Проф. Гуревич Константин Яковлевич

115054, Россия, Москва, ул. Валовая д. 35, «FRESENIUS MEDICAL CARE, Россия». Тел.: +7(495) 789-64-54, E-mail: Konstantin.Gurevich@fmc-ag.ru

Проф. Плавинский Святослав Леонидович

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра педагогики, философии и права. Тел.: +7(812) 9630521, E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru, http://orcid.org/0000-0001-9159-6177, SPIN-код: 5660-4661

About the authors:

Zarya Yana Vladimirovna

194354, Russia, Saint Petersburg, Severny prosp., 1, lit. «Dialysis Center St. Petersburg». Tel.: +7 812 325-9825, E-mail: yana.zarya@fmc-ag.ru. ORCID: 0000-0002-3451-9674

Prof. Gurevich Konstantin Yakovlevich

115054, Russia, Moscow, 35 Valovaya Street, «FRESENIUS MEDICAL CARE, Russia». Tel.: +7(495) 789-64-54, E-mail: Konstantin.Gurevich@fmc-ag.ru

Prof. Plavinsky Svyatoslav Leonidovich

191015, Russia, Saint Petersburg, 41 Department of Pedagogy, Philosophy and Law Kirochnaya str., I. I. Mechnikov North-Western State Medical University Tel: +7(812) 9630521, E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru http://orcid.org/0000-0001-9159-6177, SPIN-код: 5660-4661

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

Статья поступила в редакцию 06.09.2021;
одобрена после рецензирования 30.11.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 06.09.2021;
approved after reviewing 30.11.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

© М.Х. Хасун, А.Ш. Румянцев, О.В. Галкина, Н.Ю. Коростелева, 2022
УДК 612.398.145.3 : 616-003.261 + 615.355

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-69-74

УРОМОДУЛИН МОЧИ И ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

*Мохамад Х. Хасун¹✉, Александр Шаликович Румянцев^{1,2},
Ольга Владимировна Галкина¹, Наталья Юрьевна Коростелева¹*

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

² rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

³ ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

⁴ natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

РЕФЕРАТ

Уромодулин (УМО) – многофункциональный гликопротеин, экспрессирующийся в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле. В настоящее время накоплено достаточно сведений об участии этого гликопротеина в ряде важных физиологических и патологических процессов. **ЦЕЛЬ:** оценить взаимосвязь между уровнем уромодулина (Умо) мочи и приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при хронической болезни почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 96 пациентов в возрасте $43,6 \pm 15,4$ года (М:Ж = 46:50). Наличие заболевания почек во всех случаях подтверждено морфологически. Основным критерием включения больных в исследование было наличие ХБП С1–С3. Критериями исключения были возраст более 70 лет, наличие сахарного диабета, иммуносупрессивная терапия на момент обследования, прием диуретиков. Концентрации Умо в сыворотке крови (SUмо) и моче (UUмо) измеряли иммуноферментным способом. Определяли также сывороточные и мочевые концентрации креатинина, калия, натрия, хлора, кальция и неорганического фосфора, а также уровня белка в моче. Величину скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Для всех ионов рассчитывали величины суточной экскреции, клиренса и фракционной экскреции. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациентов распределили на две группы: 1-я группа – 20 человек, не принимавших иАПФ; 2-я группа – 78 человек, принимавших иАПФ. Содержание Умо в моче коррелировало в 1-й группе с величиной систолического и диастолического артериального давления и Умо сыворотки крови. Во 2-й группе отмечены ассоциации концентрации Умо в моче с возрастом, рСКФ, экскретируемой фракцией натрия и хлора, Умо сыворотки крови. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют полагать, что нефропротективные свойства иАПФ шире, чем об этом принято думать. Наши данные позволяют говорить об их защитном действии на уровне канальцевого аппарата. Авторы полагают, что имеющейся в настоящее время информации вполне достаточно для того, чтобы обсуждать необходимость внедрения определения SUмо и UUмо в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: уромодулин, гломерулопатии, хроническая болезнь почек, экскреция ионов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Для цитирования: Хасун М.Х., Румянцев А.Ш., Галкина О.В., Коростелева Н.Ю. Уромодулин мочи и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: есть ли взаимосвязь? *Нефрология* 2022;26(1):69-74. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-69-74

URINE UROMODULIN AND ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS: IS THERE A RELATIONSHIP?

*Mohamad H. Khasun¹✉, Aleksandr Sh. Rumyantsev^{1,2}, Olga V. Galkina¹,
Natalia Yu. Korosteleva¹*

¹ Pavlov University, St-Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State University, St-Petersburg, Russia

¹ nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

² rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

³ ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

⁴ natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

ABSTRACT

BACKGROUND. Uromodulin (UMO) is a multifunctional glycoprotein expressed in epithelial cells of the thick ascending part of the loop of Henle. Currently, enough information has been accumulated about the participation of this glycoprotein in a number of important physiological and pathological processes. **THE AIM:** to evaluate the relationship between the level of urine uromodulin (Umo) and the intake of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS.** 96 patients aged 43.6 ± 15.4 years were examined. (M:W = 46:50). The presence of kidney disease in all cases is confirmed morphologically. The main criterion for the inclusion of patients in the study was the presence of CKD C1-C3. The exclusion criteria were age over 70 years, the presence of diabetes mellitus, immunosuppressive therapy at the time of examination, taking diuretics. Umo concentrations in blood serum (SUmo) and urine (UUmo) were measured by enzyme immunoassay. Serum and urinary concentrations of creatinine, potassium, sodium, chlorine, calcium, and inorganic phosphorus, as well as protein levels in urine, were also determined. The glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the formula CKD-EPI. The values of daily excretion, clearance, and fractional excretion were calculated for all ions. **RESULTS.** The patients were divided into two groups: group 1 – 20 people who did not take ACE inhibitors; group 2 – 78 people who took ACE inhibitors. The content of Umo in urine correlated in the first group with the value of systolic and diastolic blood pressure and serum Umo. In the second group, associations of the concentration of Umo in urine with age, eGFR, the excreted fraction of sodium and chlorine, and serum Umo were noted. **CONCLUSION.** The data obtained suggest that the nephroprotective properties of ACE inhibitors are broader than is commonly thought. Our data allow us to talk about their protective effect at the level of the tubular apparatus. The authors believe that the information currently available is quite sufficient to discuss the need to introduce the definitions of SUmo and UUmo into real clinical practice.

Keywords: uromodulin, glomerulopathy, chronic kidney disease, ion excretion, angiotensin converting enzyme inhibitors

For citation: Khasun M.H., Rumyantsev A.Sh., Galkina O.V., Korosteleva N.Yu. Urine uromodulin and angiotensin converting enzyme inhibitors: is there a relationship? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):69-74 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-69-74

ВВЕДЕНИЕ

Уромодулин (Umo) – специфический белок (белок Тамма–Хорсфалла) с молекулярной массой 90–105 кДа, который синтезируется в эпителии толстого восходящего отдела петли Генле и начальных участках дистального извитого канальца [1, 2]. Umo через апикальную цитоплазматическую мембрану транспортируется в мочу, где объединяется в полимеры, формируя гелеподобные структуры [1]. Показана также возможность базолатеральной секреции Umo в почечный интерстиций и, в конечном итоге, в системный кровоток [3, 4]. С этим, в частности, связывают вероятность участия Umo в формировании тубулоинтерстициальных изменений [3, 5], а также артериальной гипертензии [6–9]. Одним из механизмов последней полагают активацию Na, K, 2Cl-котранспортера [10]

Прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) сопровождается увеличением распространенности, а также выраженности нарушений ионного гомеостаза и артериальной гипертензии [11]. В соответствии с современными рекомендациями препаратами первого ряда, используемыми для не только для нормализации артериального давления, но и для нефропротекции, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [12].

В то же время, роль Umo в развитии нарушений электролитного обмена при ХБП практически не изучена. Неизвестно также, как влияет при-

ем иАПФ на мочевую экскрецию Umo. В связи с этим цель исследования: оценить взаимосвязь между приемом иАПФ и концентрацией Umo в моче у пациентов с гломерулопатиями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 96 пациентов в возрасте $43,6 \pm 15,4$ года. (М:Ж = 46:50). Наличие заболевания почек во всех случаях подтверждено морфологически. Основным критерием включения больных в исследование было наличие ХБП C1–C3. Критериями исключения были:

- возраст более 70 лет;
- наличие сахарного диабета;
- иммуносупрессивная терапия на момент обследования;
- прием диуретиков.

Распределение пациентов в зависимости от диагноза, пола и возраста представлено в табл. 1.

Концентрации Umo в сыворотке крови (SUmo) и моче (UUmo) измеряли иммуноферментным способом с использованием наборов «Human Uromodulin ELISA» («BioVendor», Брно, Словакия). Сывороточные и мочевые концентрации креатинина, калия, натрия, хлора, кальция и неорганического фосфора, а также уровня общего белка и альбумина в моче определяли с помощью стандартных лабораторных анализаторов. Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Для каждого из определяемых ионов оценивали величину суточной

экскреции (U24), клиренса (C) и фракционной экскреции (EF) по общепринятым правилам. Значения среднего систолического (САД) и среднего диастолического (ДАД) артериального давления устанавливали при суточном мониторинговании.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых методов. Вид статистического распределения большинства изученных показателей существенно отличался от нормального. В связи с этим, использовали только непараметрические методы статистического анализа. Методы описательной статистики включали в себя оценку медиану (Me) и квартили (25%–75%). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью 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 $p < 0,05$. Для

расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены основные клинико-лабораторные показатели у пациентов, не принимавших (1-я группа, 20 человек) и принимавших иАПФ (2-я группа, 78 человек).

Пациенты обеих групп не различались по возрасту, диастолическому АД, рСКФ, уровню в сыворотке крови креатинина, мочевины, натрия, калия, а также осмолярности мочи и протеинурии. Содержание SUmO у больных 1-й и 2-й группы не отличалось от нормальных значений. Вместе с тем, концентрация UUmO у лиц, принимавших иАПФ, была на 65 % выше.

В табл. 3 представлены результаты непараметрического корреляционного анализа для концентрации UUmO.

У пациентов, не принимавших иАПФ, выявлена статистически значимая положительная

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных в зависимости от диагноза, пола и возраста Distribution of patients depending on the diagnosis, sex and age

Диагноз	п	Показатели	
		Возраст, лет	Пол, М:Ж
1. IgA-нефропатия (IgA)	18	35,5 [27,0–41,0]	10:8
2. Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН)	12	38,5 [27,5–59,0]	6:6
3. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС)	19	40,0 [33,0–61,0]	12:7
4. Болезнь минимальных изменений (БМИ)	14	29,5 [25,0–35,0]	7:7
5. Мембранозная нефропатия (МН)	12	52,0 [43,0–65,0]	7:5
6. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН)	7	48,0 [40,0–58,0]	4:3
7. Гипертоническая болезнь (ГБ)	14	58,5 [50,0–67,0]	5:9

Статистическая значимость различий по возрасту: $p_{1-5} = 0,0071$; $p_{1-6} = 0,0251$; $p_{1-7} = 0,00011$; $p_{2-7} = 0,0288$; $p_{3-4} = 0,0378$; $p_{3-7} = 0,0062$; $p_{4-5} = 0,0064$; $p_{4-7} = 0,00018$.

Таблица 2 / Table 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель	1-я группа, n=20	2-я группа, n=78	p
Возраст, лет	41,5 [33,5–52,5]	41,5 [32,0–58,0]	0,613
Систолическое АД, мм рт. ст.	120,0 [115,0–130,0]	131,0 [125,0–140,0]	0.017
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 [75,0–82,0]	80,0 [80,0–90,0]	0.184
Потребление поваренной соли, г/сут	8,7 [6,6–15,9]	8,5 [5,8–11,8]	0,384
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² СКDEPI	89,8 [55,4–107,6]	73,5 [49,5–89,0]	0,238
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	83,0 [63,0–109,0]	95,0 [79,0–132,0]	0,322
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	4,9 [3,5–9,4]	4,9 [3,6–7,8]	0,529
Натрий сыворотки крови, ммоль/л	138,7 [137,1–139,9]	139,5 [138,3–141,8]	0,051
Калий сыворотки крови, ммоль/л	4,2 [4,1–4,6]	4,6 [4,2–5,0]	0,106
Осмолярность мочи, Мосм/л	402,7 [331,9–542,8]	430,4 [342,6–558,5]	0,839
Протеинурия, г/сут	0,865 [0,315–5,550]	2,665 [0,590–7,560]	0,386
Уромодулин сыворотки крови, нг/мл	178,5 [104,5–267,4]	110,6 [0,590–163,7]	0,662
Уромодулин мочи, мг/л	36,3 [16,8–52,8]	33,2 [15,1–63,8]	0,039

Таблица 3 / Table 3

**Результаты непараметрического корреляционного анализа
для концентрации уромодулина мочи**
**Results of nonparametric correlation analysis
for urine uromodulin concentration**

Показатель	1-я группа, n =20	p	2-я группа, n =78	p
Возраст	0,318	0,171	-0,338	0,002
Систолическое АД	0,626	0,004	0,195	0,100
Диастолическое АД	0,517	0,023	-0,218	0,066
pСКФ, СКДЕРI	0,042	0,858	0,367	0,001
Натрий сыворотки крови	-0,368	0,109	-0,160	0,169
Натрий мочи	0,039	0,881	0,128	0,276
EF натрия	0,269	0,295	-0,266	0,022
Калий сыворотки крови	-0,114	0,631	-0,150	0,197
Калий мочи	-0,072	0,784	0,203	0,082
EF калия	-0,253	0,327	-0,174	0,136
Хлор сыворотки крови	0,086	0,741	-0,248	0,031
Хлор мочи	0,132	0,613	-0,011	0,920
EF хлора	-0,113	0,665	-0,301	0,009
Осмолярность мочи	0,104	0,691	0,187	0,111
Суточная протеинурия	0,026	0,911	0,008	0,944
Уромодулин сыворотки крови	0,584	0,007	0,229	0,043

взаимосвязь UUmо с систолическим и диастолическим АД, а также уровнем SUMо. Вместе с тем, у больных 2-й группы ассоциация UUmо с АД отсутствовала, а с SUMо – находилась на грани статистической значимости. Следует отметить, что среди лиц, принимавших иАПФ, были выявлены статистически значимые корреляции между SUMо и некоторыми показателями парциальных функций почек: pСКФ, EF натрия, EF хлора.

ОБСУЖДЕНИЕ

В одной из предыдущих наших публикаций было показано, что концентрации SUMо и UUmо ассоциированы с характеристиками почечного транспорта калия, натрия, хлора, кальция и магния [13]. В данном исследовании основным предметом интереса было содержание UUmо. Большинство имеющихся данных позволяют считать, что влияние Umо на почечный транспорт ионов осуществляется за счет влияния на апикальные ионные тубулярные транспортеры и каналы [14–17]. Нами впервые было показано, что при прогрессировании дисфункции почек, в первую очередь, страдает не апикальный, а базолатеральный трафик уромодулина [18].

Нам не встретились публикации, в которых анализировали влияние иАПФ на экспрессию Umо. В данном исследовании показано, что у пациентов, не принимавших иАПФ, уровень UUmо оказался ниже по сравнению с больными 2-й группы. При этом степень снижения pСКФ и уровень SUMо у них были сопоставимы.

Складывается впечатление о том, что иАПФ могут стимулировать синтез Umо в толстом восходящем отделе петли Генле. Как именно функционирует этот предполагаемый механизм, не вполне ясно. Какая бы причина ни приводила к развитию и прогрессированию ХБП, наиболее уязвимой частью канальцевого аппарата является проксимальная его часть. Неизбежное при этом нарушение транспорта электролитов в данной зоне необходимо компенсировать. Можно думать, что в этой роли со временем выступают дистальные отделы нефрона. Значит, если не увеличение, то хотя бы сохранность продукции Umо имеет физиологический смысл.

При этом можно было бы ожидать увеличения реабсорбции натрия и хлора. Собственно об этом свидетельствуют отрицательные коэффициенты корреляции между UUmо и экскретируемой фракцией натрия и хлора. Вместе с тем, в ответ на это мы не наблюдали увеличения АД. Скорее всего, степень «задержки» натрия и хлора не столь велика, так как величина UUmо формально находится в пределах нормальных значений. Однако, если наши рассуждения справедливы, появляется еще один повод комбинировать иАПФ с диуретиками для коррекции объемзависимого компонента артериальной гипертензии, особенно при несоблюдении низкосолевой диеты, как это отмечено у наших пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют полагать, что

нефропротективные свойства иАПФ шире, чем об этом принято думать. Традиционно все сводится к регуляции только внутриклубочкового давления. Однако появляются основания говорить об их защитном действии на уровне канальцевого аппарата. Конечно, серьезным ограничением данного исследования являются его наблюдательный характер и небольшое число пациентов. Для всестороннего понимания роли UMo необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее, авторы полагают, что имеющейся в настоящее время информации вполне достаточно для того, чтобы обсуждать необходимость внедрения определения SUMo и UMo в реальную клиническую практику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Youhanna S, Weber J, Beaujean V et al. Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(1):136–145
2. Зверев ЯФ, Жариков АО, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология* 2010;14(1):29–49
3. Zverev YaF, Zharikov AYu, Bryuhanov VM, Lampatov VV. Modulyatoryi oksalatnogo nefrolitiyaza. Ingibitoryi kristallizatsii. *Nefrologiya* 2010;14(1):29–49
3. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):452–461
4. El-Achkar TM, McCracken R, Liu Y et al. Tamm-Horsfall protein translocates to the basolateral domain of thick ascending limbs, interstitium, and circulation during recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(8):F1066–F1075
5. Graterol F, Navarro-Muñoz M, Ibernón M et al. Poor histological lesions in IgA nephropathy may be reflected in blood and urine peptide profiling. *BMC Nephrol* 2013 Apr 11;14:82. doi: 10.1186/1471-2369-14-82
6. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet* 2010; Oct 28;6(10):e1001177. doi: 10.1371/journal.pgen.1001177
7. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ et al. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension* 2014;63(3):551–558
8. Han J, Chen Y, Liu Y et al. Common variants of the UMOD promoter associated with blood pressure in a community-based Chinese cohort. *Hypertens Res* 2012;35(7):769–774
9. Kirk R. Hypertension: Uromodulin identified as a potential therapeutic target. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(1):2. doi: 10.1038/nrneph.2013.241
10. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *Clin J Am Soc Nephrol* 2020Dec 31;16(1):150–153. doi: 10.2215/CJN.06390420
11. Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol* 2014 Nov 6; 3(4):143–155. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.143
12. Земченков АО, Румянцев АШ, Смирнов АВ. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского Регистра). *Нефрология* 2018;22(1):58–68. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68>
13. Земченков АYu, Rumyantsev AS, Smirnov AV. The efficacy evaluation of the nephroprotective therapy: Minireview and Saint Petersburg registry data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(1):58–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68>
13. Хасун М, Каюков ИГ, Галкина ОВ и др. Уромодулин и экскреция ионов у пациентов с гломерулопатиями. *Нефрология* 2016;20(1):51–56
14. Khasun M, Kayukov IG, Galkina OV et al. Uromodulin and ion excretion in patients with glomerulopathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(1):51–56 (In Russ.)
14. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem* 2011 Jan 21;286(3):2224–2235. doi: 10.1074/jbc.M110.149880
15. Mutig K, Kahl T, Saritas T et al. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 2011;286(34):30200–30210. doi: 10.1074/jbc.M111.222968
16. Wolf MT, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013;84(1):130–137. doi: 10.1038/ki.2013.63
17. de Baaij JH, Groot Koerkamp MJ, Lavrijsen M et al. Elucidation of the distal convoluted tubule transcriptome identifies new candidate genes involved in renal Mg(2+) handling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(11):F1563–1573. doi: 10.1152/ajprenal.00322.2013
18. Смирнов АВ, Хасун М, Каюков ИГ и др. Уромодулин сыворотки как ранний биомаркер атрофии канальцев и интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями. *Терапевтический архив* 2018;90(6):41–47. doi: 10.26442/terarkh201890641-47
19. Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG et al. Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;90(6):41–47. doi: 10.26442/terarkh201890641-47

Сведения об авторах:

Мохаммад Х. Хасун, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук

199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911) 267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: ovrgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, старший научный сотрудник. Тел.: +7(911) 918-45-49. E-mail: natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

About the authors:

Associate Prof. Khasun H. Mohamad, MD, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone (812) 346-39-26; E-mail nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

Prof. Rumyantsev Aleksandr Shalikhovich, MD, PhD, DMedSci
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, Department of faculty therapy. Phone: +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propae-
deu- tics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Olga V. Galkina PhD
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 Pavlov University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis, head, Phone (812) 3386901; E-mail ovgalkina@mail.ru ORCID: 0000-0001-7265-7392

Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD

197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, senior researcher. Phone: +7 (911) 9184549. E-mail: natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: all authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

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

Статья поступила в редакцию 30.08.2021;
одобрена после рецензирования 15.10.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 30.08.2021;
approved after reviewing 15.10.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© М.И. Зарайский, Г.И. Лобов, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, А.Г. Кучер, О.Н. Береснева, 2022
УДК 612.46 : 577.213.7] : 611.018.74-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-75-87

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК В МОЧЕ И ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ КРЫС ЛИНИИ WISTAR, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОСОЛЕВОЙ РАЦИОН

Михаил Игоревич Зарайский^{1,3}, Геннадий Иванович Лобов²,
Галина Тажи́мовна Иванова², Марина Магрезовна Парастаева¹,
Анатолий Григорьевич Кучер¹, Ольга Николаевна Береснева¹✉

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹ mzaraiski@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>

² lobovgi@infran.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3088-4647>

³ tazhim@list.ru. <https://orcid.org/000-0003-0188-5173>

⁴ marina_parastaeva@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

⁵ prof.kucher@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

⁶ beresnevaolga@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить влияние высокосолевой диеты на уровень экспрессии микроРНК в моче и механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации у крыс. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** 20 крыс Wistar разделили на две равные группы. Высокоосолевая (HS) группа получала 8 % NaCl в рационе, контрольная (NS) – стандартный рацион (0,34 % NaCl). Через 4 мес у крыс оценивали артериальное давление (АД), индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ), в моче определяли относительные уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-133 и микроРНК-203. Оценку реактивности колец аорты и верхней брыжеечной артерии (ВБА) на ацетилхолин (ACh) проводили in vitro в изометрическом режиме. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** по уровню АД различий между группами не выявлено ($p>0,05$), однако, у HS-крыс отмечено увеличение ИМЛЖ. Относительные уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-133 и микроРНК-203 в моче у HS-крыс значительно повышались по сравнению с показателями контрольных животных. Высокоосолевая диета приводила к уменьшению реактивности предконтрактированных фенилэфрином сосудистых сегментов на ACh. У HS-группы снижение амплитуды вазодилатации при действии ACh в условиях блокады NO-синтазы (при применении L-NIO) по сравнению с реакцией в отсутствие блокатора было меньше, чем у NS-группы: у ВБА HS-группы – на 45 %, NS-группы – на 69,4 %, у аорты HS-группы – на 49,4 %, NS-группы – на 80,7 %. В отличие от аорты в ВБА блокада Ca^{2+} -чувствительных K^{+} -каналов (в условиях введения тетраэтиламмония, TRAM-34 или апамина) ослабляла ACh-индуцируемую релаксацию, причем у HS-крыс снижение вазодилатации было более выраженным. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** длительное потребление высокосолевого рациона, не изменяя АД, увеличивает ИМЛЖ и уровень экспрессии микроРНК в моче, а также снижает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, опосредованную, в частности, нарушением продукции эндотелием NO, более выраженным в аорте, чем в ВБА.

Ключевые слова: высокосолевая диета, артериальное давление, экспрессия микроРНК, аорта, верхняя брыжеечная артерия, эндотелий

Грант: фрагмент работы по исследованию уровня экспрессии микроРНК в моче выполнен при поддержке грантом РФФИ 19-015-00221 «Физиологические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы и почек к высокому поступлению хлорида натрия с пищей у млекопитающих разных видов».

Источник финансирования. Работа выполнена по госзаданию №075-00776-19-02.

Для цитирования: Зарайский М.И., Лобов Г.И., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Береснева О.Н. Изменения экспрессии микроРНК в моче и эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов крыс линии Wistar, получавших высокосолевого рацион. *Нефрология* 2022;26(1):75-87. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-75-87

CHANGES IN MICRORNA EXPRESSION IN THE URINE AND ENDOTHELIUM-DEPENDENT REGULATION OF VESSEL TONE IN WISTAR RATS RECEIVED A HIGH-SALT DIET

Mikhail I. Zارايسي^{1,3}, Gennady I. Lobov², Galina T. Ivanova², Marina M. Parastaeva¹, Anatoly G. Kucher¹, Olga N. Beresneva¹✉

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia;

² Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

¹ mzaraiski@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>

² lobovgi@infran.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3088-4647>

³ tazhim@list.ru. <https://orcid.org/000-0003-0188-5173>

⁴ marina_parastaeva@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

⁵ prof.kucher@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

⁶ beresnevaolga@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effect of a high-salt diet on the level of miRNA expression in urine and the mechanisms of endothelium-dependent vascular dilatation in rats. **MATERIALS AND METHODS:** 20 Wistar rats were divided into two equal groups. The high salt (HS) group received 8 % NaCl in the diet, the control (NS) received the standard diet (0.34 % NaCl). After 4 months, blood pressure (BP), left ventricular mass index (IMLV) were assessed in rats, and relative expression levels of miRNA-21, miRNA-133, and miRNA-203 were determined in urine. The reactivity of the rings of the aorta and the superior mesenteric artery (SMA) to acetylcholine (ACh) was assessed in vitro in isometric mode. **RESULTS:** there was no significant difference between the groups in terms of mean blood pressure ($p > 0.05$). However, in HS-rats an increase in IMLV was noted. The relative levels of expression of miRNA-21, miRNA-133, and miRNA-203 in the urine of rats fed a high-salt diet increased significantly as compared to the values of control animals. A high-salt diet resulted in a decrease in the reactivity of vascular segments precontracted with phenylephrine to ACh. A high-salt diet resulted in a decrease in the reactivity of vascular segments precontracted with phenylephrine to ACh. In the HS-group, the decrease in the amplitude of vasodilation under the action of ACh under conditions of blockade of NO-synthase (with the use of L-NIO) was less compared to the reaction in the absence of the blocker, than the NS-group: in the SMA of the HS group – by 45 %, NS group – by 69.4 %, in the aorta HS-group – by 49.4 %, NS-group – by 80.7 %. In contrast to the aorta, blockade of Ca^{2+} -sensitive K^{+} -channels in SMA (under the conditions of administration of tetraethylammonium, TRAM-34, or apamin) weakened ACh-induced relaxation, and in HS-rats, the decrease in vasodilation was more pronounced. **CONCLUSION:** consumption of a high-salt diet, without changing blood pressure, increases IMLV and the level of miRNA expression in the urine, and also reduces endothelium-dependent vascular relaxation, mediated, in particular, by impaired endothelial NO production, which is more pronounced in the aorta than in the SMA.

Keywords: high-salt diet, blood pressure, microRNA expression, aorta, superior mesenteric artery, endothelium

Grants: A fragment of the work on studying the level of microRNA expression in urine was supported by RFBR grant 19-015-00221 "Physiological mechanisms of adaptation of the cardiovascular system and kidneys to a high intake of sodium chloride with food in mammals of different species."

For citation: Zارايسي V.I., Lobov G.I., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Kucher A.G., Beresneva O.N. Changes in microRNA expression in the urine and endothelium-dependent regulation of vessel tone in Wistar rats received a high-salt diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):75-87 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-75-87

ВВЕДЕНИЕ

Высокое потребление поваренной соли традиционно считают важным фактором роста артериального давления (АД). Показано, что длительное повышение поступления пищевого натрия на 1,0 г приводит к росту уровня артериального давления на 2,86 мм рт. ст. [1]. В то же время, ограничение соли в рационе ассоциируется со снижением как систолического, так и диастолического АД [2]. Помимо влияния на артериальное давление, избыточное содержание натрия в рационе связывают с нарастанием риска ишемической болезни сердца и инсульта [3, 4].

Однако взаимоотношения между содержанием натрия в диете, артериальной гипертензией (АГ) и повреждениями сердечно-сосудистой системы далеко не однозначны. Показано, что и существенное ограничение натрия в рационе может приводить к целому ряду негативных последствий [5], так как этот ион играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов. Натрий обеспечивает поддержание осмотического давления, задержку воды в организме, участвует в процессах всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках глюкозы и аминокислот, в активации некоторых ферментов. Он определяет величину мембранно-

го потенциала и возбудимость клеток, стимулирует АТФазную активность клеточных мембран, принимает участие в регуляции тонуса сосудов.

Следует отметить, что у значительной части людей и лабораторных животных рост АД на фоне высокосолевого рациона может не проявляться достаточно долго (феномен сольрезистентности). Результаты ряда наших предыдущих исследований также показали, что у крыс и яванских макаков высокое содержание хлорида натрия в рационе далеко не всегда ассоциируется с ростом АД. Причиной отсутствия повышения АД в таком случае, возможно, является способность почек значительно увеличивать экскрецию натрия [6, 7]. Однако даже в случаях отсутствия роста АД при высоком поступлении натрия с пищей в миокарде крыс отмечаются отчетливые проявления ремоделирования в виде гипертрофии и, преимущественно, периваскулярного фиброза [8, 9]. Это позволяет предполагать наличие механизма прямого воздействия хлорида натрия на мышцу сердца у крыс. Механизм реализуется за счет активации различных пролиферативных, профибротических и провоспалительных цитокинов, сигнальные пути которых в той или иной мере ассоциированы или контролируются изменениями экспрессии ряда нуклеарных факторов транскрипции. При этом нарастание резистивности мелких сосудов кожи может стать одной из причин, способствующих росту АД, вне зависимости от экспансии объема [10, 11].

Результаты исследований последних лет указывают на участие микроРНК в патогенезе многих заболеваний, в том числе коронарного атеросклероза [12]. Доказана роль микроРНК на всех этапах атерогенеза, включая эндотелиальную дисфункцию (микроРНК-23/27/24, микроРНК-130a, микроРНК-133 и др.), клеточную адгезию (микроРНК-27a/b, микроРНК-221 и др.), хроническое воспаление, активацию моноцитов в стенке сосудов (микроРНК-27a, микроРНК-203 и др.), образование липопротеинов (микроРНК-122, микроРНК-133a/b и др.), функцию гладкомышечных клеток (микроРНК-26, микроРНК-195 и др.). МикроРНК контролируют пролиферацию, дифференцировку, метаболизм и апоптоз клеток на посттранскрипционном уровне и могут оказывать как протективное, так и повреждающее воздействие [13, 14]. Не исключено и участие микроРНК в ремоделировании миокарда при высоком потреблении хлорида натрия. Однако среди большого числа известных молекул РНК есть ряд малоизученных последовательностей, к которым относится

и микроРНК-203. В настоящее время имеются единичные экспериментальные работы, посвященные роли микроРНК-203 в поражении сердца, выполненные на культурах кардиомиоцитов. Показано, что эта микроРНК контролирует гены, ответственные за развитие воспалительных процессов и механизмы фиброобразования миокарда. Описано также ее участие в онкогенезе [15, 16].

Следует отметить, что повышенное содержание натрия в диете приводит не только к ремоделированию миокарда, но и к изменению структуры сосудистой стенки (в частности, увеличению жесткости сосудов за счет активации синтеза коллагена) [17, 18] и развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся, прежде всего, в снижении синтеза вазодилаторов, при этом усиливается констрикция сосуда и, как следствие, повышается его тонус [19–21]. Основными вазодилаторами, синтезируемыми эндотелием, являются оксид азота (NO), сосудорасширяющие простагландины (PG), в частности, простациклин (PGI₂), и эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) [22]. Показано, что потребление высокосолевого рациона у крыс и мышей приводит к эндотелиальной дисфункции, которая часто проявляется снижением синтеза или биодоступности NO [23]. Однако мало изученным остается вопрос о функционировании механизма EDHF при высокосолевой нагрузке. Существует мнение, что механизм EDHF может компенсировать недостаток синтеза NO и выступать в роли вазодилаторного резерва при развитии эндотелиальной дисфункции [24, 25].

Таким образом, многие вопросы о конкретных путях воздействия высокого потребления натрия на состояние гемодинамики и ремоделирование сердца остаются открытыми, поскольку противоречивы представления о механизмах развития данного состояния [10, 26].

Целью настоящего исследования было оценить влияние высокосолевой диеты на уровень экспрессии микроРНК в моче, эндотелий-зависимую дилатацию изолированных сосудов (аорты и верхней брыжеечной артерии) у крыс Wistar и выявить роль отдельных механизмов вазодилатации (опосредованные NO, PGI₂ и эндотелиальной гиперполяризацией) в регуляции тонуса сосудов при длительном потреблении рациона с высоким содержанием поваренной соли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar с исходной массой 240–260 г, полу-

ченных из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН и этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Для проведения исследования 20 животных были случайным образом распределены на 2 равные группы. Крысы ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм (28–30 г), различающийся лишь по содержанию хлорида натрия. В первой, высокосолевого (HS) группе, животные потребляли корм, содержащий 8% NaCl, во второй, контрольной группе (NS) – рацион, содержащий 0,34% NaCl. Доступ к воде был свободным. Температура в помещении составляла 20–22 °С. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12 ч темнота. Длительность диетического воздействия составила 16 нед.

Перед окончанием эксперимента у животных собирали суточную мочу в метаболических камерах и отбирали образцы для последующего определения уровня экспрессии микроРНК. Также у бодрствующих крыс измеряли артериальное давление (АД) манжеточным методом на хвосте, используя электроманометр фирмы «ELEMA» (Швеция). Среднее трех последовательных измерений считали величиной АД.

После эвтаназии у животных извлекали сердце, выделяли левый желудочек (ЛЖ) и рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ, мг/г) как отношение массы миокарда ЛЖ (мг) к массе крысы (г).

Определение относительного уровня экспрессии микроРНК в моче заключалось в выделении тотальной РНК с помощью фенольного реактива (Triagent-LS) и последующей ее экстракцией хлороформом. Реакцию обратной транскрипции (РОТ) для приготовления «копийной» ДНК (кДНК) проводили по технологии «Stem Loop» отдельно для исследуемых микроРНК с использованием следующих праймеров: микроРНК-21 – 5'-GTCTG TATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACT GGATACGACTCAAC -3', микроРНК-133 – 5'-GT CGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCA CTGGATACGACATTTGGT T-3', микроРНК-203 – 5'- GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTAT TCGCACTGGATACGACCTAGTG3' и U6 – 5'-GT CGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCA CTGGATACGACAAAAA TATG-3', которую рассматривали как ген сравнения. Полимераз-

ную цепную реакцию (ПЦР) проводили в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen для реализации протокола учета результатов в режиме реального времени на амплификаторе DTLite-4 (ДНК-Технология, Москва). В ПЦР использовали следующие праймеры: микроРНК-21 – 5'-GCCCCGCTAGCTTATCAGACTGATG-3', микроРНК-133 – 5'-GCCCCGACAGCTGGTAAATGG AAC-3', микроРНК-203 – 5'- GCCGGTGA AATGTTTAGGACC-3' и U6 – 5'-GCGCGTCGTG AAGCGTTC-3', и общий обратный 5'-GTGCA GGGTCCGAGGT-3'. Реакционные смеси приготавливали отдельно для каждой кДНК. При расчетах применяли полуколичественную оценку уровня экспрессии микроРНК (в относительных единицах – ОЕ) по протоколу 2–ΔΔCt при лабораторном референте (0,09).

Для исследования эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса были выбраны сосуды двух типов – коллекторный (аорта) и сосуд распределения (верхняя брыжеечная артерия, ВБА). После эвтаназии у крыс выделяли участки данных сосудов длиной до 10 мм, которые после освобождения от соединительной и жировой ткани разрезали на кольцевые сегменты длиной 2 мм. Всего было подготовлено и исследовано более 80 сегментов: по 20 сосудистых колец из аорты и ВБА от крыс каждой серии. Полученные фрагменты сосудов до исследования хранили в холодильнике на льду в сатурированном газовой смесью (95% O₂ и 5% CO₂) изотоническом растворе NaCl. Оценка реактивности сосудистых сегментов проводили в изометрическом режиме, силу сокращений регистрировали датчиком силы FORT-10 (WPI, США), соединенным с блоком Labmaster (усилитель + аналогово-цифровой преобразователь, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, РФ) и компьютером. Первичную обработку данных осуществляли программой Labmaster и Microsoft Excel.

При проведении исследований сосудистое кольцо надевали на две титановые проволоки, размещенные в термостатируемой камере миографа, через которую непрерывно протекал подогретый до 37 °С сатурированный физиологический раствор (состав в mM: NaCl – 120.4; KCl – 5.9; CaCl₂ – 2.5; MgCl₂ – 1.2; NaH₂PO₄ – 1.2; NaHCO₃ – 15.5; глюкоза – 11.5, pH 7.4). После постановки сосудистый сегмент растягивали до пассивного напряжения 20 мН и оставляли на 30 мин для стабилизации напряжения покоя. Затем проводили тестирование сосудов по протоколу. Все используемые агенты вводили в протекающий через камеру миографа раствор. В статистику брали толь-

ко сосуды с сохранным эндотелием, т.е. те, которые отвечали дилатацией на ацетилхолин (ACh).

Оценку реактивности сосудов на ACh (acetylcholine chloride, 1×10^{-6} моль/л) проводили после предсокращения сосудистых сегментов PHE (phenylephrine hydrochloride, 1×10^{-5} M), амплитуду дилатации на ACh выражали в процентах от амплитуды констрикции данного сосудистого кольца на PHE. Для оценки механизмов эндотелийзависимой вазодилатации перед проведением теста на ACh кольца сосудов в течение 20 мин инкубировали с различными ингибиторами и блокаторами. Использовали ингибитор эндотелиальной NO-синтазы – L-N5-(1-Iminoethyl) ornithine, dihydrochloride (L-NIO, 10^{-5} M); ингибитор циклооксигеназы – диклофенак, diclofenac sodium salt (DF, 5×10^{-6} M); неспецифический блокатор K⁺-каналов – тетраэтиламмония хлорид, tetraethylammonium chloride (TEA, 10^{-3} M); блокатор Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов промежуточной проводимости – TRAM-34 (10^{-5} M); блокатор Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов малой проводимости – апамин (Ара, 10^{-6} M); ингибитор цистатионин-γ-лиазы – пропаргилглицин, DL-propargylcine (PPG, 10^{-4} M). Все химические вещества были приобретены у Sigma-Aldrich (США). ACh, PHE, L-NIO, TEA, PPG и Ара непосредственно перед экспериментами растворяли в дистиллированной воде, DF и TRAM-34 – в метаноле.

Статистическую обработку данных проводили с помощью Microsoft Excel и Stat-Soft STATISTICA 6.1.478. Результаты представлены в виде средних значений с их стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Для выявления достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и ошибки средней (SE). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии

различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 6.1» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования показали, что достаточно длительное (4 мес) потребление рациона с высоким содержанием хлорида натрия не влияло на массу тела крыс (370 ± 32 г – в HS-группе, 393 ± 21 г – в группе NS, $p > 0,05$). В наших экспериментах так же не было выявлено значимого различия между группами по уровню систолического АД, при этом у животных, получавших высокосолевого рацион, отмечено увеличение ИМЛЖ (рис. 1).

Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-133 и микроРНК-203 в моче крыс, получавших рацион с 8% содержанием хлорида натрия, существенно повышалась по сравнению с соответствующими показателями у контрольных животных (рис. 2). Так, относительный уровень экспрессии микроРНК-21 у крыс высокосолевого группы в среднем в 2,7 раза превышал показатель у контрольных животных, микроРНК-133 – в 2,4 раза, микроРНК-203 – в 1,5 раза.

Исследования эндотелийзависимой релаксации сосудов показали, что высокосолевого диета оказывает влияние и на реактивность сосудов. Так, величина ACh-индуцированной дилатации предсокращенных фенилэфрином сосудистых фрагментов в физиологических условиях (при отсутствии воздействия каких-либо блокаторов) была значимо меньше в высокосолевого группе по сравнению с контрольной (рис. 3, А), т.е. высокое потребление поваренной соли в течение длительного времени приводило к снижению реактивности как ВБА, так и аорты на ACh. Однако выраженность различий между группами зависела от типа сосуда. Амплитуда релаксации сегментов сосудов HS-группы по сравнению с контрольной NS-группой у ВБА была меньше на 18,5%, а у аорты – только на 5,9%.

Для определения эффективности NO-зависимого механизма вазодилатации в реакции предсокращенных сосудистых фрагментов на ACh была оценена амплитуда релаксации в условиях блокады синтеза NO (инкубирование сосудов в изотоническом растворе NaCl, содержащем L-NIO, блокатор NO-синтазы). Оказалось, что при выключении NO-зависимого пути введение ACh приводит к противоположной ситуации по сравнению с реакцией в изотоническом растворе NaCl (см. рис. 3, Б). В этом случае амплитуда релак-

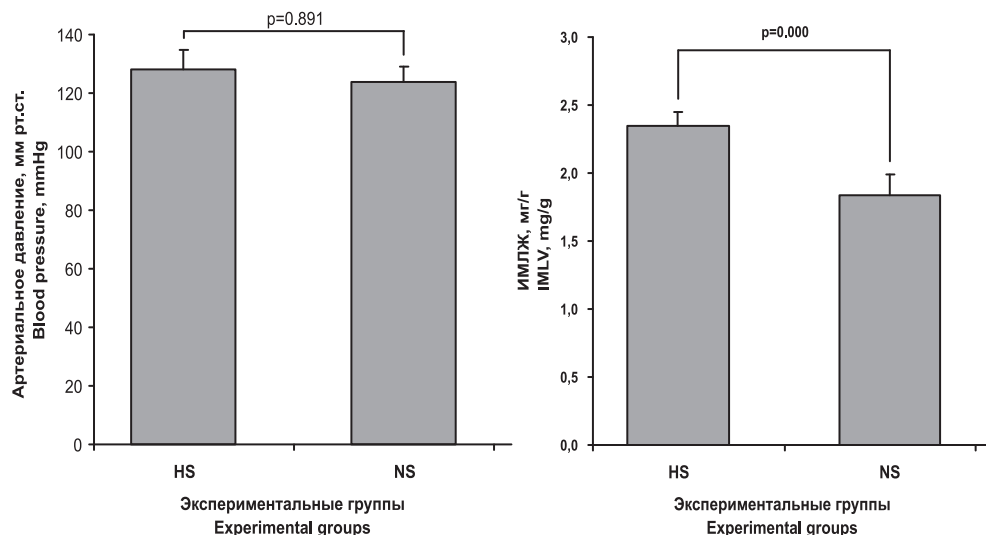


Рисунок 1. Артериальное давление и индекс массы левого желудочка крыс, получавших диету с высоким (HS, 8%) и нормальным (NS, 0.34 %) содержанием поваренной соли.
Figure 1. Blood pressure and left ventricular mass index of rats fed a diet with high (HS, 8%) and normal (NS, 0.34%) salt content.

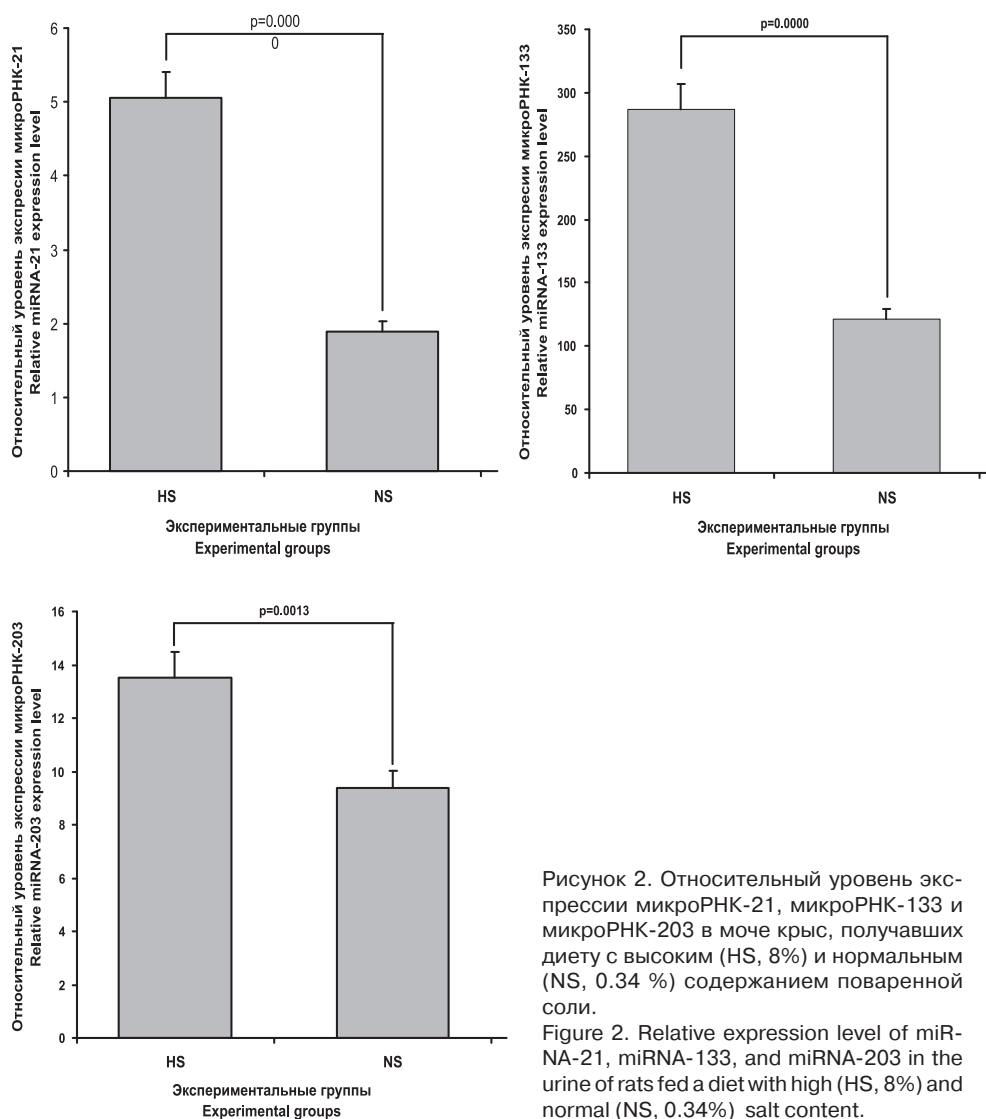


Рисунок 2. Относительный уровень экспрессии микроРНК-21, микроРНК-133 и микроРНК-203 в моче крыс, получавших диету с высоким (HS, 8%) и нормальным (NS, 0.34 %) содержанием поваренной соли.

Figure 2. Relative expression level of miRNA-21, miRNA-133, and miRNA-203 in the urine of rats fed a diet with high (HS, 8%) and normal (NS, 0.34%) salt content.

сации сегментов как ВБА, так и аорты оказалась значимо выше у HS-крыс по сравнению с контрольными. При этом у HS-группы амплитуда Ach-индуцированной дилатации ВБА была на 37,8%, а аорты – на 60% больше, чем в контроле. Сравнение величины релаксации сосудистых колец при воздействии Ach в физиологических условиях и при применении L-NIO показало, что блокада NO-синтазы приводит к снижению амплитуды дилатации, вызванной Ach: у ВБА высокосолевого группы – на 45%, контрольной – на 69,4%, у аорты высокосолевого группы – на 49,4%, контрольной – на 80,7%.

Для выявления роли простаноидов в регуляции сосудистого тонуса у крыс, получавших различную по содержанию хлорида натрия диету, была исследована Ach-индуцированная дилатация предсокращенных сосудистых фрагментов в условиях блокады циклооксигеназы диклофенаком (рис. 4, А). Оказалось, что блокада циклооксигеназы значимо не изменяет амплитуду вазодилатации на Ach при сохранении связанных с NO механизмов. Сочетанное применение

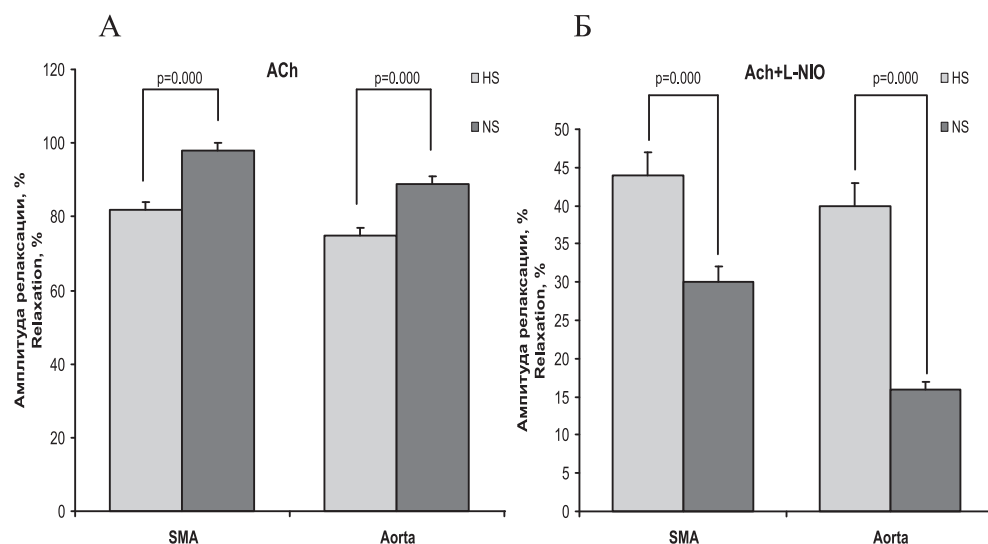


Рисунок 3. Влияние ацетилхолина (1×10^{-6} моль/л) в физиологических условиях (А) и условиях блокады синтеза NO (L-NIO, 1×10^{-4} моль/л) (Б) на тонус предварительно сокращенных фенилэфрином (1×10^{-5} моль/л) фрагментов аорты (Aorta) и верхней брыжеечной артерии (SMA) крыс, получавших диету с высоким (HS, 8%) и нормальным (NS, 0.34 %) содержанием поваренной соли. Figure 3. The effect of acetylcholine (1×10^{-6} mol/l) under physiological conditions (ACh) and under conditions of blockade of NO synthesis (L-NIO, 1×10^{-4} mol/l) (ACh+L-NIO), on the tone previously reduced by phenylephrine (1×10^{-5} mol/L) segments of the aorta (Aorta) and superior mesenteric artery (SMA) of rats fed a diet with high (HS, 8%) and normal (NS, 0.34%) salt content.

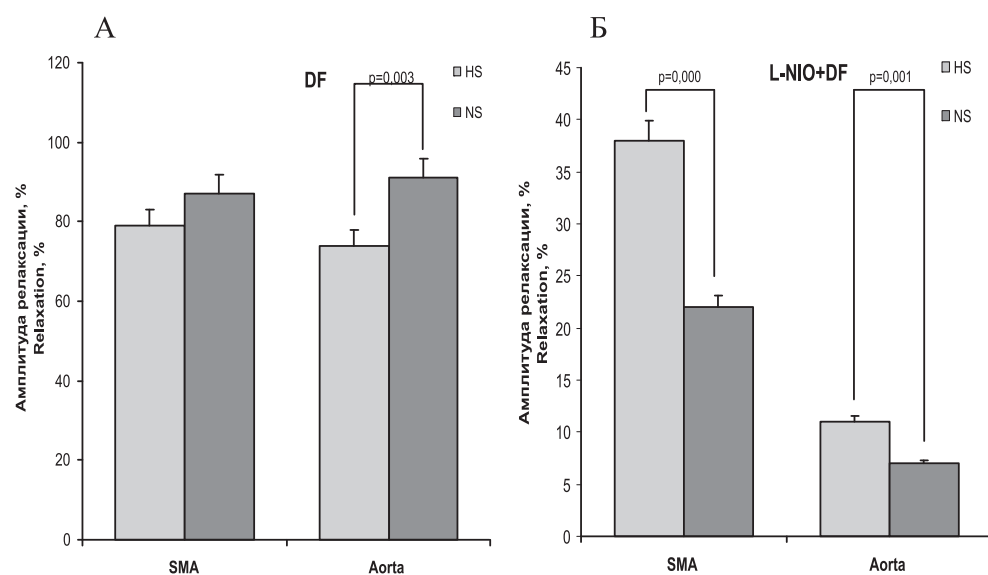


Рисунок 4. Влияние ацетилхолина (1×10^{-6} моль/л) на тонус предварительно сокращенных фенилэфрином (1×10^{-5} моль/л) фрагментов аорты и верхней брыжеечной артерии (SMA) в условиях блокады циклооксигеназы диклофенаком (DF, 5×10^{-6} моль/л) (А) и при сочетании блокады синтеза NO применением L-NIO (1×10^{-4} моль/л) и блокады циклооксигеназы диклофенаком (DF, 5×10^{-6} моль/л) (Б) у крыс, получавших диету с высоким (HS, 8%) и нормальным (NS, 0.34 %) содержанием поваренной соли. Figure 4. The effect of acetylcholine (1×10^{-6} mol/l) on the tone of previously contracted phenylephrine (1×10^{-5} mol/l), segments of the aorta and superior mesenteric artery (SMA) under conditions: DF - blockade of cyclooxygenase by diclofenac (DF, 5×10^{-6} mol/l); L-NIO + DF - with a combination of blockade of NO synthesis using L-NIO (1×10^{-4} mol/l), and blockade of cyclooxygenase with diclofenac (DF, 5×10^{-6} mol/l) in rats fed a diet with a high (HS, 8%) and normal (NS, 0.34%) salt content.

ние L-NIO и диклофенака снижает величину дилатации на ACh как при сравнении с применением только диклофенака, так и без использования блокаторов (см. рис. 4, Б). При этом амплитуда релаксации сегментов ВБА в условиях блокады

проводимости, практически не влияло на величину релаксации ВБА высокосолевого группы, но снижало на 10,2% амплитуду ВБА у контрольных животных (см. рис. 5, Б). Значимых изменений в реакции аорты на ACh при применении АРА не обнаружено.

NO-синтазы и циклооксигеназы по сравнению с таковой без применения блокаторов у крыс высокосолевого группы снижалась на 53,6%, контрольной – на 77,5%, сегментов аорты – на 85,3% у высокосолевых крыс и на 92,1% – у контрольных.

Для оценки роли эндотелиальной гиперполяризации в ACh-индуцированной вазодилатации у крыс, получавших различный по содержанию соли рацион, измеряли амплитуду дилатации на ACh после инкубации сосудистых фрагментов в течение 20 мин в изотоническом растворе, содержащем блокаторы K^+ -каналов различной проводимости (рис. 5). После применения неспецифического блокатора K^+ -каналов ТЭА амплитуда вызванной ACh дилатации сосудов высокосолевого группы значительно изменилась только у сегментов ВБА. Она оказалась на 11,3% меньше, чем в контроле (см. рис. 5, А). Применение АРА, блокатора Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов малой

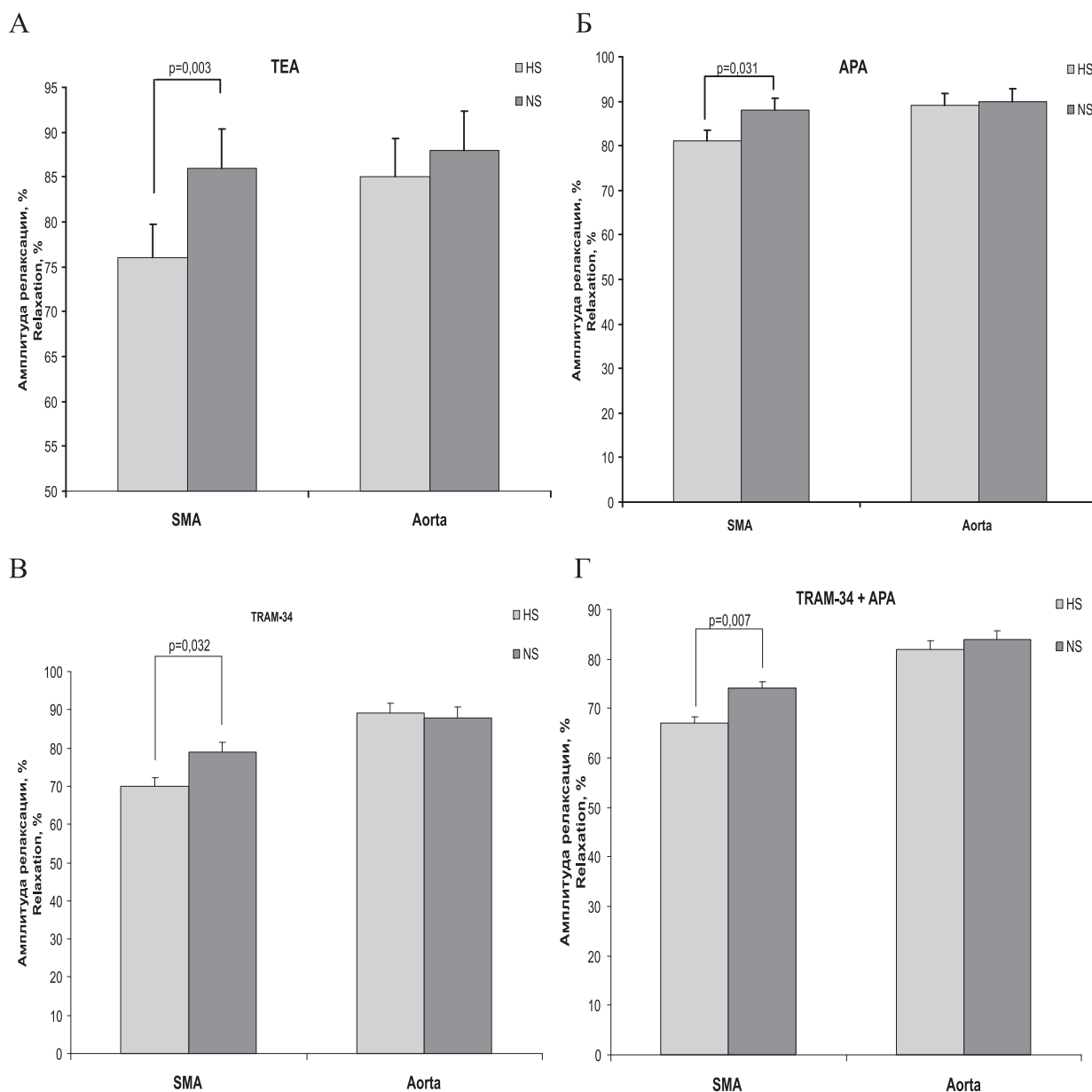


Рисунок 5. Влияние ацетилхолина (1×10^{-6} моль/л) на тонус предварительно сокращенных фенилэфрином (1×10^{-5} моль/л) фрагментов аорты и верхней брыжеечной артерии (SMA) у крыс, получавших диету с высоким (HS, 8%) и нормальным (NS, 0.34 %) содержанием поваренной соли в условиях: А – блокады K^+ -каналов (ТЭА, 1×10^{-6} моль/л); Б – блокады Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов малой проводимости (АРА, 1×10^{-6} моль/л); В – блокады Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов промежуточной проводимости TRAM-34 (1×10^{-6} моль/л); Г – блокады Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов промежуточной (TRAM-34, 1×10^{-6} моль/л) и малой проводимости (АРА, 1×10^{-6} моль/л).

Figure 5. The effect of acetylcholine (1×10^{-6} mol/L) on the tone of the aorta and superior mesenteric artery (SMA) segments previously contracted with phenylephrine (1×10^{-5} mol/L) in rats fed a diet with high (HS, 8%) and normal (NS, 0.34%) by the content of sodium chloride under the conditions: TEA – blockade of K^+ channels (TEA, 1×10^{-6} mol/L); APA – blockade of Ca^{2+} -activated K^+ channels of low conductivity (APA, 1×10^{-6} mol/L); TRAM-34 – blockade of Ca^{2+} -activated K^+ channels of intermediate conductivity TRAM-34 (1×10^{-6} mol/L); TRAM-34 + APA – blockade of Ca^{2+} -activated K^+ channels of intermediate (TRAM-34, 1×10^{-6} mol/L) and low conductivity (APA, 1×10^{-6} mol/L).

При инкубации сосудов с блокатором Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов промежуточной проводимости TRAM-34 амплитуда индуцированной ACh релаксации была на 11,2% меньше у крыс, получавших рацион с высоким содержанием соли, по сравнению с контрольными животными (см. рис. 5, В). При этом величина амплитуды сосудов ВБА у крыс высокосолевого группы

снизилась на 12,5%, и на 19,4% – у контрольной группы по сравнению с амплитудой без применения блокаторов. Значимых изменений амплитуды дилатации фрагментов аорты на ACh при применении TRAM-34 не отмечено ни в высокосолевой, ни в контрольной группах. Совместное применение блокаторов АРА и TRAM-34 приводило к наиболее выраженному снижению ACh-

индуцированной вазодилатации у крыс исследуемых групп (см. рис. 5, Г). Так, ее снижение в условиях блокады Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов промежуточной и малой проводимости у фрагментов ВБА составляло 16,3% у высокосолевого и 24,5% – у контрольной групп по сравнению с дилатацией без применения блокаторов. Применение АРА и TRAM-34 не оказывало значимого влияния на вызванную ACh дилатацию сегментов аорты.

Таким образом, потребление рациона с высоким содержанием хлорида натрия в течение 16 нед приводит к снижению реактивности сосудов, которое частично может быть опосредовано нарушением NO-зависимого пути регуляции сосудистого тонуса. Наибольшую роль NO-зависимый механизм играет в дилатации аорты, в то время как в функционировании ВБА его роль несколько меньше. Можно предположить, что вклад отдельных механизмов вазорелаксации в общую реакцию сосудов на действие агонистов определяется типом сосуда, но может быть модифицирован составом получаемого рациона, в частности, повышением содержания в нем поваренной соли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что длительное (4 мес) потребление нормотензивными крысами стока Wistar рациона с высоким содержанием хлорида натрия не привело к существенному росту уровня среднего АД. Эти данные согласуются как с нашими предыдущими результатами, полученными на крысах различных генетических линий [6, 27, 28], так и с исследованиями других авторов [17]. Они могут служить подтверждением того, что феномен сольрезистентности свойствен как людям, так и млекопитающим других видов. В то же время, в нашем эксперименте значительное поступление натрия с рационом независимо от уровня АД ассоциируется с ростом индекса массы левого желудочка у крыс. Возможно, эти изменения миокарда связаны с эпигеномными механизмами, в частности, с активацией NFκB-ассоциированных сигнальных путей [6]. Однако их роль в ремоделировании миокарда в условиях высокосолевого рациона требует дальнейших исследований.

В нашей работе выявлен также рост уровня экспрессии исследуемых микроРНК (миРНК-21, -133 и -203) в моче у крыс на высокосолевого рациона по сравнению с контрольной группой. В последнее время получены данные о ключевой роли микроРНК в различных патофизиологических процессах. Показано, что некоторые микроРНК мо-

дулируют развитие фиброза в тканях. Одной из наиболее изученных является микроРНК-21, которая участвует в инициации и развитии почечного и миокардиального фиброзов. Не исключено, что и в условиях высокосолевого рациона микроРНК-21 также принимает участие в формировании фиброза и ремоделировании миокарда. Механизм ее действия связан с модуляцией сигнального пути TGF-β1/Smad [29]. Установлено также, что уровень микроРНК-21 повышается в моче у пациентов при дисфункции почек, а ингибирование микроРНК-21 приводит к заметному улучшению как структурной организации, так и функциональной способности почек. Полагают, что в будущем данная микроРНК может стать мишенью для антифибротической терапии [30, 31].

Кроме того, рацион с высоким содержанием хлорида натрия приводил к росту и уровней экспрессии микроРНК-133 и -203. О роли этих микроРНК известно меньше, чем о микроРНК-21. Полагают, что микроРНК-203 подавляет пролиферацию опухолей различных тканей [32]. В исследовании Q. He и соавт. (2017) было показано, что избыточное содержание микроРНК-203 в культуре кардиомиоцитов мыши (*in vitro*) снижает экспрессию генов TGF-β1, фактора роста соединительной ткани и фибронектина, которые участвуют в регуляции активности фибробластов миокарда в условиях ишемии. В то же время, при ингибировании экспрессии данной микроРНК наблюдалось повышение уровней TGF-β1 и фибронектина, потенцирующих развитие фиброза в миокарде [15]. В настоящее время установлено, что микроРНК-203 участвует в регуляции функций около 21 гена-мишени, среди которых можно выделить ген рецептора эндотелина типа А (активация этого типа рецепторов приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации, гипертрофии сосудистой стенки), ген фактора некроза опухоли (влияет на липидный метаболизм, функцию эндотелия), ген фактора роста соединительной ткани (участвует в ангиогенезе, адгезии и миграции макрофагов), ряд генов интерлейкинов, принимающих участие в процессах хронического воспаления. Имеющиеся данные позволяют приписать микроРНК-203 определенные протекторные свойства, но проявляются ли они в условиях высокого потребления поваренной соли, остается неясным.

В отличие от микроРНК-203 микроРНК-133, прежде всего, связывают с участием в развитии нарушений кардиоваскулярной системы. Данная микроРНК специфически экспрессируется в сердце и выполняет регуляторную роль в эмбриональном

развитии, апоптозе и ремоделировании миокарда. Полагают, что миРНК-133 обладает антиапоптотическим действием [33]. Свои кардиопротективные свойства она проявляет, например, при остром инфаркте миокарда [34, 35]. Об эффектах миРНК-133 в отношении миокарда и почек при высокосолевой диете практически ничего не известно.

Наблюдаемое в наших экспериментах у крыс высокосолевой группы увеличение ИМЛЖ, а также повышение экспрессии микроРНК, указывающее на активизацию эпигеномных механизмов, способных привести к ремоделированию миокарда и сосудов, позволило предположить, что повышенное потребление поваренной соли окажет влияние и на реактивность сосудов. Это предположение подтверждают результаты исследований, показавших, что диета с высоким содержанием натрия влияет на функциональное состояние сосудов [19, 20], в частности, приводит к нарушению процессов расслабления ГМК. Поэтому была исследована реактивность сосудов ВБА и аорты посредством оценки Ach-индуцированной эндотелийзависимой вазодилатации. Дилататорное действие Ach опосредуется эндотелием, поскольку у денудированных сосудов отсутствует реакция на Ach [36]. В наших экспериментах выявлено значительное снижение реактивности сосудов ВБА и аорты на Ach у крыс, получавших высокосолевой рацион в течение 16 нед, причем выраженность этих изменений зависела от типа сосуда. Так, сегменты ВБА высокосолевых крыс имели амплитуду Ach-индуцированной дилатации на 18,5% меньше, чем контрольные, а аорты – только на 5,9%. Это может быть связано, в частности, с различиями строения и функций аорты и брыжеечной артерии, относящихся к сосудам различного типа [37].

Известно, что эндотелийзависимая вазодилатация, посредством которой реализуется воздействие Ach на сосудистый тонус, осуществляется несколькими путями. Для оценки участия конкретных механизмов в общей реакции сосуда на Ach было проведено исследование Ach-индуцированной дилатации сосудистых сегментов при отключении различных механизмов эндотелийзависимой вазодилатации.

В настоящее время основной механизм вазодилатации в физиологических условиях связывают с функционированием NO-зависимого пути. Синтез NO, одного из самых мощных вазодилаторов, осуществляется, в частности, посредством активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS)

[19, 38]. Для оценки вклада синтезируемого эндотелием NO была проведена предварительная инкубация сосудистых колец с L-NIO, селективным ингибитором eNOS. Эксперименты показали, что NO-связанный путь является ведущим в Ach-индуцированной дилатации исследованных сосудов. Блокада eNOS приводила к значительному снижению амплитуды дилатации при воздействии Ach как у ВБА, так и у аорты, однако вклад этого механизма зависел не только от получаемой крысами диеты, но и от типа сосуда. У контрольных животных NO-зависимый механизм обеспечивал до 80% величины дилатации аорты и только около 68% – у ВБА. Можно предположить, что расслабление аорты при воздействии Ach осуществляется, преимущественно, через синтез эндотелием NO, тогда как в дилатацию ВБА активно вовлечены и другие механизмы регуляции сосудистого тонуса. В условиях блокады eNOS у сосудов крыс, получавших 8% соли в рационе, также наблюдалось снижение амплитуды, вызванной Ach релаксации, по сравнению с исходной реакцией на Ach (при отсутствии блокаторов). Однако эффективность связанного с NO механизма вазодилатации у животных на высокосолевом рационе была снижена по сравнению с контрольной группой: NO-зависимый путь обеспечивал только 49,4% дилатации аорты и 42,5% – ВБА. Таким образом, потребление рациона с высоким содержанием хлорида натрия нарушает NO-зависимый механизм регуляции сосудистого тонуса, вызывая снижение продукции NO эндотелием, при этом функциональное состояние сосудов мышечного типа нарушается в большей степени, чем эластичного типа.

Учитывая, что блокада NO-зависимого механизма вазодилатации не приводит к полному прекращению ответа на воздействие Ach, очевидно, что и другие, не связанные с NO механизмы, играют определенную роль в осуществлении процесса расслабления ГМК. В качестве одного из таких механизмов рассматривают синтез эндотелием простагландинов, также являющихся мощными вазодилаторами [39]. Для выявления роли этого механизма в реакциях фрагментов сосудов на Ach использовали предварительную инкубацию сосудистых препаратов с ингибитором циклооксигеназы диклофенаком и блокатором NO-синтазы L-NIO. Степень вовлечения простагландинзависимого пути в Ach-индуцированную дилатацию пресокращенных фенилэфрином фрагментов аорты и ВБА у крыс зависела от содержания соли в рационе. Высокосолевая диета приводила

к усилению роли этого механизма в вазодилатации, тогда как у контрольных животных участие простаноидов в вызванной ACh дилатации было незначительным. Таким образом, при длительном потреблении диеты с высоким содержанием натрия происходит активизация синтеза простагландинов циклооксигеназой. Возможно, это частично компенсирует снижение реактивности сосудов в условиях уменьшения эффективности NO-зависимого пути, причем этот эффект более выражен в сосудах ВБА по сравнению с аортой. При нормальных физиологических условиях роль связанного с простагландинами пути дилатации как аорты, так и ВБА, незначительна.

Большое внимание в последнее время уделяют еще одному механизму реализации эндотелийзависимой вазодилатации – эндотелиальной гиперполяризации. Несмотря на то, что химическая природа этого процесса до конца не изучена [25], полагают, что механизм его действия опосредуется работой Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов, открытие которых вызывает выход ионов K^+ из клеток, приводя к гиперполяризации мембран ГМК с последующим их расслаблением [40]. Поскольку существуют несколько типов Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов, различающихся по проводимости, мы использовали блокаторы, имеющие специфичность к определенным типам каналов: тетраэтиламмоний – неспецифический блокатор K^+ -каналов, апамин – блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой и TRAM-34 – промежуточной проводимости. Исследования показали, что эффективность данных механизмов в вазодилатации отличается у сосудов разных типов. Так, применение любого из блокаторов Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов не вызывало изменения реактивности сегментов аорты на ACh. Однако в релаксации ВБА продемонстрировано участие эндотелиальной гиперполяризации. У сосудов данного типа при использовании блокаторов дилататорный ответ на воздействие ACh снижался, причем снижение было более выраженным у крыс, получавших высокосолевого рацион. Участие Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов в дилататорных реакциях ВБА показаны и другими авторами [41, 42]. Однако настоящее исследование показало, что в условиях повышенного потребления поваренной соли роль данного механизма значительно повышается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования позволяют полагать, что воздействие высокосоле-

вых рационов на сердечно-сосудистую систему и почки может опосредоваться эпигеномными механизмами, в частности, изменениями экспрессии микроРНК. Не исключено, что активация экспрессии микроРНК-21 в условиях высокого потребления соли в какой-то мере ответственна за повреждение почек. Представленные результаты могут также свидетельствовать о том, что организм нормотензивных крыс может достаточно длительное время эффективно противодействовать гипертензивному действию высокосолевого рациона, а изменения активности изученных микроРНК в моче в значительной мере независимы от роста АД. Кроме того, высокосолевая диета приводит к нарушению продукции эндотелием вазодилаторов в артериях различного типа: как в коллекторных сосудах (аорта), так и в артериях распределения (ВБА). Она также снижает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, опосредованную NO. Нарушение более выражено в аорте, чем в ВБА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018;392(10146):496–506. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X
2. Newberry SJ, Chung M, Anderson CAM et al. Rockville (MD): sodium and potassium intake: effects on chronic disease outcomes and risks [Internet]. *Agency for Healthcare Research and Quality (US)* 2018; Jun. Report No: 18-EHC009-EF
3. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017;956: 61–84. doi: 10.1007/5584_2016_147
4. Markou ME, Maragkoudakis S, Anastasiou I et al. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J Clin Hypertens* 2019; 21: 749–757. doi:10.1111/jch.13535
5. Ritz E, Mehls O. Salt restriction in kidney disease – a missed therapeutic opportunity? *Pediatr Nephrol* 2009; 24(1): 9–17. doi: 10.1007/s00467-008-0856-4
6. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014;20(5):384–390. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-384-390
7. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014;20(5):384–390. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-384-390
8. Куликов АН, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Влияние длительного потребления рациона с высоким содержанием хлорида натрия на сердечно-сосудистую систему яванских макаков (*Macaca fascicularis*). *Нефрология* 2020;24(6): 93–99. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-6-93-99
9. Kulikov AN, Beresneva ON, Parastaeva MM et al. Effects of long-term high dietary sodium chloride intake on the cardiovascular system of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):93–99. (In Russ.) doi:10.36485/1561-6274-2020-24-6-93-99
10. Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Протеины соли противодействуют ремоделированию сердца у

крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 2019;23(6):92–99. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-92-99>

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

9. Кучер АГ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Высокое потребление соли, сердечно-сосудистая система и почки у спонтанно гипертензивных крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2017;16(3):62–69. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-62-69

Kucher AG, Beresneva ON, Parastayeva MM et al. High salts intake, cardiovascular system and kidney in spontaneous hypertensive rats. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017;16(3):62–69. (In Russ.) doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-62-69

10. Kanbay M, Chen Y, Solak P, Sanders PW. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(1):37–43. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834122f1

11. Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):446–454. doi:10.3945/ajcn.110.002725

12. Chao Chen, Murugavel Ponnusamy, Cuiyun Liu et al. MicroRNA as a Therapeutic Target in Cardiac Remodeling. *BioMed Res Int* 2017;(3):1–25. doi: 10.1155/2017/1278436

13. Papageorgiou N, Tousoulis D, Charakida M et al. Prognostic role of miRNAs in coronary artery disease. *Curr Top Med Chem* 2013;13(13):1540–1547. doi: 10.2174/15680266113139990103

14. Mirzaei H, Ferns GA, Avan A, Mobarhan MG. Cytokines and MicroRNA in Coronary Artery Disease. *Adv Clin Chem* 2017;82:47–70. doi: 10.1016/bs.acc.2017.06.004

15. He Q, Wang C, Qin J et al. Effect of miR-203 expression on myocardial fibrosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017;21(4):837–842

16. Zheng I, Jian X, Guo F et al. miR-203 inhibits arecoline-induced epithelial-mesenchymal transition by regulating secreted frizzled-related protein 4 and transmembrane-4 L six family member 1 in oral submucous fibrosis. *Oncol Rep* 2015;33(6):2753–2760. doi: 10.3892/or.2015.3909

17. Grigorova YN, Wei W, Petrashevskaya N et al. Dietary Sodium Restriction Reduces Arterial Stiffness, Vascular TGF- β -Dependent Fibrosis and Marinobufagenin in Young Normotensive Rats. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):3168. doi:10.3390/ijms19103168

18. Guers JJ, Farquhar WB, Edwards DG, Lennon SL. Voluntary Wheel Running Attenuates Salt-Induced Vascular Stiffness Independent of Blood Pressure. *Am J Hypertens* 2019;32(12):1162–1169. doi: 10.1093/ajh/hpz128. PMID: 31401651

19. Boegehold MA. The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *J Vasc Res* 2013;50(6):458–467. doi: 10.1159/000355270

20. Zhu J, Mori T, Huang T, Lombard JH. Effect of high-salt diet on NO release and superoxide production in rat aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(2):H575–83. doi: 10.1152/ajpheart.00331.2003

21. Li SC, Wang QH, Chen LF et al. High Sodium Intake Impairs Small Artery Vasoreactivity in vivo in Dahl Salt-Sensitive Rats. *J Vasc Res* 2019;56(2):65–76. doi: 10.1159/000498895

22. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: beyond eNOS. *J Pharmacol Sci* 2015;129(2): 83–94. doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002

23. Nurkiewicz TR, Boegehold MA. High salt intake reduces endothelium-dependent dilation of mouse arterioles via superoxide anion generated from nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(4): R1550–R1556. doi: 10.1152/ajpregu.00703.2006

24. Lenda DM, Sauls BA, Boegehold MA. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. *Amer J Physiol* 2000; 279(1): H7–H14. doi: 10.1152/ajpheart.2000.279.1.H7

25. Feletou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. *Clin Sci (Lond)*

2009;117(4):139–155. doi: 10.1042/CS20090096

26. Mohan S, Campbell NR. Salt and high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2009;117(1): 1–11. doi: 10.1042/CS20080207

27. Парастаева ММ, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца. *Нефрология* 2016;20(5):97–105

Parastayeva MM, Beresneva ON, Ivanova GT et al. Arterial hypertension and salt intake: contribution to cardiac remodeling. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(5):97–105 (In Russ.)

28. Орлов СВ, Береснева ОН, Зарайский МИ и др. Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (Macaca fascicularis) при высоком потреблении поваренной соли. *Вопросы питания* 2021;90(4):94–102. doi:10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102

Orlov SV, Beresneva ON, Zaraisky MI et al. Urinary miRNA expression in cynomolgus macaques (Macaca fascicularis) fed high salt ration. *Voprosy pitaniia [Problem of Nutrition]* 2021;90(4):94–102. (In Russ.) doi:10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102

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

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

Smirnov AV, Karunnaya AV, Zarayski MI. Urinary microRNA-21 expression in nephropathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(6):59–63 (In Russ.)

31. Abdelghaffar S, Shora H, Abdelatty S et al. MicroRNAs and risk factors for diabetic nephropathy in egyptian children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:2485–2494. doi: 10.2147/DMSO.S247062

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

33. Zong L, Wang W. MiRNA-203 suppresses cell proliferation, migration and invasion in colorectal cancer via targeting of EIF5A2. *Biomed Res Int* 2020; 2020:8590861. doi: 10.1155/2020/8590861

34. Sun B, Liu S, Hao R et al. RGD-PEG-PLA delivers MiR-133 to infarct lesions of acute myocardial infarction model rats for cardiac protection. *Pharmaceutics* 2020;12(6):575. doi: 10.3390/pharmaceutics12060575

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

36. Иванова ГТ, Лобов ГИ. Эндотелийзависимая регуляция тонуса артерий у нефрэктомизированных крыс. *Журнал фундаментальной медицины и биологии* 2018;(3):9–17

Ivanova GT, Lobov GI. Endothelium-dependent regulation of artery tonus in nephrectomized rats. *Fundamental medicine and biology* 2018; (3):9–17 (in Russ.)

37. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:302–312. doi: 10.2174/1874192401004010302

38. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2(8670):997–1000. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91013-1

39. Kido M, Ando K, Onozato ML et al. Protective effect of dietary potassium against vascular injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2008;51(2): 225–231. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098251

40. Feletou M. Endothelium-Dependent Hyperpolarization and Endothelial Dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;67(5): 73–87. doi:10.1097/FJC.0000000000000346

41. Ando M, Matsumoto T, Kobayashi S et al. Differential participation of calcium-activated potassium channel in endothelium-dependent hyperpolarization type relaxation in superior mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;96(8):839–844. doi:10.1139/cjpp-2017-0557

42. Stankevicius E, Lopez-Valverde V, Rivera L et al. Combination of Ca^{2+} -activated K^+ channel blockers inhibits acetylcholine-evoked nitric oxide release in rat superior mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 2006;149(5): 60–572. doi:10.1038/sj.bjp.0706886

Сведения об авторах:

Проф. Зарайский Михаил Игоревич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины,
E-mail: mzaraiski@yandex.ru. ORCID:0000-0002-7605-4369

Проф. Лобов Геннадий Иванович, д-р мед. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, заведующий лабораторией. Тел.: 8 (812) 328-07-01. E-mail: lobovgi@infran.ru. ORCID: 0000-0003-3088-4647

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

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

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, научно-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

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

About the authors:

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

Prof. Gennady I. Lobov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199034, Russia. Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6, I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Head of Laboratory. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: lobovgi@infran.ru. ORCID: 0000-0003-3088-4647

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

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

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

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

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: all authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

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

Статья поступила в редакцию 25.08.2021;
одобрена после рецензирования 01.10.2021;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 25.08.2021;
approved after reviewing 01.10.2021;
accepted for publication 01.02.2022.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

PRACTICAL NOTES

© Е.В. Щербаков, О.А. Воробьева, М.О. Пятченков, А.Н. Бельских, А.С. Мануилов, 2022
УДК 616.611-002-02 : 612.398.145.3

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-88-95

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФИБРОНЕКТИНОВОЙ ГЛОМЕРУЛОПАТИИ

*Евгений Вячеславович Щербаков¹✉, Ольга Алексеевна Воробьева²,
Михаил Олегович Пятченков¹, Андрей Николаевич Бельских¹,
Андрей Сергеевич Мануилов¹*

¹ Кафедра нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

¹ vmeda_12@mil.ru. ORCID:0000-0002-3045-1721

² olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

³ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

⁴ vmeda_12@mil.ru

⁵ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

РЕФЕРАТ

Фибронектиновая гломерулопатия (ФНГП) – крайне редкая гломерулопатия с аутосомно-доминантным механизмом наследования. Описаны также спорадические случаи заболевания. В настоящее время известно о нескольких видах мутаций гена FN1, лежащих в основе конформационных изменений молекулы фибронектина и приводящих к его отложению в ткани почки. Клинические проявления ФНГП могут быть очень вариабельными, но в большинстве случаев характеризуются протеинурией, микроскопической гематурией, артериальной гипертензией и длительно прогрессирующей почечной недостаточностью. Основной методикой, позволяющей диагностировать заболевание, является морфологическое исследование почечного биоптата. Гистологически ФНГП характеризуется дольчатой клубочковой архитектурой с мезангиальным расширением и облитерацией капиллярных петель вследствие накопления ацеллюлярного PAS-позитивного, Jones-негативного материала. Иммунофлюоресценция обычно отрицательная. Электронная микроскопия показывает мелкозернистые или фибриллярные мезангиальные и субэндотелиальные электронно-плотные отложения. При более высоких увеличениях фибриллы имеют диаметр 12–16 нм и распределены случайным образом. Стандартные протоколы этиопатогенетической терапии ФНГП в настоящее время не разработаны. Улучшение клинического статуса и прогноза может быть достигнуто путем оптимизации контроля артериального давления и уровня протеинурии при использовании блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Риск рецидивирования ФНГП в почечном трансплантате остается неопределенным в связи с редкой встречаемостью патологии. В настоящей статье мы сообщаем о случае нефротического синдрома у 25-летнего мужчины, возникшего на фоне перенесенной респираторной инфекции. В биоптате почки были обнаружены гистологические изменения, специфичные для ФНГП. Генетический анализ не проводился. Отсутствиеотяященного анамнеза предполагает наличие спорадического случая.

Ключевые слова: нефротический синдром, электронная микроскопия, фибронектиновая гломерулопатия, спорадический случай

Для цитирования: Щербаков Е.В., Воробьева О.А., Пятченков М.О., Бельских А.Н., Мануилов А.С. Клинический случай фибронектиновой гломерулопатии. *Нефрология* 2022;26(1):88-95. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-88-95

CLINICAL CASE OF FIBRONECTIN GLOMERULOPATHY

*Evgeniy V. Scherbakov¹✉, Olga A. Vorobyeva², Mikhail O. Pyatchenkov¹,
Andrei N. Belskykh¹, Andrei S. Manuilov¹*

¹ Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation;

² National Center of Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russian Federation

¹ vmeda_12@mil.ru. ORCID:0000-0002-3045-1721

² olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

³ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

⁴ vmeda_12@mil.ru

⁵ vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

ABSTRACT

Fibronectin glomerulopathy (FNGP) is an extremely rare glomerulopathy with an autosomal dominant pattern of inheritance. Sporadic cases of the disease are also described. Currently, several types of FN1 gene mutations are known that underlie conformational changes in the fibronectin molecule and lead to its deposition in the renal tissue. The clinical manifestations of FNGP may be very heterogeneous, but in most cases are characterized by proteinuria, microscopic hematuria, arterial hypertension, and long-term progressive renal failure. Renal biopsy is the main method for diagnosing the disease. Histologically, FNGP is characterized by a lobular glomerular architecture with mesangial expansion and obliteration of capillary loops due to the accumulation of an acellular, periodic acid–Schiff positive, silver Jones-negative material. Immunofluorescence is usually negative. Electron microscopy shows finely granular or fibrillary mesangial and subendothelial electron-dense deposits. At higher magnifications, the fibrils have a diameter of 12–16 nm and are randomly arranged. Standard protocols for the etiopathogenetic therapy of FNGP are not currently developed. Improvement of clinical status and prognosis can be achieved by optimizing blood pressure and proteinuria control by renin–angiotensin–aldosterone system blockers. The recurrence risk of FNGP after renal transplantation remains uncertain due to the rare prevalence of the pathology. In this article, we report a 25-year-old man with nephrotic syndrome, which occurred after a previous upper respiratory tract infection. Histological changes specific to FNGP were found in the kidney biopsy. Genetic analysis was not performed. The absence of a family history of kidney disease suggests that this is a sporadic case of FNGP.

Keywords: nephrotic syndrome, electron microscopy, fibronectin glomerulopathy, sporadic case

For citation: Scherbakov E.V., Vorobyeva O.A., Pyatchnikov M.O., Belskykh A.N., Manuilov A.S. Clinical case of fibronectin glomerulopathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):88-95 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-88-95

ВВЕДЕНИЕ

Фибронектиновая гломерулопатия – редкое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся массивным, неконтролируемым депонированием мультимерного гликопротеина фибронектина в мезангиальном и субэндотелиальном пространстве ткани почки [1]. К настоящему времени в литературе описано не более 100 случаев этого заболевания [2–5]. Около 40% пациентов имеют патогенные мутации, связанные с геном фибронектина (*FN1*). Сегрегационный анализ внутри семей указывает на аутосомно-доминантный паттерн наследования с возрастной пенетрантностью. Отсутствие отягощенного наследственного анамнеза предполагает, что у значительного числа больных с подтвержденным диагнозом патология может носить спорадический характер [6–8]. Считается, что мутации в гепарин-связывающих доменах молекулы фибронектина приводят к нарушению взаимодействия *FN*–*FN* и *FN*–клетка, тем самым снижая растворимость его плазменной фракции с преимущественным депонированием в тканях почки [7, 9]. ФНГП чаще всего манифестирует во втором–четвертом десятилетии жизни. Типичными клиническими симптомами являются протеинурия разной степени выраженности, микроскопическая гематурия и артериальная гипертензия. Большинство пациентов имеют нормальную функцию почек на момент постановки диагноза, обычно прогрессирующую до терминальной стадии в течение 15–20 лет от дебюта заболевания [10].

Учитывая неспецифичность клинической картины, а также отсутствие характерных лабораторных и инструментальных признаков, един-

ственным методом, позволяющим достоверно диагностировать ФНГП, является пункционная нефробиопсия. Патоморфологически заболевание характеризуется массивным отложением фибронектина в мезангии и вдоль стенок капилляров. На ультраструктурном уровне обычно наблюдаются электронно-плотные депозиты, чаще в виде мелкозернистых или фибриллярных структур со случайным расположением фибрилл толщиной 12–16 нм [11]. Немаловажным также является генетическое тестирование. Специфических общепринятых методов терапии ФНГП не разработано, поэтому в настоящее время лечение таких больных ограничено консервативной нефропротекцией блокаторами ренин-ангиотензиновой системы [12].

Своевременная диагностика ФНГП является чрезвычайно важной проблемой современной нефрологии, особенно при отсутствии семейного анамнеза, клинической настороженности, а также ограниченного доступа к электронной микроскопии и методам молекулярно-генетического анализа. Представленное клиническое наблюдение, несомненно, будет полезным практикующим врачам-нефрологам в качестве напоминания и повышения осведомленности об этом редком заболевании.

Клинический случай.

Пациент Г., мужчина, 1994 года рождения. Больным себя считает с начала января 2019 года, когда на фоне переохлаждения стал отмечать наличие редкого сухого кашля со скудным слизистым отделяемым, озноб, повышение температуры тела до 39,6 °С, пастозность нижних конечностей до уровня средней трети обеих голеней. В связи с сохраняющимися явлениями общей интоксикации был

госпитализирован в терапевтический стационар, где при дополнительном рентгенологическом обследовании диагностированы острый бронхит, правосторонний гнойный верхнечелюстной синусит. Получал антибактериальную и симптоматическую терапию. Лабораторно в общем анализе мочи обращало на себя внимание наличие микрогематурии до 10–30 клеток поле зрения и протеинурии 3+. В клиническом анализе крови отмечалось изолированное увеличение СОЭ до 30 мм/ч. Суточная потеря белка с мочой составила 11,1 г/сут. На фоне сохраненного темпа диуреза уровни креатинина, мочевины и электролитов крови находились в пределах референсных значений. В связи с наличием массивной протеинурии нефротического уровня пациент был переведен в специализированное нефрологическое отделение. При дополнительном обследовании в биохимическом анализе крови диагностированы гипопроteinемия (49,8 г/л), гипоальбуминемия (28,6 г/л), гиперурикемия (434 мкмоль/л), гиперхолестеринемия (6,16 ммоль/л). Электрофорез белков крови с иммунофиксацией, серологические маркеры на вирусные гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ-инфекцию, скрининг аутоиммунных заболеваний (АНФ, АНЦА, АТ к дсДНК), а также определение титра антител к рецепторам фосфолипазы А2 изменений не выявили. При исследовании системы комплемента содержание основных его компонентов (С3, С4, СН-50) было в норме. При этом определялось снижение функциональной активности классического пути 63,28% (75–120) и повышение активности альтернативного пути 106,5% (40–90) комплемента. При ультразвуковом обследовании диагностически значимых изменений со стороны почек не определялось. При мониторинговании артериального давления среднесуточные его показатели составили 150/90 мм рт. ст. Какие-либо заболевания почек у родственников пациент достоверно отрицал. С целью уточнения генеза массивной протеинурии была выполнена пункционная биопсия почки. Гистологическое исследование материала нефробиопсии проведено в ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург следующими методами: 1) светооптическое исследование, выполненное с использованием окрасок гематоксилином–эозином, трихромом по Массону, PAS-реакции и импрегнации солями серебра по Джонсу; 2) иммунофлюоресцентное исследование, выполненное прямым методом на свежемороженых срезах и продублированное на предварительно обработанных проназой парафиновых срезах, с использованием FITC-конъюгированных антител к иммуноглобули-

нам IgA, IgG, IgM, компонентам комплемента C3 и C1q, фибриногену, легким цепям kappa и lambda; 3) иммуногистохимическое исследование, выполненное иммунопероксидазным методом, с использованием антител к компоненту комплемента C4d; 4) трансмиссионное электронно-микроскопическое исследование, выполненное на полутонких срезах, окрашенных толуидиновым синим, и ультратонких срезах, окрашенных уранил-ацетатом и цитратом свинца, с контрастированием осмием. В материале нефробиопсии представлены корковый и мозговой слои ткани почки; 42 клубочка (СМ-26, ИФ-4,ЭМ-12). *Световое исследование* выявило резкое увеличение клубочков, их дольчатую архитектуру, слабую мезангиальную и эндокапиллярную гиперклеточность; накопление PAS-позитивного, Jones-негативного, ярко-фуксинофильного при окраске по Массону гомогенного материала, его диффузное глобулярное депонирование – в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах клубочков, фокальное сегментарное депонирование – в субэпителиальном пространстве клубочков; полный (17%) и обширный вторичный сегментарный (43%) гломерулосклероз с выраженными инсудативными изменениями. Эпителий канальцев сохранен. Минимальная степень выраженности тубулоинтерстициального фиброза (10%). Стенки артериол и артерий не изменены. *Оба иммунофлюоресцентных исследования* и на свежемороженых, и на парафиновых срезах не выявили позитивной специфической экспрессии, за исключением очаговой выраженной (+++) экспрессии компонента комплемента C3 в участках инсудативных изменений и вторичного сегментарного гломерулосклероза. *Иммуногистохимическое исследование* показало значительную (+++) экспрессию компонента комплемента C4d в участках инсудативных изменений и вторичного сегментарного гломерулосклероза. Результаты светооптического, иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического исследований позволили исключить группу C3/C4-гломерулопатий и группу гломерулопатий с ИФ-позитивными организованными депозитами, в частности, включающую фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидную гломерулопатию, гломерулонефрит с моноклональными IgG-депозитами, поли- и моноклональный криоглобулинемический гломерулонефрит. До результатов электронно-микроскопического исследования было вынесено предварительное диагностическое заключение, а именно, «диффузная не-иммунокомплексная гломерулопатия с массивными, ИФ-негативными, мезангиальными, субэндо- и субэпителиальными, фуксинофильными

депозитами». Ультроструктурное исследование продемонстрировало сохранную гломерулярную базальную мембрану равномерной толщины (380–400 нм), нормальной электронной плотности с четким наружным контуром, с сохраненными *lamina densa*, *lamina rarae interna et externa*; без нарушения ультроструктуры. Выявлены мезангиальные, субэндо- и субэпителиальные депозиты с высокой электронной плотностью, гомогенно-гранулярной ультроструктуры, характерного «ажурно-кружевного» вида за счет переплетающихся ячеистых просветлений. Отмечается субтотальное (>90%) распластывание отростков висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов). По результатам светооптического, иммунофлюоресцентного, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований сформулирован следующий гистологический

диагноз: фибронектиновая гломерулопатия с мезангиальными, субэндо- и субэпителиальными депозитами фибронектина; с незначительной мезангиальной и эндокapиллярной гиперклеточностью; с полным (17%) и обширным вторичным сегментарным (43%) гломерулосклерозом, незначительным тубулоинтерстициальным фиброзом (10%), без артериоло-артериосклероза.

Ввиду отсутствия зарегистрированных для клинического применения на территории РФ наборов антител к фибронектину, не удалось провести специфическое иммуногистохимическое окрашивание депозитов. Несмотря на это, по совокупности клинической картины и гистологического заключения пациенту был установлен диагноз фибронектиновой гломерулопатии.

За время нахождения в стационаре пациент

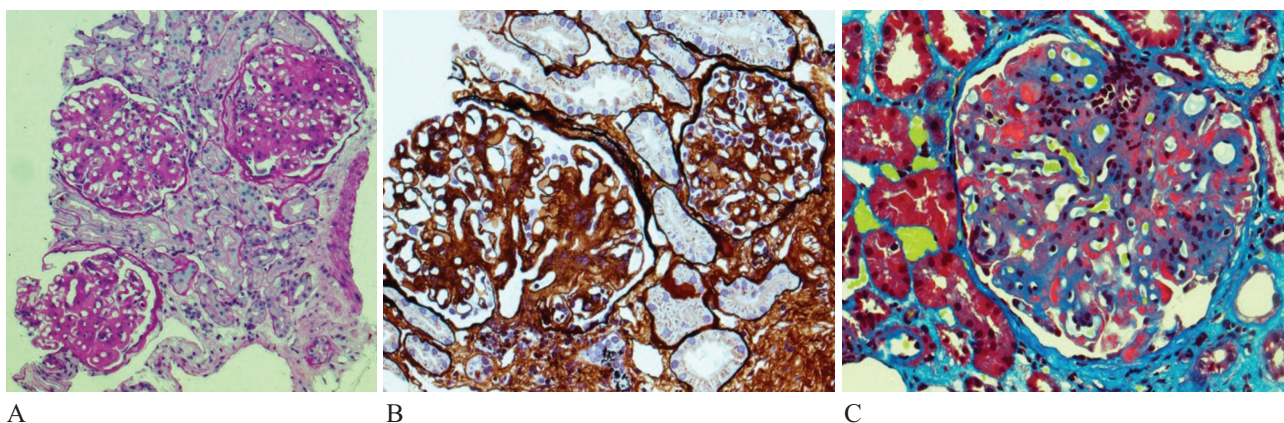


Рисунок 1 (А–С). Световая микроскопия. А – резко увеличенные клубочки с незначительной мезангиальной и эндокapиллярной гиперклеточностью, мезангиальным и субэндотелиальным депонированием PAS-позитивного гомогенного материала. В – мезангиальное, субэндо- и субэпителиальное депонирование Jones-негативного гомогенного материала. Импрегнация солями серебра по Джонсу. С – мезангиальное, субэндо- и субэпителиальное депонирование ярко-фуксинофильного гомогенного материала. Окраска: А – PAS-реакция; С – трихромом по Массону. Ув.: А – 100; В, С – 200.

Figure 1 (A–C). Light microscopy. A) sharply enlarged glomeruli, with insignificant mesangial and endocapillary hypercellularity, with mesangial and subendothelial deposition of PAS-positive homogeneous material. Periodic acid–Schiff stain; magnification x100. B) Mesangial, subendo- and subepithelial deposition of Jones-negative homogeneous material. Jones silver stain; magnification x200. C) Mesangial, subendo- and subepithelial deposition of bright-fuchsinophilic homogeneous material. Masson's trichrome stain; magnification x200.

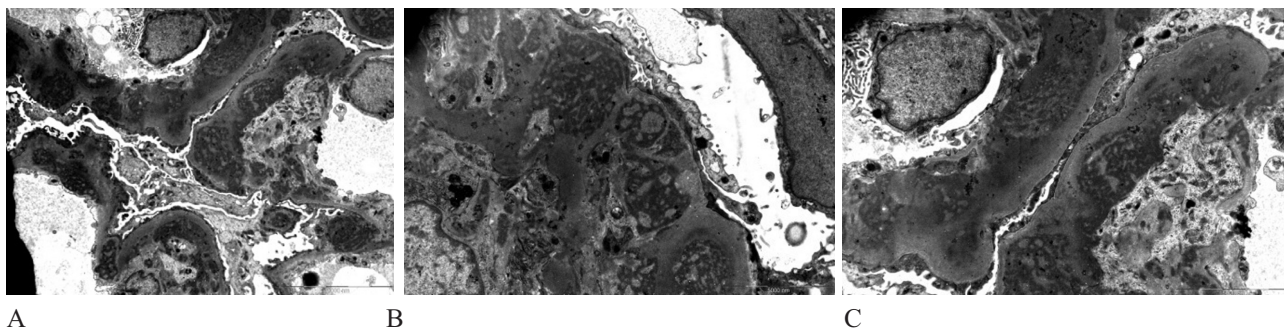


Рисунок 2 (А–С). Трансмиссионная электронная микроскопия. Сохранная гломерулярная базальная мембрана; диффузное распластывание отростков висцеральных эпителиальных клеток; электронно-плотные депозиты «ажурно-кружевного» вида. А – мезангиальные, субэндо- и субэпителиальные депозиты. В – мезангиальные депозиты. С – мезангиальные и субэндотелиальные депозиты. Ув.: А – 5000; В, С – 10 000.

Figure 2 (A–C). Transmission electron microscopy. Preserved glomerular basement membrane; diffuse flattening of the visceral epithelial cells processes; electron-dense deposits of the "lacy" type. A) Mesangial, subendo- and subepithelial deposits; magnification x5'000. B) Mesangial deposits; magnification x10'000. C) Mesangial and subendothelial deposits; magnification x10'000.

получал следующее лечение: пульс-терапия со-лумедролом 1000 мг №3 с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 40 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, омепразол 20 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. После получения результатов морфологического исследования терапия глюкокортикоидами была отменена. При этом отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня протеинурии до 4,5 г/сут, нормализации артериального давления. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение нефролога с рекомендациями проведения генетического исследования. При дистанционном мониторинге на фоне поддерживающей нефропротективной терапии лозартаном 100 мг/сут на период октября 2020 года: мочевого синдром представлен изолированной протеинурией и транзиторной микрогематурией, суточная потеря белка – 2,74 г/сут, умеренная гипоальбуминемия, выделительная функция почек сохранена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фибронектин – это адгезивный, многофункциональный, высокомолекулярный внеклеточный гликопротеин, состоящий из двух одинаковых субъединиц размером 220–250 кДа [13]. Он принимает активное участие в процессах клеточной пролиферации, заживлении ран, фагоцитозе и агрегации тромбоцитов. В организме человека фибронектин представлен двумя основными изоформами [14, 15]. Растворимая плазменная фракция в основном секретируется гепатоцитами. Связываясь с рецепторами на поверхностях клеток, происходит конформация его молекулы из сферической в линейную форму, что способствует взаимодействию с другими молекулами фибронектина и образованию волокон. Нерастворимая клеточная форма в почечных клубочках продуцируется мезангиальными клетками, а в других тканях – главным образом, фибробластами. Фибронектин присутствует в мезангиальном матриксе не только нормальных клубочков. Его повышенную экспрессию можно также обнаружить при волчаночном нефрите и диабетической нефропатии [16, 17].

Впервые ФНГП описана М. Burgin и соавт. в 1980 году [18]. При электронной микроскопии почечного биоптата авторы обнаружили схожие субэндотелиально и мезангиально расположенные фибриллярные структуры у нескольких членов одной семьи с протеинурией и гематурией. В 1995 году Е. Strom и соавт. установили, что данные депозиты имеют высокоплотную организацию с хаотично ориентированными фибриллами шириной 12–16

нм и длиной 120–170 нм. В то же время, при иммуногистохимическом исследовании определялась выраженная экспрессия фибронектина [2]. Данные находки легли в основу современной патоморфологической диагностики ФНГП [11]. К настоящему времени в общей сложности в литературе описано не более 100 клинических случаев этой редкой патологии [1, 3–5]. В нескольких работах была проведена попытка систематизации имеющихся данных, которая позволила выявить некоторые особенности этого заболевания [5, 10]. Несколько чаще ФНГП встречается у мужчин. Возраст больных может колебаться в очень широком диапазоне от 3 до 88 лет [19, 20]. В 76 наблюдениях, обобщенных М. Takii и соавт., протеинурия была наиболее частым симптомом (92%), причем в 35 случаях она достигала нефротического диапазона (>3,5 г/сут) [10]. По данным G. Cheng и соавт. 33% пациентов имеют микрогематурию. Чуть больше чем у половины регистрируется артериальная гипертензия [19]. Степень нарушения функции почек на момент биопсии может быть различной, а время достижения терминальной стадии почечной недостаточности сильно варьирует между индивидами. Тем не менее, ФНГП рассматривается большинством исследователей как медленно прогрессирующее заболевание. Стоит отметить, что степень протеинурии положительно коррелирует с темпами прогрессирования почечной недостаточности [3].

В большинстве описанных случаев ФНГП сообщается о какой-либо наследственной отягощенности. Установлено, что заболевание имеет аутосомно-доминантный паттерн наследования. Три гетерозиготные миссенс-мутации гена *FN1* в локусе 2q32, кодирующего фибронектин, были впервые выявлены Castelletti и соавт. в 2008 году [7]. Н. Ohtsubo и соавт. впоследствии идентифицировали шесть мутаций *FN1* в 12 семьях с ФНГП, из которых пять были новыми [6]. Активное внедрение в клиническую практику методов секвенирования позволило за последние несколько лет выявить еще две ранее не описанные мутации [8, 9].

Механизм клубочкового отложения фибронектина изучен недостаточно. Наиболее вероятной гипотезой является дефектный клиренс металлопротеиназ и аномальная конформация плазменного фибронектина, который депонируется в тканях и встраивается в фибриллярный матрикс [2]. Модифицируя конформацию фибрилл, мутации в гене *FN1* также могут приводить к дисбалансу его изоформ, что позволяет инкорпорировать плазменный фибронектин в клубочковый нефибриллярный матрикс [7]. Кроме того, фибронектин, продуци-

руемый в мезангии, также может частично вносить свой вклад в формирование депозитов. Аномальный фибриллогенез, в свою очередь, дезорганизует нормальную архитектуру подоцитарного барьера с потерей его зарядо- и размероселективности [9].

Стоит отметить, что среди всех пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ФНГП, которым проводилось генетическое тестирование, мутации в гене *FN1* были выявлены лишь в 40 % случаев [6–8]. Эту теорию частично подтверждают данные M. Takii и соавт., в работе которых 18 из 75 больных (24 %) не имели явного семейного анамнеза заболеваний почек [10]. Эти факты дают основания полагать, что у значительной части больных подобные генетические аномалии могут возникать *de novo*. Кроме того, даже в случаях явной наследственной отягощенности клинические симптомы заболевания могут сильно варьировать не только в пределах различных вариантов мутаций, но и также в одной родословной. Н. Ohtsubo и соавт. отмечали, что некоторые пациенты с мутацией *FN1* вообще не имели никаких симптомов, таким образом, предполагая, что генетическая аномалия не обязательно вызывает фенотипическую [6]. Учитывая такую гетерогенность, генетическое тестирование является оправданным не только с точки зрения уточнения наличия мутаций у конкретного индивида, но и с позиции выявления патологии у бессимптомных членов семьи, которые могут быть подвержены риску развития заболевания в более позднем возрасте.

Гистологически ФНГП на светооптическом уровне характеризуется увеличенными клубочками с дольчатой архитектурой и минимальной гиперклеточностью, мезангиальным расширением и облитерацией капиллярных петель вследствие накопления ацеллюлярного PAS-позитивного, Jones-негативного материала.

Окраска Конго красным отрицательная. При нарушении выделительной функции почек могут встречаться фиброзные тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения. Иммунофлюоресценция обычно отрицательная, за исключением случаев неспецифического окрашивания иммуноглобулинов, фибриногена и компонентов комплемента. Использование анти-FN антител является одним из общепринятых методов диагностики ФНГП. Электронная микроскопия демонстрирует массивные мезангиальные и субэндотелиальные электронно-плотные депозиты, преимущественно, аморфные, с формированием ажурного рисунка за счет очаговых скоплений филаментов 10–16 нм в диаметре, определяемых при очень больших увеличениях [11].

Окончательный патологический диагноз ФНГП также может быть поставлен при использовании жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией путем выявления повышенной экспрессии фибронектина в пораженных клубочках [21].

Дифференциальную диагностику следует проводить с иммунокомплекс-ассоциированными мембранопротрофиеративными гломерулонефритами, при которых также нередко встречается дольчатое строение клубочков со специфическим иммунофлюоресцентным окрашиванием депозитов. Далеко зашедшая диабетическая нефропатия отличается наличием характерных узелков Киммельстиля–Вильсона с утолщенными базальными мембранами клубочков без иммунокомплексных депозитов [11]. Фибриллярный паттерн в клубочковом компартменте требует исключения амилоидоза, фибриллярной гломерулопатии и иммуно-тактоидного гломерулонефрита. Коллагенфибротическая гломерулопатия, также известная как коллагеновая гломерулопатия III типа, является редким расстройством, которое характеризуется массивным накоплением атипичных коллагеновых фибрилл в мезангии и субэндотелиальном пространстве. Широкий дифференциальный диагноз проводится путем использования гистохимических общих и селективных окрасок, представленных в таблице, и обязательных иммунофлюоресцентного, иммуногистохимического и ультраструктурного методов исследования [22].

Эффективных методов лечения ФНГП к настоящему времени не разработано. Учитывая неиммунный патогенез заболевания, глюкокортикоидная и иммуносупрессивная терапия у таких больных является неоправданной [23]. При ранней диагностике улучшение клинического статуса и прогноза может быть частично достигнуто хотя бы путем оптимизации контроля артериального давления и уровня протеинурии при использовании блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [12]. Риск рецидивирования ФНГП в почечном трансплантате остается неопределенным в связи с редкой встречаемостью патологии. К настоящему времени сообщено всего о двух подобных случаях [24, 25].

В представленном нами наблюдении клиническая картина в виде протеинурии нефротического уровня, микрогематурии и артериальной гипертензии в совокупности с данными гистологического исследования, представленными ИФ-негативными, мезангиальными, субэндо- и субэпителиальными фуксинофильными депозитами с высокой электронной плотностью, гомогенно-

Таблица / Table

Особенности светооптической и ультраструктурной картины при патологиях, сопровождающихся депонированием массивных фибриллярных отложений.

Адаптировано из S.Mandal и соавт. [21]

Light microscopy and ultrastructural features in glomerulopathy accompanied by massive fibrillary deposition. Adapted from S.Mandal et al. [21]

Патология/гистологические характеристики	Амилоидоз	Фибриллярная гломерулопатия	Иммунотактоидная гломерулопатия	Фибронектиновая гломерулопатия	Коллагенофиброзная гломерулопатия
Толщина фибрилл	8 нм	16–24 нм	30–50 нм	12–16 нм	45–60 нм
Ориентация фибрилл	Произвольная	Параллельная	Параллельная	Произвольная	Произвольная
Конго красный	Положительно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
Трихром по Массону	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Положительно	Отрицательно
ШИК-реакция	Отрицательно	Положительно+++	Положительно+++	Положительно++	Отрицательно
Импregnации солями серебра по Джонсу	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно

гранулярной ультраструктуры, с высокой вероятностью предполагает наличие у пациента ФНГП. Отсутствие наследственной отягощенности свидетельствует о спорадическом характере возникновения патологии. Триггером, вероятнее всего, послужила перенесенная накануне инфекция верхних дыхательных путей. Проведение генетического тестирования, а также иммуногистохимического окрашивания депозитов с помощью анти-FN антител, несомненно, были бы ценным диагностическим дополнением. Дистанционное наблюдение за пациентом на протяжении 21 мес показало снижение уровня протеинурии на фоне монотерапии лозартаном с 11,1 до 2,74 г/сут, отсутствие нарушений выделительной функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гломерулярные заболевания составляют почти четверть (22%) этиологически определенных случаев терминальной почечной недостаточности у детей, что сопоставимо с долей неустановленных причин (21%). С возрастом эти показатели увеличиваются, варьируя от 11% в возрасте от 0 до 4 лет до 27% в возрастной группе 18–21 год. У взрослых, как и у детей, значительная доля гломерулопатий также остается этиологически неизвестной или неправильно классифицированной. Современные методы морфологической диагностики, а также последние геномные достижения в этой области могут и должны быть использованы для верификации диагноза, выбора метода лечения, минимизации токсичности проводимой терапии, информирования о прогнозе и риске посттрансплантационного рецидива или семейного заболевания. Особенно актуальным это является для редко встречающихся патологий, таких как ФНГП. В нашем случае должная клиническая настороженность морфолога позволила не только своевременно поставить пра-

вильный диагноз, но и отказаться от длительной потенциально неэффективной терапии кортикостероидами. Нельзя не отметить, что продолжает оставаться серьезной проблемой доступность генетического тестирования наследственных заболеваний. Многие морфологические лаборатории все еще не имеют возможности проведения электронно-микроскопического исследования. На территории РФ не регистрируются многие, широко используемые за рубежом и подтвердившие свою эффективность реагенты специфических антител для иммунофлюоресцентного и иммуногистохимического анализа. Представленный случай наглядно демонстрирует, что за типичными для нефролога симптомами может скрываться очень редкая наследственная патология, диагностика которой требует комплекса самых современных методов обследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Ström E, Banfi G, Krapf R et al. Glomerulopathy associated with predominant fibronectin deposits: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int* 1995;48(1):163–170. doi:10.1038/ki.1995.280
2. Петросян ЭК, Пушкарева ЕВ, Кушнir БЛ, Повилайтис ПЕ, Шумилов ПВ. Лобулярная гломерулопатия: всегда ли мембранопрлиферативный гломерулонефрит? *Нефрология и диализ* 2018; 20(3):262–329. doi: 10.28996/2618-9801-2018-3-324-328
3. Petrosyan EK, Pushkareva EV, Kushnir BL, Povilaityte PE, Shumilov PV. Lobular glomerulopathy: is it always membranoproliferative glomerulonephritis? *Nephrology and dialysis* 2018;20(3):262–329. doi: 10.28996/2618-9801-2018-3-324-328
4. Zhang T, Zhang W, Zuo K, Cheng Z. Clinicopathologic Features and Outcomes in Fibronectin Glomerulopathy: A Case Series of 19 Patients. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:439. doi:10.3389/fmed.2020.00439
5. Ishimoto I, Sohara E, Ito E et al. Fibronectin glomerulopathy. *Clin Kidney J* 2013;6(5):513–515. doi:10.1093/ckj/sft097
6. Wang T, Bw H. Fibronectin glomerulopathy: A case report and literature review. *Nefrologia* 2021;41(1):74–76. doi: 10.1016/j.nefro.2020.01.004
7. Ohtsubo H, Okada T, Nozu K et al. Identification of muta-

tions in FN1 leading to glomerulopathy with fibronectin deposits. *Pediatr Nephrol* 2016;31(9):1459–1467. doi: 10.1007/s00467-016-3368-7

7. Castelletti F, Donadelli R, Banterla F et al. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(7):2538–2543. doi: 10.1073/pnas.0707730105

8. Aslam N, Singh A, Cortese C, Riegert-Johnson D. A novel variant in FN1 in a family with fibronectin glomerulopathy. *Hum Genome Var* 2019;6:11. doi: 10.1038/s41439-019-0042-1

9. Dos Reis Monteiro M, Custódio F, de Menezes Neves P et al. A novel single amino acid deletion impairs fibronectin function and causes familial glomerulopathy with fibronectin deposits: case report of a family. *BMC Nephrol* 2019;20(1):322. doi:10.1186/s12882-019-1507-7

10. Takii M, Suehiro T, Shima A et al. Fibronectin glomerulopathy complicated with persistent cloaca and congenital esophageal atresia: a case report and literature review. *BMC Nephrol* 2017;18(1):288. doi:10.1186/s12882-017-0704-5

11. Lusco M, Chen Y, Cheng H et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Fibronectin Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2017;70(5):e21–e22. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.001

12. Nadamuni M, Piras R, Mazbar S et al. Fibronectin glomerulopathy: an unusual cause of adult-onset nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):839–842. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.04.029

13. Lutay N, Brazaluk N, Peleshenco A, Shevtsova A. General organization of fibronectins and their role in norm and pathology. *Biopolymers and Cell* 2004;20:402–409. doi:10.7124/bc.0006C2

14. Pankov R, Yamada K. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 2002;115(20):3861–3863. doi:10.1242/jcs.00059

15. Magnusson M, Mosher D. Fibronectin: structure, assembly, and cardiovascular implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(9):1363–1370. doi: 10.1161/01.atv.18.9.1363

16. Schwarzbauer J, DeSimone D. Fibronectins, their fibrillogenesis, and in vivo functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3(7):a005041. doi: 10.1101/cshperspect.a005041

17. Mao Y, Schwarzbauer J. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol* 2005;24(6):389–399. doi:10.1016/j.matbio.2005.06.008

18. Bürgin M, Hofmann E, Reutter F et al. Familial glomerulopathy with giant fibrillar deposits. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980;388(3):313–326. doi: 10.1007/BF00430861

19. Cheng G, Wang Z, Yuan W et al. Fibronectin glomerulopathy in a 88 year-old male with acute kidney injury on chronic kidney disease: A case report and a review of the literature. *Nefrologia* 2017;37:93–96. doi: 10.1016/j.nefro.2016.09.015

20. Niimi K, Tsuru N, Uesugi N, Takebayashi S. Fibronectin glomerulopathy with nephrotic syndrome in a 3-year-old male. *Pediatr Nephrol* 2002;17(5):363–366. doi:10.1007/s00467-002-0833-2

21. Satoskar A, Shapiro J, Bott C et al. Characterization of glomerular diseases using proteomic analysis of laser capture microdissected glomeruli. *Mod Pathol* 2012;25(5):709–721. doi: 10.1038/modpathol.2011.205

22. Mandal S, Shrivastava S, Piras R, Gowrishankar S. Fibronectin glomerulopathy – A sporadic case with unusual clinical manifestation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(6):1416–1420. doi: 10.4103/1319-2442.220860

23. Yong J, Killingsworth M, Spicer S, Wu X. Fibronectin non-amyloid glomerulopathy. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;3(2):210–216. PMID: 20126589

24. Otsuka Y, Takeda A, Horike K et al. A recurrent fibronectin glomerulopathy in a renal transplant patient: a case report. *Clin Transplant* 2012;24:58–63. doi:10.1111/j.1399-0012.2012.01644

25. Gemperle O, Neuweiler J, Reutter F et al. Familial glomerulopathy with giant fibrillar (fibronectin-positive) deposits: 15-year follow-up in a large kindred. *Am J Kidney Dis* 1996;28:668–675. doi:10.1016/S0272-6386(96)90247-4

Сведения об авторах:

Щербаков Евгений Вячеславович

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ.

РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:0000-0002-3045-1721

Воробьева Ольга Алексеевна, канд. мед. наук

192283, Россия, Санкт-Петербург, ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Россия, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2. Тел.: +7 (812) 2440250; E-mail: olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Проф. Бельских Андрей Николаевич, чл.-кор. РАН

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru

Мануилов Андрей Сергеевич

194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

About the authors:

Evgeniy V. Scherbakov

Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID:0000-0002-3045-1721

Olga A. Vorobyeva, PhD

National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 8 Oleko Dundich Str, Build 2, Saint Petersburg 192283, Russian Federation. Phone: +7 (812) 244-02-50; E-mail: olvorob70@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6946-6816

Mikhail O. Pyatchenkov, PhD

Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Andrei N. Belskykh, professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences.

Affiliations: 194044, Russia, St-Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru

Andrei S. Manuilov

Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, Military Medical Academy, Department of nephrology and blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: vmeda_12@mil.ru. ORCID: 0000-0003-4627-4974

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

Статья поступила в редакцию 15.11.2021; одобрена после рецензирования 20.01.2022; принята к публикации 01.02.2022. The article was submitted 15.11.2021; approved after reviewing 20.01.2022; accepted for publication 01.02.2022.

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.61(092)Шелухин

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-96-98

ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ ШЕЛУХИН (к 75-летию со дня рождения)

Для цитирования: Владимир Александрович Шелухин (к 75-летию со дня рождения). *Нефрология* 2022;26(1):96-98. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-96-98

VLADIMIR ALEKSANDROVICH SHELUKHIN (To the 75-th anniversary)

For citation: Vladimir Aleksandrovich Shelukhin (To the 75-th anniversary). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):96-98. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-96-98

10 декабря 2021 года исполнилось 75 лет известному Санкт-Петербургскому врачу и педагогу Владимиру Александровичу Шелухину, а 19 июня того же года он отметил 50-летие врачебной деятельности.

Юбиляр родился в семье военнослужащего, участника Великой Отечественной войны; с 1953 года живет в Ленинграде/Санкт-Петербурге. На выбор специальности после окончания школы в 1965 году повлиял не только отец, но и старший брат – аспирант кафедры факультетской хирургии 1-го ЛМИ. В итоге он подал документы в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, успешно сдал вступительные экзамены.

После окончания академии В.А. Шелухин в течение трех лет служил на Западной Украине в войсках Прикарпатского военного округа врачом войсковой части, затем – терапевтом в медсанбате. За это время был заложен прочный фундамент практической работы в качестве врача-лечебника.

В 1974 году был принят в адъюнктуру по кафедре факультетской терапии (начальник – проф. Николай Степанович Петров) Военно-медицинской академии. Основными направлениями научной и клинической деятельности кафедры, кроме общей терапии, была (и остается сегодня) гематология. Неудивительно, что темой кандидатской диссертации стало исследование функционального состояния эритропоэза при механических травмах и оперативных вмешательствах, а вторым руководителем – начальник кафедры военно-полевой хирургии проф. Илья Иванович Дерябин.



Впереди было три года напряженной работы; приходилось вести до 15 пациентов с разнообразной патологией, дежурить у себя в клинике, проводить забор костного мозга и участвовать в приеме пациентов по шоку в клинике военно-полевой хирургии в ходе обширных оперативных вмешательств в клинике госпитальной хирургии. Именно тогда был установлен «личный» рекорд: 18 дежурств в месяц. Кроме того, уже со второго

года адъюнктуры появились первые ученики – курсанты 4-го, а затем и 6-го курсов академии; к практическим занятиям готовился в основном по ночам.

После окончания адъюнктуры в 1977 году был назначен на должность преподавателя кафедры факультетской терапии, с которой В.А. Шелухин связал свою жизнь на долгих 23 года. Кроме курсантов факультетов подготовки врачей, начал проводить занятия для постдипломной аудитории; допоздна просиживал в фундаментальной библиотеке, продолжал работать на клиническом отделении. В научно-исследовательской деятельности областью интересов стало состояние системы крови при политравмах.

В августе 1984 года был направлен в Демократическую Республику Афганистан в качестве ведущего терапевта армейского госпиталя 40-й армии в Кабуле. В течение полутора лет принимал участие в медицинском обеспечении боевых действий войск, исполнял обязанности главного терапевта армии. Прошел хорошую школу не только клинической, но и организаторской деятельности. Впервые в своей практике столкнулся с обширной и многоплановой инфекционной заболеваемостью. Кроме бывших Королевских конюшен (в них размещался кабульский госпиталь), вторым домом стал медсанбат в г. Баграме, на который неоднократно приходился основной поток раненых и больных в ходе крупных армейских операций. Подготовил несколько методических рекомендаций по оказанию терапевтической помощи в военно-медицинских учреждениях 40-й армии.

После возвращения на кафедру в 1985 году, которую вскоре возглавил проф. Вадим Иванович Мазуров, стал начальником одного из первых в академии нефрологических отделений; пришлось не только учить, но и самому учиться. Ему повезло: таким наставником как в специальности, так и в жизни стал блестящий педагог и разносторонний клиницист проф. Борис Ильич Шулуто. Дружба и тесное сотрудничество с ним продлились до конца дней Учителя. В работу отделения были внедрены нефробиопсии и морфологические исследования; современные схемы базисной, нефропротективной и экстракорпоральной терапии заболеваний почек.

После увольнения из Вооруженных Сил в 1997 году работал врачом-терапевтом в городских стационарах, затем – заведующим отделением в больнице г. Шлиссельбурга. С 2005 года – доцент кафедры усовершенствования врачей № 1 (начальник – проф. Сергей Борисович Шустов)

Военно-медицинской академии. Продолжал работу на нефрологическом отделении в клинике, преподавал слушателям факультетов постдипломного образования и ординатуры по нефрологии; читал полный цикл лекций, проводил практические занятия у постели больного. Все лекции завершались клиническими примерами с последующим обсуждением вместе с ординаторами.

С 2015 года – доцент вновь образованной в академии кафедры нефрологии и эфферентной терапии (заведующий – член-корреспондент РАН, проф., главный нефролог Санкт-Петербурга Андрей Николаевич Бельских). Кроме преподавания, консультирования пациентов в клинике и других стационарах, много времени уделял методической работе, обобщению опыта, подготовке учебных пособий.

На счету юбиляра – 160 печатных работ. На ранних этапах научной деятельности проявилась разносторонность клинических интересов. Он лично или в соавторстве подготовил несколько учебно-методических изданий. Среди них: «Диагностика и лечение патологии внутренних органов при боевой травме», «Санаторно-курортная реабилитация больных бронхиальной астмой», «Диагностика и лечение заболеваний почек в лечебных учреждениях МО РФ», «Лечение артериальной гипертензии в медицинских учреждениях МО РФ».

В.А. Шелухин стал автором разделов по заболеваниям почек в учебниках: «Внутренние болезни», под редакцией В.И. Мазурова (1995); «Военно-морская терапия» (1999, 2015 гг.); «Госпитальная терапия» (2014, 2020 гг.). В 2002 году вышла монография: «Терапевтические аспекты тяжелых механических повреждений» в соавт. с С.А. Бойцовым и А.Л. Костюченко, затем – коллективная монография «Эфферентная терапия» (2003).

В последующие годы были подготовлены ряд учебных пособий и справочников. Среди них, например, главный труд юбиляра: двухтомник «Избранные клинические лекции по нефрологии» (2019, 2021 гг.), а также справочник «Нефрология в таблицах и схемах» (2020), «Актуальные вопросы практической нефрологии» (2017), «Контраст-индуцированная нефропатия» (2018), «Указания по военно-полевой терапии» (2019), «Диагностика и лечение острого почечного повреждения в военно-медицинских организациях МО РФ» (2020).

За пределами медицинской тематики В.А. Шелухин проявлял постоянный интерес к вопросам

военной истории. Результатом пятилетней подготовительной работы стала книга «Три войны и одна жизнь. Записки военного врача», посвященная деятельности военных медиков в ходе войны в Афганистане и двух вооруженных конфликтах на Северном Кавказе. Третье дополненное издание книги вышло в декабре 2021 года.

В 2020 году юбилей завершил еще одну книгу: «Война братьев Махиных. Семейная хроника». Она посвящена истории семьи из Вологодской области, родственной автору. Отец прошел окопы Первой мировой войны, пять сыновей участвовали в советско-финской, Великой Отечественной и советско-японской войнах, и все живыми вернулись домой. В подготовке издания автор использовал дневники, воспоминания родственников, архивные документы.

И сегодня доцент В.А. Шелухин продолжает активную педагогическую, клиническую работу, постоянно поддерживает неплохую физическую форму и вынашивает новые литературные планы. Особый интерес вызывают вторичные поражения почек при инфекционных заболеваниях, в том числе, при новой коронавирусной инфекции; внедрение современных экстракорпоральных методов в практику лечения заболеваний почек. Готовятся методические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний почек в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации.

Награды: орден «За службу Родине в Вооруженных Силах» 3-й степени; медали «За без-

упречную службу» 2-й степени, «За отличие в воинской службе», «20 лет выполнения боевой задачи, окончания боевых действий и вывода войск из Афганистана», «25 лет выполнения боевой задачи», «30 лет выполнения боевой задачи», «50 лет Вооруженных Сил СССР», «60 лет Вооруженных Сил СССР», «70 лет Вооруженных Сил СССР», «За 10 лет безупречной службы», «За 15 лет безупречной службы», «За 20 лет безупречной службы», «100 лет РККА», «200 лет Министерству Обороны», «76-я гвардейская десантно-штурмовая Черниговская Краснознаменная ордена Суворова дивизия. 75 лет», «Ветеран Вооруженных Сил РФ», «За трудовую доблесть», «Воину-интернационалисту от благодарного афганского народа»; Почетный знак Демократической организации молодежи Афганистана; Нагрудный знак «Воину – интернационалисту».

Редакция журнала «Нефрология», Северо-Западная ассоциация нефрологов и врачей диализа, нефрологическая секция Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С. П. Боткина желают Владимиру Александровичу долголетия и крепкого здоровья, энергии в достижении поставленных целей и дальнейших творческих успехов!

Статья поступила в редакцию 09.12.2021;
одобрена после рецензирования 15.01.2022;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 09.12.2021;
approved after reviewing 15.01.2022;
accepted for publication 01.02.2022.

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

DISCUSSION AND INFORMATION

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.61-036.12-056.52-08 : 615.874

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-99-103

КРУГЛЫЙ СТОЛ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ «ОСНОВЫ ПИТАНИЯ И КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК»

Для цитирования: Круглый стол Ассоциации нефрологов в Санкт-Петербурге «Основы питания и коррекции метаболических нарушений при хронической болезни почек». *Нефрология* 2022;26(1): 99-103. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-99-103

ROUND TABLE OF THE NATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY IN ST.PETERSBURG «FUNDAMENTALS OF NUTRITION AND CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE»

For citation: Round table of the National Society of Nephrology in St.Petersburg «Fundamentals of nutrition and correction of metabolic disorders in chronic kidney disease». *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1): 99-103 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-1-99-103

20 августа 2021 г. в Санкт-Петербурге был проведен круглый стол «Основы питания и коррекции метаболических нарушений при ХБП». В заседании приняли участие ведущие специалисты Санкт-Петербурга: проф. А.Г. Кучер, проф. А.Ш. Румянцев, старший научный сотрудник НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова О.Н. Береснева, старший научный сотрудник Института физиологии им. И.П. Павлова РАН Г.Т. Иванова, Е.В. Григорян – врач-диетолог-нефролог отделения гемодиализа НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Программа круглого стола включала в себя обсуждение вопросов нарушений питания и их взаимосвязи с клиническими и патофизиологическими проявлениями ХБП, а также основных методов коррекции.

Проф. А.Г. Кучер выступил с докладом на тему «Лечебное питание при ХБП. Переосмысление прежних воззрений и некоторые новые направления». Он напомнил об основных этапах программы лечебного питания в зависимости от стадии ХБП, сконцентрировавшись на 3–5 стадиях заболевания. По его мнению, основанному не только на результатах последних международных рекомендаций и многоцентровых исследований, но и собственному богатому клиническому опыту, основными направлениями в этот период являются: уменьшение квоты белка, фосфора, калия

и натрия при достаточном потреблении энергии, витаминов и микроэлементов, а также коррекция метаболического ацидоза. Он представил схемы механизмов развития интрагломерулярной гипертензии при избыточном потреблении белка с пищей, а также представил собственные данные об изменениях уровня СКФ у здоровых добровольцев при различных вариантах избыточного потребления белка с пищей. Лечебное питание, независимо от этиологии ХБП, должно быть направлено на поддержание оптимального состояния пищевого статуса, профилактику и коррекцию метаболических нарушений и осложнений терминальной почечной недостаточности, увеличение продолжительности преддиализного периода заболевания.

В настоящее время у пациентов с ХБП используют 4 типа диет: стандартную типа стола №7, малобелковую, низкобелковую и вегетарианскую (либо ее вариации). Они различаются по содержанию и качеству белка, количеству фосфатов и на определенном этапе должны быть обогащены кальцием, соевым изолятом, кетоаналогами незаменимых аминокислот, достаточным количеством железа и витамина В₁₂. К благоприятным эффектам соевого изолята он отнес увеличение концентрации незаменимых аминокислот в крови, увеличение синтеза альбумина, коррекцию метаболического ацидоза, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, улучшение липидного спектра.

Было отмечено, что на этапе 4–5 стадий ХБП отмеченных эффектов только соевого изолята уже недостаточно и необходима, по сути, заместительная терапия кетоаналогами аминокислот (препарат «Кетостерил» фирмы «Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ»), применение которых сопровождается снижением уровней уремических токсинов и гиперфосфатемии, увеличением концентрации незаменимых аминокислот в крови, увеличением синтеза альбумина, улучшением метаболизма глюкозы и коррекцией инсулинорезистентности и метаболического ацидоза.

Большое внимание было уделено влиянию растительной диеты на замедление прогрессирования ХБП, так как ее применение способствует снижению выработки аммиака и уремических токсинов, внутригломерулярного давления (синергизм с ингибиторами РААС и натрий-глюкозного транспортера), уменьшению образования нежелательных метаболитов микробиоты кишечника, снижению кислотной нагрузки, нагрузки фосфором, более высокому потреблению пищевых волокон, благоприятному влиянию на метаболизм калия, противовоспалительным и антиоксидантным эффектам.

К относительным недостаткам можно отнести риск развития белково-энергетической недостаточности, более высокий гликемический индекс, гиперкалиемию, более низкие вкусовые качества рациона. Все эти недостатки нивелируются при регулярном наблюдении пациента диетологом-нефрологом.

Проф. А.Ш. Румянцев в своем докладе остановился на вопросах ожирения у больных, получающих лечение гемодиализом. Распространенность этого синдрома в США составляет около 30%, в странах Евросоюза – около 50%. В России многоцентровых исследований на эту тему не проводилось. В большинстве случаев наличие избыточной массы тела у диализного пациента рассматривается как благо, как противоположность саркопении и кахексии. Это неверно, так как описано, например, саркопеническое ожирение. Публикации на данную тему достаточно противоречивы, и мнения авторов колеблются от теории «обратной эпидемиологии» до восприятия ожирения как традиционного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Для того, чтобы устранить разногласия по данному вопросу, предлагается говорить о фенотипах ожирения, в частности, об ожирении с нормальной массой тела (увеличение доли жировой массы тела при нормальном индексе массы тела),

метаболически здоровом и нездоровом ожирении. Вместе с тем, нет единого критериального подхода к их выделению. По данным анализа относительно небольшой группы пациентов из двух диализных центров Санкт-Петербурга, предложено, на основании ИМТ, отношения окружности талии к окружности бедер и доли жировой массы тела, по данным биоимпедансометрии или калиперометрии, выделять 3 фенотипа ожирения: с нормальным ИМТ, висцеральное с нормальным ИМТ и висцеральное с увеличенным ИМТ. Последний вариант ассоциирован с наличием неалкогольной жировой болезни печени, и именно он ассоциирован с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Основной причиной ожирения у больных на гемодиализе авторы считают избыточную калорийность питания. Имеется в виду то обстоятельство, что врачи рассчитывают калорийность, исходя из реальной массы тела, тогда как стандартизировать ее нужно на идеальную массу тела. Основной причиной такой методической ошибки является отсутствие диетолога в большинстве диализных отделений страны.

Старший научный сотрудник НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова О.Н. Береснева выступила с докладом «Потребление соли и белка: вклад в ремоделирование миокарда у млекопитающих разных видов». Стоит отметить, что экспериментальные работы в области нефрологии являются важным приоритетом в работе НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, сотрудники которого публикуют львиную долю результатов экспериментальных работ на эту тему в России.

Хорошо известно, что высокое потребление натрия может оказывать повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему. Однако у значительной части людей и лабораторных животных такой эффект может не проявляться очень долго (феномен сольрезистентности). И даже если потребление натрия велико, то побочные эффекты такого пищевого поведения в значительной мере независимы от артериального давления (АД). Это относится и к ремоделированию миокарда, возникающему при высоком поступлении поваренной соли с пищей. Возможно, определенную роль в процессе ремоделирования играет активация различных пролиферативных, профибротических и провоспалительных цитокинов, сигнальные пути которых в той или иной мере ассоциированы или контролируются изменениями экспрессии ряда нуклеарных факторов транскрипции. В настоящее время существует достаточно свидетельств того,

что продукты из соевых бобов противодействуют росту АД и развитию ГЛЖ, вызванной разными путями. Результаты настоящей работы можно считать подтверждением того, что соевые продукты противодействуют ремоделированию сердца, в том числе, развитию гипертрофии левого желудочка.

Работа, результаты которой сообщила докладчица, была выполнена на крысах стока Wistar и линии SHR, а также яванских макаках (Институт медицинской приматологии, г. Адлер), получавших стандартные рационы и рационы с высоким содержанием поваренной соли. Кроме того, исследовали влияние на сердечно-сосудистую систему у экспериментальных животных высокосолевого рациона в сочетании с соевым белковым изолятом.

У крыс линии Wistar и SHR, получавших рацион с 8 % содержанием поваренной соли, не был выявлен рост АД. Однако, по данным световой микроскопии, обнаружен полиморфизм ядер и гипертрофия кардиомиоцитов, периваскулярный фиброз, увеличение толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, вакуолизация гладкомышечных клеток. Данные электронной микроскопии позволили выявить фестончатость сарколеммы, набухание кардиомиоцитов с образованием вакуолей, содержащих электронно-плотные включения, признаки дезинтеграции и нарушения укладки миофибрилл. При высокосолевого рационе миофибриллы располагались рыхло и волнообразно, митохондрии приобретали менее правильную форму. У крыс, получавших 8 % соли в сочетании с МБД соевой диетой, данные ультраструктурные изменения были выражены в меньшей степени. Сохранились параллельная укладка миофибрилл и правильная форма митохондрий. При этом, у крыс Wistar, получавших 8 % соли в рационе, уровень экспрессии гена NFκB в миокарде в 3,4 раза был выше, чем в контрольной группе. Уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB в ткани миокарда у крыс SHR, получавших 2 мес рацион с 8 % содержанием NaCl, оказался в 33 раза выше, чем у животных на нормосолевом рационе.

Как и в опытах на крысах, у яванских макаков, получавших 12 мес рацион с высоким (8 г/кг массы тела в сутки) содержанием хлорида натрия, не было зарегистрировано повышения уровня АД. Однако в экспериментах на макаках зарегистрирован значимый рост (примерно в равной степени) экспрессии миРНК-21 в моче по сравнению с исходными величинами в группах животных с высоким потреблением соли. Последние исследования подтверждают, что миРНК-21 является

одной из наиболее важных микроРНК, участвующих в фиброзе почек. Полагают, что в будущем миРНК-21 может стать мишенью для антифибротической терапии, например, при лечении диабетической нефропатии. Экспрессия миРНК-133 или миРНК-203 в моче яванских макаков под влиянием изученных воздействий менялась существенно иначе, чем миРНК-21. Высокосолевой рацион вызывал рост активности этих миРНК. Однако диеты со значительным содержанием поваренной соли в сочетании с соевым изолятом ограничивали нарастание экспрессии как миРНК-133, так и миРНК-203. Об эффектах миРНК-133 и -203 в отношении почек практически ничего неизвестно. Допустимо предположить, что соевые протеины могут вмешиваться в данные процессы, изменяя экспрессию некоторых микроРНК.

Старший научный сотрудник Института физиологии им. И.П. Павлова Г.Т. Иванова сделала доклад на тему «Влияние высокосолевого рациона на эндотелий-зависимую дилатацию сосудов». Работа была выполнена на крысах линии Wistar, получавших диету с высоким (HS, 8 %) и нормальным (NS, 0.34 %) содержанием поваренной соли. Было отмечено, что при отсутствии значимых различий в величине АД увеличение потребления поваренной соли ассоциировалось со значительным увеличением диуреза, а также натрия в сыворотке крови и моче.

Длительная высокосолевая диета у крыс линии Wistar приводила к нарушению продукции эндотелием вазодилаторов в артериях различного типа: как в коллекторных сосудах (аорта), так и в артериях распределения (верхнебрыжечная артерия). В физиологических условиях основным эндотелиальным вазодилатором в аорте является оксид азота, эндотелий верхнебрыжечной артерии, кроме оксида азота, продуцирует и другие вазодилаторы. В пробе с ацетилхолином было доказано нарушение эндотелийзависимой вазодилатации исследуемых сосудов. Сделан вывод о том, что повреждающее действие высокосолевого рациона на эндотелий артерий разного типа заключается в нарушении функции эндотелиальной синтазы оксида азота.

В физиологических условиях роль простаноидов в дилатации сосудов была незначительной, тогда как высокосолевая диета приводила к усилению синтеза вазодилатирующих простаноидов в эндотелии.

Эндотелиальный гиперполяризующий фактор синтезируется эндотелиальными клетками, вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышеч-

ных клеток и снижает их чувствительность к разнообразным констрикторным влияниям. Механизм его действия связан с открытием калиевых каналов гладкомышечных клеток, что сопровождается ослаблением сосудов. Следует отметить, что в отличие от оксида азота, он выделяется эндотелием не постоянно, а только под действием некоторых стимулов (ацетилхолин, брадикинин, тромбин, гистамин, субстанция Р, АДФ, АТФ и др.). Учитывая относительно небольшую толщину мышечного слоя в артерии эластического типа – аорте – релаксация, обусловленная эндотелиальным гиперполяризующим фактором, играет незначительную роль, тогда как в верхнебрыжеечной артерии (мышечного типа) функционирует достаточно эффективно. Высокосолевая нагрузка приводит к существенному возрастанию роли этого механизма в регуляции тонуса в верхнебрыжеечной артерии.

Врач-диетолог отделения хронического гемодиализа клиники НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Е.В. Григорян сделала доклад на тему «Роль врача-диетолога в организации и контроле лечебного питания у больных, получающих заместительную почечную терапию. 20-летний опыт работы». Организация лечебного питания и работы врача-диетолога регламентирована приказами Минздрава РФ № 330 от 05.08.2003 г. и №395н от 21.06.2013 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» и приказом Минздравсоцразвития РФ от 15.11.2012 г. №920н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «диетология». Определен стандарт оснащения кабинета врача-диетолога.

В 1997 г. в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова была создана мультидисциплинарная команда специалистов для работы с пациентами. На тот момент официальной ставки диетолога на отделении не было, но администрация изыскала ресурсы для обеспечения работы диетолога с пациентами. В идеале желательно ведение пациента с гемодиализного этапа. Первичную беседу с пациентом и родственниками, ответственными за питание пациента, проводим во время госпитализации на нефрологическом отделении. Выполняем калиперометрию/биоимпедансометрию, рассчитываем энергетические потребности (по формуле Харриса–Бенедикта или Миффлина–Сен-Жеора) и потребности в основных нутриентах.

В дальнейшем проводим динамическое наблюдение, которое включает:

- оценку нутриционного статуса: 1 раз в 6 мес/

3 мес/1 мес в зависимости от тяжести состояния, возраста пациента, продолжительности заместительной почечной терапии, выраженности исходных нарушений;

- анализ пищевых дневников (3–5–7 дней) или опрос по рациону питания;
- биоимпедансометрию;
- анализ лабораторных показателей (фосфор, калий, натрий, холестерин, мочевая кислота и т.д.).

В беседе с пациентом обсуждаем режим питания и кратность приемов пищи; водно-солевой режим; потребление белка; обеспечение адекватной калорийности рациона; ограничение потребления калия; ограничение потребления фосфора; витаминотерапию; физическую активность; фармакотерапию с учетом приема пищевых добавок.

Коррекция нутриционного статуса включает достижение целевых показателей потребления основных питательных веществ с помощью диеты (естественное питание); назначение кетоаналогов незаменимых аминокислот и/или соевого белкового изолята и продуктов на его основе; использование препаратов для искусственного питания.

Присутствие диетолога-нефролога на отделении гемодиализа обеспечивает комплаенс пациента; информированность пациентов на додиализном этапе; доступность препаратов для нутритивной поддержки; коррекцию аппетита и дисгезий; терапию запоров; поддержание микробиома; адекватную коррекцию белково-энергетической недостаточности; увеличение продолжительности жизни пациентов.

Второй доклад проф. А.Ш. Румянцев сделал на тему «Дозированные физические нагрузки и лечебное питание – две стороны одной медали?». Он обратил внимание на то, что при стандартной длительности процедуры гемодиализа 4–6 ч 3 раза в неделю, что пациент находится вообще без физических нагрузок (на постельном режиме) дополнительно 400–900 ч или 17–38 сут/год. Неизвестно, в какой степени ограничения в физическом функционировании неизбежно являются результатом почечной недостаточности и/или лечения диализом, а в какой – снижением физической активности. Однако известно, что снижение повседневной физической активности снижает качество жизни пациента и что это независимый предиктор смертности.

Почти никогда или никогда пациенты на гемодиализе не дают себе физических нагрузок не менее, чем в 30% случаев. Малоподвижный образ жизни, с одной стороны, увеличивает риск смертности на 62% в год по сравнению с физи-

чески активными пациентами, но с другой – каждый месяц гемодиализной терапии ассоциируется со снижением уровня физической активности на 3,4 %.

Опыт применения физических тренировок у диализных пациентов дает хорошие результаты в отношении влияния не только на физические и функциональные, но и на психологические факторы ХБП. Однако физические нагрузки не зря называют дозированными. И их назначением должен заниматься специалист в области лечебной физкультуры, обладающий знанием специфических проблем, связанных как с терминальной почечной недостаточностью, так и с методикой проведения гемодиализа. Особое внимание следует обращать на такие факторы, как приступы стенокардии I–II функционального класса; период после перенесенного острого инфаркта миокарда менее 4 мес; не менее 2 острых инфарктов миокарда в анамнезе; наличие сердечной недостаточности III функционального класса, эпизоды снижения АД на фоне физической нагрузки; эпизод остановки сердца в анамнезе; доказанное поражение более одной ветви левой коронарной артерии; фракция выброса не выше 35 %.

Кроме того, следует обращать внимание на наличие признаков минерально-костных нарушений, которые со временем развиваются у всех диализных пациентов. При этом для снижения риска травм рекомендуется использование ортопедических стелек, обуви, корсетов. Так что традиционное мнение типа «10 000 шагов в день» к диализным пациентам неприменимо.

Предлагаются 6 шагов логики назначения дозированных физических нагрузок:

- 1) оценить пищевой статус (белково-энергетическая недостаточность/ожирение);
- 2) оценить результаты пищевого дневника;

3) проанализировать методы коррекции коморбидной патологии;

4) оценить адекватность ГД;

5) пересмотреть рекомендации по диете с учетом добавления физических нагрузок;

6) разработать программу дозированных физических нагрузок.

В любом случае после оценки рисков необходимо начинать с проведения теста с 6-минутной ходьбой. В соответствии с его результатами определять начальный тип физических нагрузок и их интенсивность. Общие рекомендации таковы:

- интенсивность физической нагрузки от 40 до 80 % от уровня максимального потребления кислорода для данного пациента в данной тренировке;

- корректировка программ специалистом в области лечебной физкультуры не реже 1 раза в месяц, так как пороговый уровень тренировки при регулярных занятиях меняется;

- продолжительность тренировок не менее 30 мин ежедневно, не включая занятия во время сеанса гемодиализа. При общем времени тренировок 210–240 мин в неделю.

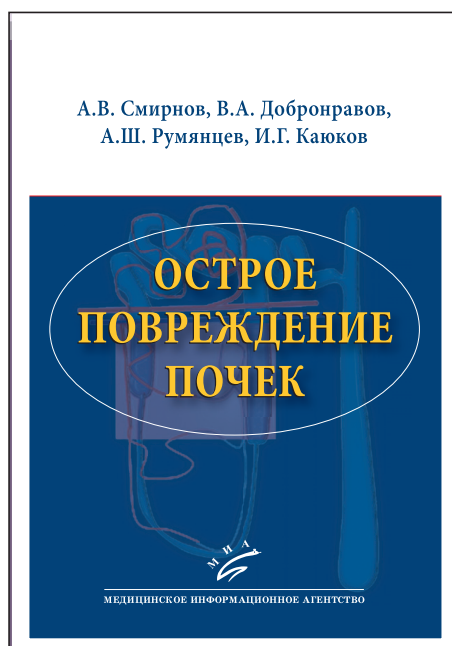
Общее мнение участников круглого стола сводится к следующим положениям:

1) требуется разработка учебных программ, рассчитанных на подготовку специалистов нефрологов-диетологов и нефрологов-реабилитологов;

2) требуется штатное обеспечение отделений заместительной почечной терапии специалистом нефрологом-диетологом и нефрологом-реабилитологом.

Статья поступила в редакцию 15.12.2021;
одобрена после рецензирования 15.01.2022;
принята к публикации 01.02.2022.
The article was submitted 15.12.2021;
approved after reviewing 15.01.2022;
accepted for publication 01.02.2022.

В журнале НЕФРОЛОГИЯ 2021; 25(3):9-19 в передовой статье Н.Д. Савенковой, О.П. Григорьевой ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СТРАТИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ СТАДИЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОЧЕЧНОГО ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПО КЛАССИФИКАЦИЯМ NKF-K/DOQI (2002) И KDIGO (2012) была допущена техническая ошибка. В статье приведены аргументы, обосновывающие выделение стадий ХБП C1–5 у детей **старше** 2 лет и подростков в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002). В англоязычной версии реферата (ABSTRACT, стр. 10) вместо «The arguments justifying the allocation of CKD stages C1-5 in children **under** 2 years of age in accordance with the classification of NKF-K/DOQI (2002) are presented» следует читать: «The arguments justifying the allocation of CKD stages C1-5 in children **over** 2 years of age in accordance with the classification of NKF-K/DOQI (2002) are presented».



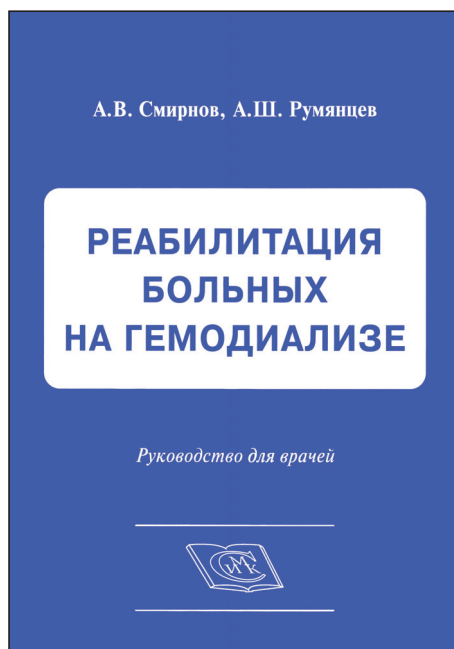
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
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

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, 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.

Список источников 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 список источников авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть опу-

бликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список источники тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Список источников должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от списка источников. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления списка источников 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. Названия 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 источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описании 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, выпла-

той 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