

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ
World Kidney Day

ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ
Kidney transplant problems

ПОСТКОНТРАСТНОЕ ОПП
Post-contrast AKI

КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР ПРИ ХБП
Gut barrier in CKD

ГИПОТИРЕОЗ ПРИ ХБП
Hypothyroidism in CKD

САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ
Sarcopenic obesity

ГЕМОДИАЛИЗ И COVID-19
Hemodialysis and COVID-19

ЮБИЛЕИ
Anniversaries

2

2022 ТОМ 26
VOL. 26

Посвящается  25  -летию

Журнала

НЕФРОЛОГИЯ



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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

Prof. A.N. Belskykh, MD, PhD, DMedSci, Corresponding Member of the RAS
(St.Petersburg, Russia)

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

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

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

Prof. A.O. Konradi, MD, PhD, DMedSci Corresponding Member of the RAS
(St. Petersburg, Russia)

Prof. A.V. Nabokov, MD, PhD (Hannover, 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. D.Yu. Sosnin, MD, PhD, DMedSci (Perm, Russia)

Prof. M.E. Statsenko – MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)

[Prof. A.V. Sukalo], MD, PhD, DMedSci (Minsk, Byelorussia)

Prof. A.A. Totolian, PhD, MD, DMedSci, member of the RAS (St.Petersburg, Russia)

Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan Bator, Mongolia)

Prof. S.V. Tsvirenko, MD, PhD, DMedSci, (Ekaterinburg, Russia)

Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia)

Prof. E.M. Shilov, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

M.S. Khrabrova, MD, PhD (St.Petersburg, Russia)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. O.Yu. Barysheva, MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia), Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan), Prof. V. Kliem, MD, PhD, DMedSci (Hanover-Muenden, Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia), Prof. S.V. Lapin, MD, PhD (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. Natochin, MD, PhD, DSc, member of the RAS (St.Petersburg, Russia), Prof. D.N. Pascalev, MD, PhD, DMedSci (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. D. Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia), Prof. V.L Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. O.D. Yagmourov, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial independent organization "Nephrology"

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

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

PUBLISHER

«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2022

Volume 26 • № 2 • 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, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор М.М. БАТЮШИН (Ростов-на-Дону, Россия),
доктор медицинских наук профессор А.В. БАТАЗИН (Москва, Россия),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ
(Санкт-Петербург, Россия)

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.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 (Гановер-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; А.В. Смирнов (Санкт-Петербург) – доктор медицинских наук профессор; Д.Ю. Соснин (Пермь, Россия) – 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; С.В. Цвиренко (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Е.М. Шилов (Москва, Россия) – 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; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Гановер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; СВ. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Д. Ягмуров (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 11.05.2022. Подписан в печать 21.06.2022.

Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Печ. л. 15,75. Тираж 500 экз.

Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»

Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15

E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

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://1spb.gmu.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

11

THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Здоровые почки для всех: расширить знания и повысить грамотность в вопросах здоровья
Робин Г. Лэнгхэм, Камьяр Калантар-Заде, Энн Боннер, Алессандро Балдуччи, Ли-Ли Хсиао, Лата А. Кумарасвами, Пол Лаффин, Вассилиос Лиакопулос, Гамал Саади, Экамол Тантисаттамо, Ифеома Уласи, Сиу-Фай Луй

14

LEADING ARTICLE

Kidney health for all: bridging the gap in kidney health education and literacy
Robyn G. Langham, Kamyar Kalantar-Zadeh, Ann Bonner, Alessandro Balducci, Li-Li Hsiao, Latha A. Kumaraswami, Paul Laffin, Vassilios Liakopoulos, Gamal Saadi, Ekamol Tantisattamo, Ifeoma Ulas, Siu-Fai Lui

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия для реципиентов почечного трансплантата пожилого возраста. Обзор литературы
Вероника Андреевна Федулкина, Андрей Владимирович Ватазин, Александр Вадимович Кильдюшевский, Алексей Батыргараевич Зулькарнаев, Дарья Владимировна Губина

25

Rational maintenance immunosuppression for elderly renal transplant recipients. The literature review
Veronika A. Fedulkina, Andrey V. Vatazin, Alexandr V. Kildyushevskiy, Alexey B. Zulkarnayev, Darya V. Gubina

Биомаркеры острого постконтрастного повреждения почек у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства
Юлия Владимировна Лаврищева, Александра Олеговна Конради, Александр Александрович Яковенко, Александр Шаликович Румянцев

34

Biomarkers of acute post-contrast kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions
Yulia V. Lavrishcheva, Alexandra O. Konradi, Alexandr A. Jakovenko, Alexandr Sh. Rumyantsev

Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть II
Михаил Олегович Пятченков, Александр Шаликович Румянцев, Евгений Вячеславович Щербаков, Александр Георгиевич Марков

46

Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part II
Mikhail O. Pyatchenkov, Alexandr Sh. Rumyantsev, Evgeniy V. Sherbakov, Alexander G. Markov

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Показатели липидного метаболизма у больных с хронической болезнью почек и дисфункцией щитовидной железы
Инна Михайловна Абрамова, Гулбахар Гурбанбаевна Алламова, Ольга Дмитриевна Дыгун, Каринэ Валентиновна Азизова, Анна Ральфовна Волкова, Елена Владимировна Волкова

65

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

Parameters of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease and thyroid dysfunction
Inna M. Abramova, Gulbahar G. Allamova, Olga D. Dygun, Karine V. Azizova, Anna R. Volkova, Elena V. Volkova

Комплексная оценка функционального состояния почек и гемодинамики в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных с хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией <i>Сергей Анатольевич Осколков, Сергей Анатольевич Пакетов, Владимир Александрович Жмуров, Денис Владимирович Жмуров, Полина Витальевна Иванова, Максим Валерьевич Евсеев</i>	72	Comprehensive assessment of the functional state of the kidneys and hemodynamics in the prognosis of cardiovascular risk in patients with chronic pyelonephritis and arterial hypertension <i>Sergey A. Oskolkov, Sergey A. Paketov, Vladimir A. Zhmurov, Denis V. Zhmurov, Polina V. Ivanova, Maxim V. Evseev</i>
Саркопеническое ожирение у больных, получающих лечение программным гемодиализом <i>Александр Шаликович Румянцев, Павел Юрьевич Филинук, Александр Александрович Яковенко, Мохамад Халедович Хасун, Наталья Юрьевна Коростелева, Ирина Юрьевна Панина, Наталья Николаевна Кулаева</i>	77	Sarcopenic obesity in patients receiving treatment with programmed hemodialysis <i>Alexander Sh. Rumyantsev, Pavel Yu. Filinyuk, Alexandr A. Jakovenko, Khasun H. Mohamad, Natalya Yu. Korosteleva, Irina Yu. Panina, Natalia N. Kulaeva</i>
Гемодиализ и COVID-19 (анализ первого года пандемии в г. Махачкале) <i>Патиматзагра Гаджиевна Гаджиева, Зарема Алимурзаевна Агалавова, Мадина Джамалхановна Гаджиявдибинова, Лейла Билаловна Гасанова</i>	85	Hemodialysis and COVID-19 (analysis of the first year of the pandemic in Makhachkala) <i>Patimatzagra G. Gadzhieva, Zarema A. Agalavova, Madina J. Gadzhievdybirova, Leila B. Gasanova</i>
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
К судебно-медицинскому обеспечению трансплантации почек в Санкт-Петербурге <i>Оразмурад Джумаевич Ягмуров, Владимир Дмитриевич Исаков, Виктор Владимирович Василенко</i>	93	To the forensic medical support of kidney transplantation in St. Petersburg <i>Orazmurad D. Yagmurov, Vladimir D. Isakov, Viktor V. Vasilenko</i>
Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 6 <i>Алексей Иосифович Неворотин, Ирина Владимировна Авсиевич, Илья Михайлович Суханов</i>	99	Publication of a scientific article in for an English-language journal. Part 6 <i>Alexej I. Nevorotin, Irina V. Awsiewitsch, Iliia M. Sukhanov</i>
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
Профессор Андрей Владимирович Ватазин (к 65-летию со дня рождения)	114	Professor Andrey Vladimirovich Vatazin (to the 65-th birthday)
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	121	GUIDELINES FOR AUTHORS

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

Глубокоуважаемые читатели и коллеги!

Журналу «Нефрология» исполнилось 25 лет. Необходимость создания журнала нефрологической направленности в конце прошлого века стала более чем очевидной. В связи с этим в 1996 г. группа энтузиастов, сотрудников кафедры пропедевтики Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова, возглавляемая профессором С.И. Рябовым (Санкт-Петербург, Россия) (рис. 1), приступила к воплощению идеи в жизнь. Основную организационную работу по подготовке необходимой документации и поискам источников финансирования проводили профессор Алексей Владимирович Смирнов (Санкт-Петербург, Россия) и профессор Иван Глебович Каюков (Санкт-Петербург, Россия). Соответственно первым редактором журнала (1997–2001 гг.) стал профессор Сергей Иванович Рябов (рис. 1), а профессор Алексей Владимирович Смирнов и профессор Иван Глебович Каюков – его заместителями. В состав редакционного совета и редакционной коллегии вошли известные отечественные и зарубежные ученые: профессор Яков Юрьевич Багров (Санкт-Петербург, Россия), профессор Абдигаффор Гадаевич Гадаев (г.Ташкент, Узбекистан), профессор Валентин Михайлович Ермоленко (Москва, Россия), профессор Ашот Мовсесович Есаян (Санкт-Петербург, Россия), ст. н. с. Александра Ивановна Крылова (Санкт-Петербург, Россия), профессор Борис Георгиевич Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), профессор Алистер Маклеод (г.Абердин, Великобритания), академик РАН Николай Алексеевич Мухин (Москва, Россия), академик РАН Юрий Викторович Наточин (Санкт-Петербург, Россия), профессор Альберт Вазгенович Папаян (Санкт-Петербург, Россия), профессор Владимир Яковлевич Плоткин (г.Луганск, Украина), Василий Иванович Полушин (г.Псков, Россия), профессор Ирина Анисимовна Ракитянская (Санкт-Петербург, Россия), профессор Болеслав Рутковский (г.Гданьск, Польша), профессор Клара Михайловна Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), профессор Наталья Аркадьевна Томилина (Москва, Россия).

Первый выпуск журнала был посвящен 100-ле-

тию Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова (рис. 2). В течение первого года издания журнал был бесплатным для заинтересованных специалистов и учреждений. Первыми учредителями журнала были Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Северо-Западная ассоциация нефрологов и врачей диализа, АОЗТ «Меделен».

Начало XXI века ознаменовалось сменой двух основных парадигм в нефрологии. На смену концепции хронической почечной недостаточности пришла концепция хронической болезни почек, а на смену концепции острой почечной недостаточности – концепция острого повреждения/острой болезни почек. В связи с этим логично было реорганизовать работу журнала и превратить его из монотематического в политематический. За решение этой нелегкой задачи взялся и с успехом ее решил второй главный редактор журнала (2001–2021 гг.) – профессор Алексей Владимирович Смирнов (рис. 3). Была продолжена индексация журнала в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в связи с чем публикации учитывались при защите диссертаций на звание кандидата и доктора медицинских наук. Был расширен перечень самих специальностей, и в настоящее время – это 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.19. Эндокринология, 3.1.20. Кардиология, 3.1.21. Педиатрия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы, 3.1.29. Пульмонология, 3.1.32. Нефрология.

У журнала появился свой сайт, и к печатной версии с ISSN 1561-6274 (Print) добавилась электронная с ISSN 2541-9439 (Online). Журнал был признан не только в России, но вошел в ведущие международные базы данных, в том числе в 2021 г. – в Scopus. Расширилось поле деятельности журнала: вместо 4 номеров ежегодно стали выходить 6 номеров. Профессор Алексей Владимирович Смирнов был инициатором появления специального раздела «Журнал в журнале», в рамках которого публиковались статьи, посвященные



Рисунок 1. Первый главный редактор журнала «Нефрология» (1997–2001 гг.) профессор Сергей Иванович Рябов

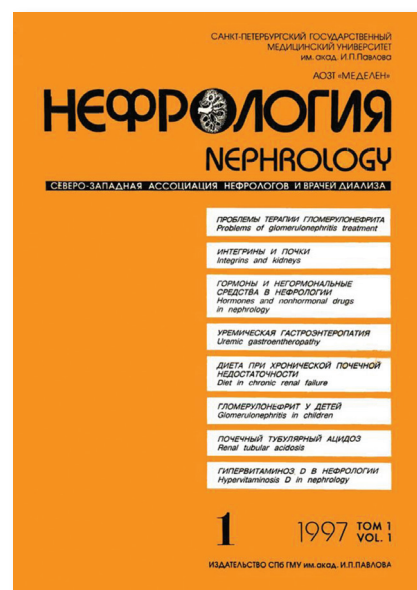


Рисунок 2. С чего все началось: первый номер журнала «Нефрология»

актуальным проблемам урологии (куратор раздела – профессор Сальман Хасунович Аль-Шукри, Санкт-Петербург, Россия) и педиатрии (куратор раздела – профессор Надежда Дмитриевна Савенкова Санкт-Петербург, Россия). В дальнейшем регулярно выходили тематические выпуски. Один из них был посвящен проблемам детской нефрологии (выпускающий редактор – профессор Надежда Дмитриевна Савенкова, Санкт-Петербург, Россия), второй – предоставлял приоритетную возможность публикаций нефрологам Юга России (выпускающий редактор – профессор Михаил Михайлович Батюшин, г. Ростов-на-Дону, Россия). С 2017 г. специализированный номер журнала посвящен Всемирному Дню Почки (выпускающий редактор – профессор Ирина Николаевна Бобкова, Москва, Россия).

Огромную организационную работу по научной редакции статей многие годы проводил профессор Иван Глебович Каюков (Санкт-Петербург, Россия) (рис. 4). Благодаря его усилиям были окончательно сформированы правила для авторов, обновлены разделы журнала, строго соблюдались этические принципы публикаций.

Особую роль в реализации всей многогранной деятельности журнала бесценно играет профессор Анатолий Григорьевич Кучер (Санкт-Петербург, Россия) (рис. 5). Он является директором просветительской автономной некоммерческой организации «Нефрология» и по справедливости считается нашим «начальником тыла», обеспечивая все необходимое для регулярного выхода в свет очередного номера журнала.

Многое изменилось в жизни каждого человека за последние 5 лет. И я не могу обойти молчанием ряд проблем, которые коснулись непосредственно журнала, а косвенно – читателей и авторов статей. Журнал, как Вы знаете, в течение последних двух лет распространяется бесплатно для членов Национальной ассоциации нефрологов. Все, кто оплачивает членские взносы, полагаю, прекрасно понимают, что они не могут полностью окупить расходы на выпуск журнала и работу ассоциации. Несмотря на возникшие в связи с этим финансовые трудности, мы продолжаем выполнять свои договоренности, и журнал по-прежнему остается бесплатным для членов ассоциации, однако, мы вынуждены вновь перейти на выпуск 4 журналов в год. Пятый номер журнала за 2021 год был практически полностью посвящен обновленным рекомендациям по хронической болезни почек. Поэтому на начало 2022 г. в портфеле журнала накопилось немало статей, которые ждут своей публикации. Хочу успокоить авторов: в течение 2022 года мы постараемся восстановить обычные сроки публикации. Вместе с тем, будем признательны всем, кто сможет поддержать журнал финансово или способствовать привлечению рекламодателей.

Мы не теряем оптимизма. Журнал устойчив к бурям и ураганам. В настоящее время ведется работа по индексации в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации еще одной специальности – 14.03.10. Клиническая и лабораторная диагностика. В связи с этим войти в состав



Рисунок 3. Второй главный редактор журнала «Нефрология» (2001–2021 гг.) профессор Алексей Владимирович Смирнов



Рисунок 4. Профессор Иван Глебович Каюков

редколлегии приглашены Дмитрий Юрьевич Соснин – доктор медицинских наук профессор, кафедра факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера (г.Пермь, Россия) и Сергей Васильевич Цвиренко – доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и бактериологии Уральского государственного медицинского университета (г.Екатеринбург, Россия).

В завершение хочется сказать слова благодарности в адрес людей, работа которых не очень видна авторам и читателям журнала, но без них читать было бы нечего. Я говорю о коллективе издательства «ЛЕВША». Санкт-Петербург» (директор – Георгий Анатольевич Трабский) (рис. 6), сотрудники которого имеют непосредственное отношение к техническому обеспечению выпуска как электронной, так и печатной версии журнала. В течение более 20 лет они помогают донести мысли наших авторов до читателей и делают это весьма артистично. Всякий раз, когда беру в руки новый номер журнала «Нефрология», испытываю эстетическое удовольствие.

Номер журнала открывает статья, посвященная Всемирному дню почки. Это классический пример не только международного сотрудничества, но и сотрудничества журналов «Нефрология» и «Нефрология и диализ». Статья написана коллективом экспертов с мировым именем, а перевод с английского осуществлен Н.М. Булановой под редакцией Е.В. Захаровой. Таким образом, эта статья, по крайней мере, виртуально объединяет нефрологов Европы и России, что, на мой взгляд, особенно важно в настоящее время.

Главный редактор журнала «Нефрология»
А.Ш. Румянцев



Рисунок 5. Профессор Анатолий Григорьевич Кучер



Рисунок 6. Директор издательства «Левша». Санкт-Петербург» Георгий Анатольевич Трабский

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

LEADING ARTICLE

© Робин Г. Лэнгхэм, Камьяр Калантар-Заде, Энн Боннер и соавт., 2022
УДК 612.46-001

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-14-24

ЗДОРОВЫЕ ПОЧКИ ДЛЯ ВСЕХ: РАСШИРИТЬ ЗНАНИЯ И ПОВЫСИТЬ ГРАМОТНОСТЬ В ВОПРОСАХ ЗДОРОВЬЯ

Робин Г. Лэнгхэм¹✉, Камьяр Калантар-Заде², Энн Боннер³,
Алессандро Балдуччи⁴, Ли-Ли Хсиао⁵, Лата А. Кумарасвами⁶, Пол Лаффин⁷,
Вассилиос Лиаконулос⁸, Гамал Саади⁹, Экамол Тантисаттамо², Ифеома Уласи¹⁰
и Сиу-Фай Луй¹¹ для Объединенного Координационного Комитета Всемирного
Дня Почек¹²

¹Больница Св. Винсента, медицинский факультет, Университет г. Мельбурна, г. Мельбурн, Виктория, Австралия;

²Отдел нефрологии, гипертензии и трансплантации почки, медицинский факультет, Калифорнийский университет в Ирвайне, г. Орэндж, Калифорния, США;

³Школа медсестер и акушеров, Университет Гриффита, Саутпорт, Квинсленд, Австралия;

⁴Итальянский почечный фонд, г. Рим, Италия;

⁵Больница Брайхем-энд-Вименз, отделение нефрологии, медицинский факультет, г. Бостон, Массачусетс, США;

⁶Фонд исследования почек Тамилнада (TANKER), Международная Федерация почечных фондов – Всемирный Почечный Альянс (IFKF-WKA), г. Ченнаи, Индия;

⁷Международное общество нефрологов, г. Брюссель, Бельгия;

⁸Отдел нефрологии и гипертензии, Первое терапевтическое отделение, Больница АНЕРА, Университет Аристотеля в Салониках, г. Салоники, Греция;

⁹Отдел нефрологии, отделение внутренних болезней, медицинский факультет, Университет Каира, г. Гиза, Египет;

¹⁰Отдел нефрологии, медицинский факультет, Медицинский колледж, Университет Нигерии, Итуку-Озала, Энугу, Нигерия;

¹¹Международная Федерация Почечных Фондов – Всемирный Почечный Альянс, Школа Общественного здоровья и первичной помощи Jockey Club, Китайский Университет Гонконга, г. Гонконг, Китай;

¹²Члены Объединенного Организационного Комитета Всемирного Дня Почек указаны в Приложении

¹rlangham@unimelb.edu.au

РЕФЕРАТ

Заболевания почек сами по себе, неравенство в доступности нефрологической помощи в мире и неблагоприятные исходы почечной недостаточности ложатся тяжелым бременем на пациентов, их семьи, на лиц, осуществляющих уход, и на общество в целом. Под грамотностью в вопросах здоровья понимают способность отдельных лиц или организаций находить, интерпретировать и использовать информацию и различные сервисы для принятия обоснованных решений и совершения обоснованных действий, касающихся поддержания и сохранения своего здоровья и здоровья окружающих. Вместо того, чтобы рассматривать отсутствие грамотности в вопросах здоровья как недостаток самого пациента, следует понять, что задача повышения грамотности в первую очередь возлагает на медицинских работников обязанность разрабатывать принципы партнерства, общаться с пациентами, страдающими заболеваниями почек, и эффективно обучать их. Для лиц, определяющих политику организации нефрологической помощи, потребность в повышении грамотности в вопросах здоровья создает необходимость в формировании новой культуры здравоохранения, центральное место в которой занимает человек. Растущий потенциал и доступность технологий обеспечивают новые возможности для обучения и повышения осведомленности о заболеваниях почек всех заинтересованных сторон. Развитие телекоммуникаций, в том числе социальных сетей, может быть использовано для обучения как самих пациентов, так и медицинских работников. Всемирный День Почек объявляет 2022 год годом «Здоровых почек для всех» с целью продвижения стратегий развития образования и осведомленности о здоровье почек. В решении вопроса медицинской грамотности организации, занимающиеся вопросами нефрологии, должны стремиться к принятию ответственности за обучение пациентов медицинскими работниками и организаторами здравоохранения. Нефрологическое сообщество стремится к профилактике заболеваний почек и улучшению качества жизни пациентов путем активного участия и поддержки ориентированных на здоровье управленческих и организационных решений, в том числе в области общественного здоровья, и повышения всеобщей грамотности в вопросах здоровья.

Ключевые слова: пробелы в знаниях; расширение прав и возможностей; грамотность в вопросах здоровья; информационные технологии; здоровье почек; партнерство; профилактика; социальные сети

Репринты: Ekamol Tantisattamo, Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Department of Medicine, University of California Irvine School of Medicine, 101 The City Drive South, Orange, California 92868, USA. E-mail: auetantisa@hs.uci.edu

Эта статья была опубликована в Kidney International и в дальнейшем представлена в виде репринтов в нескольких журналах. Эти тексты освещают одни и те же концепции и формулировки, однако, имеют незначительные различия в стилистике, грам-

матике, подробностях и размере рукописи в зависимости от особенностей каждого журнала. При цитировании этой статьи может быть использована любая из этих версий. Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции, написание и редактирование рукописи.

Перевод с английского Н.М. Буланова под редакцией *Е.В. Захаровой*

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен организационным комитетом Всемирного Дня Почки

Для цитирования: Робин Г. Лэнгхэм, Камьяр Калантар-Заде, Энн Боннер, Алессандро Балдуччи, Ли-Ли Хсiao, Лата А. Кумарасвами, Пол Лаффин, Вассилиос Лиакопулос, Гамал Саади, Экамол Тантисаттамо, Ифеома Уласи, Сиу-Фай Луй. Здоровые почки для всех: расширить знания и повысить грамотность в вопросах здоровья. *Нефрология* 2022;26(2):14-24. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-14-24

KIDNEY HEALTH FOR ALL: BRIDGING THE GAP IN KIDNEY HEALTH EDUCATION AND LITERACY

Robyn G. Langham¹✉, Kamyar Kalantar-Zadeh², Ann Bonner³, Alessandro Balducci⁴, Li-Li Hsiao⁵, Latha A. Kumaraswami⁶, Paul Laffin⁷, Vassilios Liakopoulos⁸, Gamal Saadi⁹, Ekamol Tantisattamo², Ifeoma Ulasi¹⁰ and Siu-Fai Lui¹¹ for the World Kidney Day Joint Steering Committee¹²

¹St. Vincent's Hospital, Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia;

²Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Department of Medicine, University of California Irvine, Orange, California, USA;

³School of Nursing and Midwifery, Griffith University, Southport, Queensland, Australia;

⁴Italian Kidney Foundation, Rome, Italy;

⁵Brigham and Women's Hospital, Renal Division, Department of Medicine, Boston, Massachusetts, USA;

⁶Tamilnad Kidney Research (TANKER) Foundation, The International Federation of Kidney Foundations-World Kidney Alliance (IFKF-WKA), Chennai, India;

⁷International Society of Nephrology, Brussels, Belgium;

⁸Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece;

⁹Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt;

¹⁰Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria;

¹¹International Federation of Kidney Foundations – World Kidney Alliance, The Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

¹²The World Kidney Day Joint Steering Committee is listed in the Appendix

¹rlangham@unimelb.edu.au

ABSTRACT

The high burden of kidney disease, global disparities in kidney care, and poor outcomes of kidney failure bring a concomitant growing burden to persons affected, their families, and carers, and the community at large. Health literacy is the degree to which persons and organizations have or equitably enable individuals to have the ability to find, understand, and use information and services to make informed health-related decisions and actions for themselves and others. Rather than viewing health literacy as a patient deficit, improving health literacy largely rests with health care providers communicating and educating effectively in codesigned partnership with those with kidney disease. For kidney policy makers, health literacy provides the imperative to shift organizations to a culture that places the person at the center of health care. The growing capability of and access to technology provides new opportunities to enhance education and awareness of kidney disease for all stakeholders. Advances in telecommunication, including social media platforms, can be leveraged to enhance persons' and providers' education; The World Kidney Day declares 2022 as the year of "Kidney Health for All" to promote global teamwork in advancing strategies in bridging the gap in kidney health education and literacy. Kidney organizations should work toward shifting the patient-deficit health literacy narrative to that of being the responsibility of health care providers and health policy makers. By engaging in and supporting kidney health-centered policy making, community health planning, and health literacy approaches for all, the kidney communities strive to prevent kidney diseases and enable living well with kidney disease.

Keywords: educational gap; empowerment; health literacy; health policy; information technology; kidney health; partnership; prevention; social media

Reprints: Ekamol Tantisattamo, Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Department of Medicine, University of California Irvine School of Medicine, 101 The City Drive South, Orange, California 92868, USA. E-mail: auetantisa@hs.uci.edu

Translated into Russian by N.M. Bulanov, edited by E.V. Zakharova

Translation into Russian initiated by Russian Dialysis Society, and approved by WKD Steering Committee

For citation: Robyn G. Langham, Kamyar Kalantar-Zadeh, Ann Bonner, Alessandro Balducci, Li-Li Hsiao, Latha A. Kumaraswami, Paul Laffin, Vassilios Liakopoulos, Gamal Saadi, Ekamol Tantisattamo, Ifeoma Ulasi, Siu-Fai Lui. Kidney health for all: bridging the gap in kidney health education and literacy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):14-24 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-14-24

Наша миссия – обеспечение здоровья почек для всех, так же как и тяжелое бремя заболеваний почек и неравный доступ к нефрологической помощи в мире требуют от нас дальнейших активных действий. Именно поэтому темой Всемирного Дня Почки в 2022 году стала насущная проблема заполнения хорошо известных пробелов во всеобщем понимании заболеваний почек и медицинской грамотности. Под грамотностью в вопросах здоровья понимают способность отдельных лиц или организаций находить, интерпретировать и использовать информацию и различные сервисы для принятия обоснованных решений и совершения обоснованных действий, касающихся поддержания и сохранения своего здоровья и здоровья окружающих [1]. В настоящее время признано не только влияние осведомленности пациентов с заболеваниями почек на исходы как для отдельных лиц, так и для общества в целом, но и острая необходимость обеспечивать информированность и компетентность лиц, принимающих решения, о возможностях и поддающихся оценке исходах, которые могут быть достигнуты при использовании специальных стратегий профилактики заболеваний почек.

Совокупность людей, страдающих заболеваниями почек

Большинство людей ничего не знают не только о функции почек, но и даже о том, где почки расположены. Люди, живущие с заболеваниями почек и сталкивающиеся с последствиями их влияния на здоровье в целом, нуждаются в эффективном информационном взаимодействии с медицинскими работниками и в поддержке, чтобы понимать необходимость определенных действий и принимать решения. Грамотность в вопросах здоровья не является исключительно функциональной, поскольку для получения доступа к информации о лечении и для ее интерпретации необходимы когнитивные и социальные навыки [2]. Осведомленность человека о вопросах здоровья зависит от контекста [3], поскольку по мере изменения потребностей, связанных со здоровьем, изменяются уровень понимания проблемы и возможности ее решения. Таким образом, поддержание медицинской грамотности является результатом взаимодействия пациентов, медицинских работников и организаторов здравоохранения [4]. Поэтому поддержание осведомленности людей о проблемах здоровья в настоящее время становится общепризнанным показателем качества местных и национальных систем здравоохранения, а также профессионализма медицинских работников [5].

Хроническая болезнь почек (ХБП) создает особые сложности для пациентов, поскольку по мере ее прогрессирования возникают и другие проблемы, связанные со здоровьем и все возрастающей многокомпонентностью лечения [6]. За последнее десятилетие в системе организации здравоохранения по всему миру возникла потребность в трансформации существующих подходов, связанных с реализацией пациент-центрической модели, организацией общественного здоровья и повышения медицинской грамотности населения (табл. 1).

Оценка грамотности в вопросах здоровья требует применения инструментов, не просто определяющих функциональную медицинскую грамотность (таких как Быстрая оценка грамотности взрослого населения по медицинским вопросам или Краткий тест функциональной медицинской грамотности взрослых), но и тех, что позволяют адекватно оценить многогранные пациент-ориентированные исходы, таких как Опросник Всемирной организации здравоохранения по оценке медицинской грамотности (переведен на 30 языков) [8]. Поэтому неудивительно, что исследования продемонстрировали ассоциацию между низким уровнем грамотности в вопросах здоровья у пациентов с ХБП и недостаточной осведомленностью о ХБП, недостаточной заботой о собственном здоровье, низким качеством жизни и тяжестью сопутствующих заболеваний [7]. К сожалению, в большинстве исследований ХБП авторы оценивали только функциональную медицинскую грамотность, в связи с чем данные о том, что низкая осведомленность в вопросах здоровья связана с неблагоприятными исходами, в первую очередь с более большей потребностью в медицинской помощи, высокой смертностью [9], а также ограниченным доступом к трансплантации [10], имеют низкую доказательную силу.

В настоящее время грамотность в вопросах здоровья принято считать ключевым связующим звеном между низким социальным и экономическим статусом и другими социальными детерминантами здоровья [4]. В действительности этот показатель нельзя напрямую оценить по величине валового внутреннего продукта страны, поскольку низкая грамотность в вопросах здоровья влияет на масштаб проблемы ХБП в обществе по всему миру, независимо от уровня доходов страны. Даже у людей с потенциально высоким уровнем грамотности в вопросах здоровья недостаточная осведомленность о факторах риска развития заболеваний почек свидетельствует о трудностях в понимании именно этих болезней. В связи с этим

Таблица 1 / Table 1

Общие характеристики и направления дальнейшего развития различных способов укрепления здоровья почек, включая политику, ориентированную на сохранение здоровья почек, планирование общественного здоровья по вопросам нефрологии и повышение грамотности в вопросах здоровья почек

Summary characteristic of kidney health promotion, involving kidney health-centered policy, community kidney health planning, and kidney health literacy, and proposed future direction

Укрепление здоровья почек	Определение	Заинтересованные стороны	Текущее положение	Ограничения/проблемы	Предлагаемые решения/будущие исследования
Политика, ориентированная на поддержание здоровья почек	- Вопросы здоровья почек инкорпорируются в процесс принятия решений - Приоритет первичной профилактики ХБП	- Правительство - Лица, определяющие политику - Страховые агенты	Система здравоохранения ориентирована на лечение ХБП и хронической почечной недостаточности, но не на первичную профилактику заболеваний	Сложная экономическая ситуация усложняет модификацию факторов риска (например, продовольственная политика)	- Продвижение и внедрение программ здравоохранения, направленных на первичную профилактику ХБП - Обеспечение непрерывного лечения ХБП и диализа - Повышение осведомленности о трансплантации - Повышение информированности и формирование партнерских программ по нефрологии и трансплантации в странах с низким и средним уровнями доходов - Финансовая поддержка исследований со стороны правительства - Повышение рентабельности ведения пациентов с ХБП - Почечная недостаточность, включая диализ и трансплантацию - Развитие программ наблюдения за пациентами с заболеваниями почек или ассоциированными факторами риска
Планирование общественного здоровья	Разработка стратегий профилактики с упором на поддержание здоровья членов сообщества и первичного звена здравоохранения	- Лидеры сообществ - Пациенты с заболеваниями почек	Доверие к лидерам местных сообществ в странах с низким и средним уровнем доходов	Обучение и понимание вопросов здоровья почек членами сообщества и его лидерами	- Улучшение действующей ролевой модели в сообществе - Усиление сетевой поддержки
Грамотность в вопросах здоровья почек	Получение знаний, навыков и информации для сохранения здоровья	- Люди с ХБП - Лица, осуществляющие уход - Медицинские работники	- Недостаточная осведомленность о ХБП и факторах риска - Существенная нагрузка на специалистов по уходу и их профессиональное выгорание - Недостаточная квалификация медицинских работников - Нехватка медицинских работников, особенно в сельской местности	- Неадекватная политика в области здравоохранения - Низкие коммуникативные навыки медицинских работников	- Смена парадигмы в отношении грамотности в вопросах здоровья - Улучшение коммуникации между медицинскими работниками, пациентами и лицами, обеспечивающими уход - Метод обратного обучения пациентов - Адаптация технологий для поддержания грамотности населения с учетом социальных и культурных особенностей - Привлечение членов семьи к уходу за пациентом - Введение дополнительной стимуляции медицинских работников, практикующих в сельской местности

ХБП – хроническая болезнь почек.

в Соединенных Штатах Америки существует рекомендация по внедрению универсальных мер по борьбе с медицинской безграмотностью [11].

Так какой же должна быть идеальная программа повышения грамотности в вопросах здоровья для людей, живущих с ХБП? В нескольких странах с высоким уровнем доходов существуют национальные программы просвещения по вопросам здоровья, в которых внимание акцентируется на управленческих решениях, культуре организации и деятельности медицинских работников. К примеру в Австралии стандарты обязательной аккредитации по вопросам медицинской грамотности налагают на медицинские организации ответственность за оценку работниками степени медицинской грамотности пациентов [12]. Несмотря на то, что во многих странах с высоким уровнем дохода организации здравоохранения, неправительственные организации и правовые системы предоставляют спектр ориентированных на потребителя онлайн-программ, содержащих подробную информацию и возможности для самообучения, большинство из них ориентировано на индивидуальное или семейное использование и не позволяет в должной степени преодолеть проблему низкой грамотности в вопросах здоровья. Однако существуют свидетельства в пользу того, что действия, направленные на улучшение информационного взаимодействия со стороны медицинских работников, с большей вероятностью обеспечивают понимание пациентами проблем, связанных со здоровьем, и приверженность к комплексным схемам лечения [13].

Необходимо стремиться к предоставлению доступа к верной информации, которая отвечает потребностям пациента и сообщества. Одной из острых проблем, с которой сталкиваются отдаленные регионы и страны с низким и средним уровнями доходов, является необходимость предоставления информации с учетом местного культурного контекста. Хотя принципы повышения грамотности в вопросах здоровья являются универсальными, различия в подходах к их реализации, степени ориентированности на пациента и совместного принятия решений могут иметь ключевое значение в формировании конечных исходов в отдаленных регионах мира. Это имеет особое значение в маленьких сообществах с ограниченным доступом к средствам электронной коммуникации и медицинским услугам. В подобных условиях все члены сообщества обычно обладают сходным уровнем грамотности в вопросах здоровья, а то, что оказывает влияние на жизнь

одного человека, влияет и на сообщество в целом. Система принятия решений в таких коллективах иная и обычно зависит от решения старших членов сообщества, а оптимальным подходом к обучению является повышение грамотности всего сообщества в целом.

Систематический обзор различных вмешательств и стратегий показал, что обсуждаемая проблема находится на раннем этапе изучения [14], при этом в настоящее время отсутствуют исследования, в которых была бы раскрыта связь между низким уровнем грамотности в вопросах здоровья и неблагоприятными исходами ХБП. Наибольшая доказательная база существует в отношении целевых программ, направленных прежде всего на улучшение коммуникативных навыков медицинских работников. Одним из первых примеров стало так называемое «обратное обучение», простая, циклическая и недорогая образовательная методика, которая продемонстрировала потенциал в отношении улучшения уровня коммуникации, знаний и способности следить за своим здоровьем в популяциях людей с ХБП в странах с низким и высоким уровнем дохода [15]. Более того, с учетом пожеланий пациентов были озвучены приоритетные направления исследований, которые пересекаются с принципами, определяющими успешность образовательного процесса: создание новых образовательных ресурсов, разработанных в партнерстве с потребителями и ориентированных на нужды наиболее уязвимых групп. Программы, направленные на решение проблем сохранения культурной идентичности («культурная безопасность») и обеспечения пациент-ориентированного холистического подхода, наравне с повышением коммуникативных навыков медицинских работников, безусловно, имеют ключевое значение для людей с ХБП [16].

Профессиональное сообщество медицинских работников, занимающихся заболеваниями почек

Медицинские сестры, ассистенты врачей, фельдшеры, диетологи, фармацевты, социальные работники, техники, физиотерапевты и другие медицинские работники часто проводят больше времени с пациентами, чем сами врачи. Нередко первыми, а зачастую и почти единственными с кем общается пациент при обращении за медицинской помощью в поликлиниках, отделениях неотложной помощи и в стационаре, являются представители среднего и младшего медицинского персонала, в то время как врачебные осмотры и консультации обычно непродолжительны и

сфокусированы на конкретных вопросах. Поэтому именно у среднего и младшего медицинского персонала есть возможность обсудить различные аспекты, связанные с заболеванием почек, с пациентами и лицами, осуществляющими за ними уход, а также поддержать их [17, 18]. Например, за время ожидания врачебной консультации ассистент врача может идентифицировать лиц, находящихся в группе риска развития ХБП, и рассказать самим пациентам и членам их семей о роли диеты и модификации образа жизни для первичной, вторичной и третичной профилактики ХБП [19]. Некоторые медицинские работники используют социальные сети, чтобы инициировать информационные кампании или расширить поддержку пациентских организаций и сообществ, ориентированных на работу с пациентами нефрологического профиля (рис. 1) [20, 21]. В настоящее время проходят исследования, посвященные эффективности применения социальных сетей в области нефрологии и просвещения населения в вопросах здоровья почек [22, 23].

На многие аспекты работы врачей и другого медицинского персонала в существенной степени влияют распространение электронного документооборота и доступ к онлайн-ресурсам, в том

числе, социальным сетям, которые предоставляют образовательные материалы о здоровье почек, включая традиционные и новые подходы к профилактике заболеваний [24]. Эти ресурсы могут быть использованы как для самообучения, так и для активного распространения знаний, и повышения осведомленности людей. Все больше медицинских работников участвуют в онлайн-мероприятиях и активно используют в своей работе социальные сети (табл. 2). На момент написания этого текста многие, хотя и не все, медработники используют основные социальные сети, в том числе Facebook, Instagram, Twitter, LinkedIn и YouTube. В некоторых регионах мира одни социальные сети используют существенно чаще других, ввиду культурных особенностей или ограничения доступа (например в Китае медицинские работники и группы пациентов наиболее часто используют платформу WeChat). Некоторые администраторы и организаторы здравоохранения могут обращаться через социальные сети к людям, живущим с ХБП, к лицам, осуществляющим уход, и к медработникам с целью сотрудничества и маркетинга. В таких условиях эффективные стратегии информационного взаимодействия и межличностного общения при ответственном ис-

Таблица 2 / Table 2

Социальные сети, наиболее часто используемые для обучения и информационных кампаний, связанных со здоровьем почек
Social media that are more frequently used for kidney education and advocacy

Социальная сеть	Преимущества	Ограничения	Дополнительные комментарии
Facebook	• Часто используемая многими пациентами и группами пациентов платформа	• Широкого применяется в развлекательных целях, что может ограничивать ее применение в профессиональных целях	• Простая в освоении платформа для проведения информационных кампаний, которая дает широкий охват аудитории
Instagram	• Платформа преимущественно для размещения фотографий	• Не так часто используется медицинскими работниками	• Удобная для работы с изображениями, имеет потенциал для эффективного применения иллюстраций в обучении
Twitter	• Часто используется врачами и исследователями, в том числе, нефрологами	• Реже используется пациентами	• Растущая популярность в кругу специалистов
LinkedIn	• Часто используется профессионалами, в том числе, представителями индустрии	• Изначально ориентирована на поиск работы и трудоустройство	• Наиболее эффективен для обращения к представителям индустрии и руководителям
YouTube	• Платформа с преобладанием видеоконтента	• Существенно менее эффективна для работы с другими форматами	• Широкий охват и различные образовательные задачи
WeChat	• Широко используется в материковом Китае	• Доступна преимущественно для жителей Китая или китайских диаспор	• Эффективный способ обратиться к пациентам и медицинским работникам в Китае
Pinterest	• Сервис, ориентированный на изображения, часто используется диетологами	• В настоящее время ограниченно используется некоторыми медработниками	• Полезен для обучения принципам здорового питания и образа жизни

В число других популярных платформ на момент подготовки этой статьи входят Tik Tok, Snapchat, Reddit, Tumblr, Telegram, Quora и многие другие, которые в настоящее время ограниченно используются в информационных кампаниях, посвященных здоровью почек. В число мобильных приложений и мессенджеров входят WhatsApp, Zoom, Facebook Messengers, Skype Teams и Slack. В список не включены платформы, которые используются преимущественно для отправки сообщений в интернете.

пользовании социальных сетей могут обеспечить ощутимое преимущество. Однако эти стратегии и навыки могут различаться и требовать модификации для работы с людьми с низким уровнем грамотности в вопросах здоровья. При этом абсолютно необходимо обучать медицинских работников принципам ответственного подхода к работе с социальными сетями, чтобы они использовали стратегии коммуникации, осознавая присущие им уникальные сильные и слабые стороны, которые перечислены далее [25]:

(i) При размещении информации в социальных сетях не может быть нарушена конфиденциальность пользователей и их близких, в том числе, путем непрямого упоминания конкретного человека или точного описания какого-либо уникального состояния, которое позволяет идентифицировать человека (например поиск донора почки в соцсетях) [26, 27].

(ii) Конфиденциальная информация о клиниках, госпиталях, диализных центрах или других подобных организациях не может быть раскрыта в социальных сетях без получения официального авторизованного согласия.

(iii) Безопасность условий труда медицинских работников и их карьера должны быть надежно защищены, в связи с чем перед размещением онлайн необходимо тщательно проверять содержимое сообщений, иллюстраций и видео.

(iv) Безответственные и неуважительные высказывания, а также избыточная эмоциональная окраска нередко контрпродуктивны и не могут быть оправданы соблюдением принципа свободы слова.

Мировое нефрологическое сообщество – стратегия и пропаганда

Целевые программы и пропаганда являются важными инструментами, которые при правильном использовании могут способствовать изменениям и смене парадигмы на законодательном уровне. Продвижение идеи о необходимости изменения адресной политики в отношении заболеваний почек само по себе является важным шагом к повышению медицинской грамотности представителей директивных органов и ответственных лиц. В основе развития такой стратегии лежат интересы ключевой группы заинтересованных лиц, например нефрологического сообщества, члены которого признают существование проблемы, требующей законодательного регулирования. В настоящее время все большее значение придается созданию лаконичных, содержательных и значимых информационных сообщений, которые могут

быть представлены правительству для принятия решений подобно мерам по повышению грамотности населения в вопросах здоровья.

Надежная и эффективная политика всегда подкрепляется сжатой и актуальной информацией, однако, разработка и распространение основного идейного посыла, призванного информировать законодательные органы, является лишь частью развития стратегии в целом. Клиницисты, которые выступают за эффективные изменения в области профилактики и улучшение исходов у пациентов с ХБП, должны быть осведомлены об особенностях этого процесса.

Общественная политика и утвержденные правительством планы на будущее в ходе политического процесса приобретают форму директив, законов, регуляторных актов, процедур или циркуляров. Политические стратегии нацелены на решение определенных задач, конкретных социальных проблем и реализуются в определенном порядке [28]. Эти решения являются важным результатом работы политических систем. Разработка управленческих решений может носить формальный характер и проходить через длительные этапы до ее принятия (примером могут быть регуляторные акты). Но в ряде случаев формирование политики может носить и менее формальный характер, и тогда время до ее принятия существенно меньше, как, например, в случае с циркулярами. Как уже было сказано, в основе этого процесса лежат действия правительства, расцениваемые всеми заинтересованными сторонами как решение проблемы. Процесс позволяет заинтересованным сторонам высказывать свои взгляды и озабоченность. При этом корректная информация, необходимая для правительства, имеет критически важное значение. В 1994 году Андерсен [29] выделил пять этапов процесса разработки политических решений (так называемый управленческий цикл), которые затем претерпели адаптацию и изменения в работах других авторов [30] (рис. 2). Политико-управленческий цикл определяет эффективные подходы к оценке ключевых компонентов процесса.

На следующем этапе управленческие решения проходят фазу применения на практике. Этот этап может потребовать разработки вспомогательных управленческих решений и принятия новых регуляторных актов или бюджета. Оценка стратегии является неотъемлемой частью политического процесса и требует проработки принципов и методов анализа содержания, применения и последствий применения управленческого решения.



Рисунок 1. Схематическое изображение совместной информационной кампании пациентов и медицинских работников с использованием социальных сетей, целью которой является реализация лозунга «Здоровые почки для всех».

Figure 1. Summary characteristic of kidney health promotion, involving kidney health-centered policy, community kidney health planning, and kidney health literacy, and proposed future direction.



Рисунок 2. Пять этапов политико-управленческого цикла по разработке организационных решений. ХБП – хроническая болезнь почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Figure 2. Policy cycle involving 5 stages of policy development. CKD, chronic kidney disease; KRT, kidney replacement therapy; LGA, local government area.

Оценка способствует пониманию целесообразности и выгоды управленческого решения, равно как и потребности в его улучшении. Среди пяти принципов разработки политико-управленческих решений [31] наиболее важными для клиницистов, вовлеченных в этот процесс, являются приверженность, настойчивость и терпение. Следует помнить, что достижение результатов занимает определенное время.

Структура адвокативного планирования (The Advocacy Planning Framework), разработанные Янгом и Куинн в 2002 году [30], выглядит как перекрывающиеся окружности, которые представляют три набора ключевых концепций (введение в процесс, посланник, послание и деятельность) для планирования пропагандистской кампании:

(i) «Введение в процесс»: обсуждение оптимальных способов перехода от идей к обсуждению политики и определение подходящей целевой аудитории.

(ii) Посланник: имиджмейкер или лицо кампании и необходимая сопутствующая атрибутика.

(iii) Послание и деятельность: содержание увлекательного и убедительного послания для целевой аудитории, а также оптимальные способы его распространения.

В соответствии с определением информационная кампания – это «усилия или кампания со структурированным и последовательным планом действий, которые направлены на инициацию, корректировку или предотвращение политических изменений» [31]. Основной целью информационной кампании является воздействие на людей, принимающих решения, чтобы добиться их понимания, убедить их принять новые идеи и побудить к действию [31]. Этого можно добиваться путем обращения напрямую или опосредованно через вторичную аудиторию (советников, средства массовой информации или общественность). В деле повышения грамотности в вопросах здоровья ключом к успеху является донесение идей до директивных органов с целью последующего их принятия в виде политического решения. Заполнение пробелов в понимании общественного масштаба проблемы ХБП потребует больших усилий. В отсутствие налаженного информационного взаимодействия многие ценные идеи и решения могут не достичь сообществ или стран, которые нуждаются в них в наибольшей степени. Подобно ресурсам для повышения грамотности в вопросах здоровья любые решения должны быть оптимизированы в соответствии с локальными потребностями, чтобы наилучшие решения могли

быть приняты сообществами, которые в них нуждаются.

Информационная кампания требует дополнительных стимулов и поддержки предложенных управленческих решений или рекомендаций. Это ожидаемо медленный процесс, поскольку смена парадигмы и устоявшихся подходов требует проведения дискуссий и переговоров. Подобно разработке ресурсов, направленных на повышение грамотности, успех кампании зависит от многих факторов. Какие препятствия мешают процессу разработки управленческих решений? Какие ресурсы, необходимые для успеха кампании, доступны? Представляется ли поставленная цель достижимой с учетом всех факторов? Попала ли проблема в поле зрения директивных органов (правительственных или международных организаций)? Вызывает ли она интерес публики или общественный резонанс? По понятным причинам вероятность успеха наиболее высока, если проблема уже вызвала отклик и попала в поле зрения правительства.

Далее перечислены возможные подходы к проведению информационной кампании [31, 32]:

- Консультирование (привлечение ученых к разработке предложений, основанных на доказательствах, которые будут содействовать организации процесса принятия решений).

- Гражданская активность: создание петиций, плакатов, листовок, проведение общественных демонстраций, которые позволяют организациям продвигать определенную систему ценностей.

- Кампания в средствах массовой информации: создание общественного давления на людей, принимающих решения, для достижения желаемого результата.

- Лоббирование: очные встречи с лицами, принимающими решения (нередко используется коммерческими организациями для достижения своих целей).

В этом заключается значимость эффективной и успешной информационной кампании, ориентированной на всех заинтересованных лиц, включая директивные органы, медицинских работников, сообщества и тех людей, которые могут добиться общественных изменений. Это и было целью Всемирного Дня Почек с момента его создания. Это мероприятие завоевало доверие людей благодаря значимым и четким посланиям поддержке локальных лидеров. Поэтому Всемирный День Почек отмечают не только профессионалы в области нефрологии, но и знаменитости, люди, живущие с заболеваниями почек, и те, кто обеспечи-

вают за ними уход. Для достижения цели необходим постоянный успех, в основе которого лежат креативность, сотрудничество и информационное взаимодействие.

Актуальной задачей Международного Общества Нефрологов, Международной Федерации Почечных Фондов – Всемирного Почечного Альянса и Объединенного Организационного Всемирного Дня Почки является определение подходов к обобщению ключевых результатов исследований для обеспечения эффективного процесса принятия управленческих решений на местном, национальном и международном уровнях (например, увеличение вовлеченности правительств и организаций, таких как Всемирная организация здравоохранения, Организация Объединенных Наций и региональных организаций, особенно в условиях ограниченных ресурсов). Существует отчетливая потребность в обновлении стратегий и концентрации усилий, направленных на преодоление пробелов в грамотности в вопросах здоровья почек, а также поддержку людей, страдающих заболеваниями почек, и членов их семей. Голос этих людей должен быть услышан, а гражданское общество должно проявить участие. В 2022 году Объединенный Организационный Комитет объявил темой Всемирного Дня Почки «Здоровые почки для всех». Мы хотим подчеркнуть необходимость наращивания совместных усилий, направленных на повышение осведомленности о здоровье почек и спасение жизней всех, кто живет с заболеваниями почек. Для этого люди, живущие с заболеваниями почек, лица, осуществляющие уход за ними, медицинские работники и все другие заинтересованные стороны должны объединиться.

Заключение

Чтобы заполнить пробелы в знаниях и улучшить прогноз жизни людей, страдающих заболеваниями почек во всем мире, необходимо глубокое понимание потребностей этой группы населения. То же касается и определения политики, в которой ключевую роль в удовлетворении потребностей целевого сообщества играет понимание процесса взаимодействия с правительствами разных стран, подкрепленное принципом совместной разработки ресурсов и организационных решений.

С точки зрения повестки Всемирного Дня Почки в 2022 году нефрологические организации, в том числе Всемирное Общество Нефрологов и Международная Федерация Почечных Фондов – Всемирный Почечный Альянс отвечают за скорейшее изменение существующего подхода к

вопросам медицинской грамотности пациентов и переводят его в область ответственности медицинских работников и организаторов здравоохранения. Низкий уровень грамотности в вопросах здоровья встречается у жителей всех стран независимо от уровня доходов, поэтому высокоэффективными могут быть и простые, относительно дешевые стратегии. При этом информационное взаимодействие, ознакомление с универсальными мерами профилактики и обучение пациентов могут осуществляться всеми медицинскими работниками, а не только врачами. Следуя этим принципам, нефрологические организации смогут оказывать пациент-ориентированную помощь, поддерживать людей, осуществляющих уход за пациентами, что, в конечном счете, позволит улучшить исходы заболеваний почек и облегчить их социальное бремя.

Приложение

Appendix

В состав Объединенного Организационного Комитета Всемирного Дня Почки входят соавторы этой статьи Robyn G. Langham, Kamyar Kalantar-Zadeh, Alessandro Balducci, Li-Li Hsiao, Latha Kumaraswami, Paul Laffin, Vassilios Liakopoulos, Gamal Saadi, Ifeoma Ulası и Siu-Fai Lui.

Раскрытие конфликта интересов

Disclosure

KK-Z сообщил о получении гонораров от компаний Abbott, Abbvie, ACI Clinical, Akebia, Alexion, Amgen, Ardelyx, AstraZeneca, Aveo, BBraun, Cara Therapeutics, Chugai, Cytokinetics, Daiichi, DaVita, Fresenius, Genentech, Haymarket Media, Hospira, Kabi, Keryx, Kissei, Novartis, Pfizer, Regulus, Relypsa, Resverlogix, Dr Schaer, Sandoz, Sanofi, Shire, Vifor, UpToDate и ZS-Pharma. VL сообщил о нефинансовой поддержке от «Genesis Pharma». GS сообщил о получении платежей от «Multicare», «Novartis», «Sandoz» и «AstraZeneca». ET сообщил о поддержке от компании «Natera». Другие авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Healthy People 2030: What Is Health Literacy? Accessed January 16, 2022. <https://www.cdc.gov/healthliteracy/learn/index.html>
2. Nutbeam D. The evolving concept of health literacy. *Soc Sci Med* 2008;67:2072–2078
3. Lloyd A, Bonner A, Dawson-Rose C. The health information practices of people living with chronic health conditions: implications for health literacy. *J Librariansh Inf Sci* 2014;46:207–2016
4. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* 2012;12:80
5. Nutbeam D, Lloyd JE. Understanding and responding to health literacy as a social determinant of health. *Annu Rev Public Health* 2021;42:159–173
6. Mathias-Shah J, Ramsbotham J, Seib C et al. A scoping review of the role of health literacy in chronic kidney disease self-management. *J Ren Care* 2021;47:221–233
7. Dinh HTT, Nguyen NT, Bonner A. Healthcare systems and

professionals are key to improving health literacy in chronic kidney disease. *J Ren Care*. Published online July 22, 2021. <https://doi.org/10.1111/jorc.12395>

8. Dobson S, Good S, Osborne R. *Health Literacy Toolkit for Low and Middle-Income Countries: A Series of Information Sheets to Empower Communities and Strengthen Health Systems*. New Delhi, India: World Health Organization; 2015

9. Taylor DM, Fraser S, Dudley C, et al. Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1545–1558

10. Taylor DM, Bradley JA, Bradley C, et al. Limited health literacy is associated with reduced access to kidney transplantation. *Kidney Int* 2019;95:1244–1252

11. Brega AG, Barnard J, Mabachi NM et al. AHRQ Health Literacy Universal Precautions Toolkit, Second Edition. (Prepared by Colorado Health Outcomes Program, University of Colorado Anschutz Medical Campus under Contract No. HHS290200710008, TO#10.) AHRQ Publication No. 15-0023-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; January 2015

12. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Health literacy: Taking action to improve safety and quality. Sydney: ACSQHC; 2014. Accessed January 17, 2022. <https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/health-literacy-taking-action-improve-safety-and-quality>

13. Visscher BB, Steunenberg B, Heijmans M, et al. Evidence on the effectiveness of health literacy interventions in the EU: a systematic review. *BMC Public Health* 2018;18:1414

14. Boonstra MD, Reijneveld SA, Foitzik EM et al. How to tackle health literacy problems in chronic kidney disease patients? a systematic review to identify promising intervention targets and strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2020;36:1207–1221

15. Nguyen NT, Douglas C, Bonner A. Effectiveness of self-management programme in people with chronic kidney disease: a pragmatic randomized controlled trial. *J Adv Nurs* 2019;75:652–664

16. Synnot A, Bragge P, Lowe D et al. Research priorities in health communication and participation: international survey of consumers and other stakeholders. *BMJ Open* 2018;8:e019481

17. Kalantar-Zadeh K, Li PK, Tantisattamo E et al. Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere. *Kidney Int* 2021;99:278–284

18. Jager KJ et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019;96:1048–1050

19. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF et al. Kidney health for everyone everywhere-from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int* 2020;97:226–232

20. Gilford S. Patients helping patients: the Renal Support Network. *Nephrol Nurs J* 2007;34:76

21. Muhammad S, Allan M, Ali F et al. The renal patient support group: supporting patients with chronic kidney disease through social media. *J Ren Care* 2014;40:216–218

22. Li W-Y, Chiu F-C, Zeng J-K et al. Mobile health app with

social media to support self-management for patients with chronic kidney disease: prospective randomized controlled study. *J Med Internet Res* 2020;22:e19452

23. Pase C, Mathias AD, Garcia CD, Garcia Rodrigues C. Using social media for the promotion of education and consultation in adolescents who have undergone kidney transplant: protocol for a randomized control trial. *JMIR Res Protoc* 2018;7:e3

24. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D et al. Chronic kidney disease. *Lancet* 2021;398:786–802

25. Chen L, Sivaparthipan CB, Rajendiran S. Unprofessional problems and potential healthcare risks in individuals' social media use. *Work* 2021;68:945–953

26. Henderson ML, Herbst L, Love AD. Social media and kidney transplant donation in the United States: clinical and ethical considerations when seeking a living donor. *Am J Kidney Dis* 2020;76:583–585

27. Henderson ML. Social media in the identification of living kidney donors: platforms, tools, and strategies. *Curr Transplant Rep* 2018;5:19–26

28. Newton K, van Deth JW, eds. *Foundations of Comparative Politics Democracies of the Modern World*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. Accessed December 13, 2021. <http://www.nicat-mammadli.narod.ru/b1.html/b36.pdf>

29. Anderson JE. *Public Policymaking: An Introduction*. 2nd ed. Boston, MA: Houghton Mifflin, 1994

30. Young E, Quinn L, eds. *Writing Effective Public Policy Papers: A Guide to Policy Advisers in Central and Eastern Europe*. Budapest, Hungary: Open Society Institute; 2002. Accessed December 13, 2021. https://www.icpolicyadvocacy.org/sites/icpa/files/downloads/writing_effective_public_policy_papers_young_quinn.pdf

31. Young E, Quinn L, eds. *Making Research Evidence Matter: A Guide to Policy Advocacy in Transition Countries*. Budapest, Hungary: Open Society Foundations; 2012. Accessed December 13, 2021. https://advocacyguide.icpolicyadvocacy.org/sites/icpa-book.local/files/Policy_Advocacy_Guidebook_2012.pdf

32. Start D, Hovland I. *Tools for Policy Impact: A Handbook for Researchers, Research and Policy in Development Programme*. London, UK: Overseas Development Institute; 2004. Accessed December 13, 2021. <https://www.ndi.org/sites/default/files/tools-for-policy-impact-eng.pdf>

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

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

Статья поступила в редакцию 23.03.2022;
одобрена после рецензирования 02.04.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 23.03.2022;
approved after reviewing 02.04.2022;
accepted for publication 28.04.2022

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© В.А. Федулкина, А.В. Ватазин, А. В. Кильдюшевский, А.Б. Зулкарнаев, Д.В. Губина, 2022
УДК [616.61-089.843-08 : 615.214.32]-053.9.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-25-33

РАЦИОНАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Вероника Андреевна Федулкина¹✉, Андрей Владимирович Ватазин²,
Александр Вадимович Кильдюшевский³, Алексей Батыргараевич Зулкарнаев⁴,
Дарья Владимировна Губина⁵*

Хирургическое отделение трансплантации почки, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

¹v.fedulkina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1773-9971>

²vatazin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

³kildushev@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7079-8383>

⁴7059899@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

⁵penzevad@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>

РЕФЕРАТ

Основным принципом иммуносупрессивной терапии на взгляд многих авторов постепенно становится необходимость учитывать все преимущества и недостатки назначаемых препаратов у каждого конкретного пациента. Индивидуализация пожизненной иммуносупрессии выступает в качестве основного фактора выживаемости трансплантата в отдаленном периоде и, соответственно, жизни реципиента. В данном обзоре проанализирована литература, посвященная изменению фармакокинетики и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов у пожилых пациентов и оценены перспективы для коррекции иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки пожилым пациентам.

Ключевые слова: трансплантация почки, старение, иммуносенесценция, иммуносупрессивная терапия

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-63.2020.7

Для цитирования: Федулкина В.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В., Зулкарнаев А.Б., Губина Д.В. Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия для реципиентов почечного трансплантата пожилого возраста. Обзор литературы. *Нефрология* 2022;26(2):25-33. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-25-33

RATIONAL MAINTENANCE IMMUNOSUPPRESSION FOR ELDERLY RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. THE LITERATURE REVIEW

*Veronika A. Fedulkina¹✉, Andrey V. Vatazin, Alexandr V. Kildyushevskiy,
Alexey B. Zulkarnayev, Darya V. Gubina*

Surgical Division of kidney transplantation in Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

v.fedulkina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1773-9971>

vatazin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

kildushev@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7079-8383>

7059899@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

penzevad@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>

ABSTRACT

The main principle of immunosuppressive therapy, in the opinion of many authors, is gradually becoming the need to take into account all the advantages and disadvantages of the prescribed drugs in each particular patient. Individualization of lifelong immunosuppression acts as the main factor in long-term graft survival and, accordingly, in the life of the recipient. This review analyzes the literature on changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly patients, and assesses the prospects for the correction of immunosuppressive therapy in kidney transplantation in elderly patients.

Keywords: kidney transplantation, aging, immunosenescence, immunosuppressive therapy

Source of financing. The work was carried out according to the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists No. MK-63.2020.7

For citation: Fedulkina V.A., Vatazin A.V., Kildyushevskiy A.V., Zulkarnayev A.B., Gubina D.V. Rational maintenance immunosuppression for elderly renal transplant recipients. The literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):25-33 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-25-33

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является лучшим вариантом лечения хронической почечной недостаточности для большинства пациентов. Это связано с лучшим качеством жизни и снижением смертности по сравнению с пребыванием на диализе. Улучшение результатов трансплантации почки, наблюдаемое в последние десятилетия, связано с более эффективными стратегиями иммуносупрессии [1].

Несмотря на то, что краткосрочные результаты у пожилых реципиентов трансплантата схожи с более молодыми [2, 3], даже при повторной трансплантации [4], пожилой возраст донора или реципиента, безусловно, связан с худшими долгосрочными результатами. Тремя основными причинами смерти пожилых реципиентов почечного трансплантата являются сердечно-сосудистые заболевания, инфекции и злокачественные новообразования. Одно исследование показало, что реципиенты почечного трансплантата в возрасте старше 65 лет в семь раз чаще умирают с работающим трансплантатом по сравнению с молодыми людьми [5, 6]. В данной популяции кумулируются риски осложнений из-за сопутствующих заболеваний, побочных эффектов иммуносупрессивной терапии и возрастных изменений иммунитета, а также из-за преимущественного выбора трансплантатов от пожилых доноров для данной категории реципиентов [7].

Наиболее часто назначаемый поддерживающий иммуносупрессивный протокол для реципиентов трансплантата почки – тройная терапия с ингибитором кальциневрина (CNI), антиметаболитом и кортикостероидом. Эта комбинация назначается одновременно, при этом каждый препарат нацелен на разные звенья ответа иммунной системы, подобную терапию применяют после выписки из стационара у 59,42%. Такролимус в настоящее время является более часто назначаемым ингибитором кальциневрина и составляет основу 90% как начального, так и поддерживающего иммуносупрессивного режима. Циклоспорин используют у 35,68% больных в сочетании с одним из препаратов микофеноловой кислоты (MPA) и кортикостероидами, и только у 4,9% больных удается отказаться от применения ингибиторов кальциневрина [8].

У всех иммуносупрессантов наблюдаются побочные эффекты или нежелательные явления. При этом препараты из разных групп могут иметь общие побочные эффекты, которые могут проявиться с большей вероятностью при их комбинировании. Некоторые иммуносупрессанты, включая такролимус и циклоспорин, имеют узкий терапевтический индекс, связанный с генетическим полиморфизмом ферментов цитохрома P450 (CYP450) и транспортного белка Р-гликопротеина, возрастом, клиническим статусом (время после трансплантации, функция печени, функция кишечника) и одновременным применением нескольких лекарственных средств [9, 10].

В настоящее время доза такролимуса или циклоспорина корректируется в соответствии с концентрацией препарата в плазме крови, а антиметаболиты и кортикостероиды назначаются по фиксированному режиму дозирования в большинстве центров трансплантации. Считается, что интуитивно врачи могут снизить дозы иммунодепрессантов у пожилых пациентов из-за их сниженной иммунокомпетентности и повышенной восприимчивости к побочным эффектам и инфекциям, однако, в литературе еще предстоит подтвердить, насколько широко распространена эта практика и как вносятся терапевтические коррективы.

Основным принципом иммуносупрессивной терапии на взгляд многих авторов постепенно становится необходимость учитывать все преимущества и недостатки назначаемых препаратов у каждого конкретного пациента. Индивидуализация пожизненной иммуносупрессии выступает в качестве основного фактора выживаемости трансплантата в отдаленном периоде и, соответственно, жизни реципиента [8]. В данном обзоре проанализирована литература и оценена важность процессов старения для коррекции иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки пожилым пациентам, в первую очередь – изменение фармакокинетики и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов у пожилых пациентов.

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия

Ингибиторы кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус блокируют ферментативную ак-

тивность кальциневрина. Кальциневрин фосфорилирует ядерные факторы активированных Т-лимфоцитов (Т-клеток), что приводит к выработке интерлейкина-2, увеличивает пролиферацию и активность Т-клеток, которые необходимы для усиления иммунного ответа. Блокирование кальциневрина предотвращает транскрипцию интерлейкина-2 и вовлечение Т-клеточного рецептора в иммунный ответ [11].

Известно, что активность кальциневрина снижается с возрастом, а блокировка пути кальциневрина влияет на неиммунные клетки, включая нейроны, скелетные и сердечные миоциты. Усиление экспрессии трансформирующего фактора роста- β и развитие интерстициального фиброза, как полагается, вносят вклад в нефротоксичность, наблюдаемую при клиническом использовании CNI [12]. Например, F. Krenzien et al. сообщают о возрастном влиянии такролимуса на метаболизм Ca^{2+} и пути кальциневрина, что приводит к более сильному ингибированию продукции IL-2 с усилением антипролиферативной способности старых CD4+ Т-клеток [13]. Таким образом, пожилые реципиенты более восприимчивы к побочным эффектам CNI, следовательно, назначение концентраций, эквивалентных молодым реципиентам, может увеличить риск их токсичности. Но в настоящее время конкретные протоколы относительно наилучшего выбора и дозы CNI для пожилых реципиентов не утверждены [14–16].

Еще один фактор, который следует учитывать, это преимущественное распределение почек от пожилых доноров пожилым реципиентам. Такие трансплантаты более чувствительны к нефротоксическим эффектам CNI, следовательно, иммуносупрессивный режим без CNI или со сниженным дозированием может быть полезным для этих пациентов [3, 6].

Также известно, что снижение уровня CYP450 в печени с возрастом приводит к усиленному метаболизму такролимуса при первом прохождении. Некоторые авторы считают возрастные изменения метаболизма основанием для изучения потенциала новых иммуносупрессивных подходов, рассматривая в качестве поддерживающей терапии сниженные дозы такролимуса или иммуносупрессию без CNI [2, 6, 12, 17, 18].

Антиметаболиты

Антиметаболиты (микофенолат и азатиоприн) являются критически важными компонентами поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Превращаясь в организме в микофеноловую кислоту (МРА), препарат обратимо ингибирует фер-

мент инозин-5'-монофосфатдегидрогеназу, тормозя синтез гуаниновых нуклеотидов, которые имеют решающее значение для пролиферации и функции Т- и В-лимфоцитов [19–21].

Микофенолат обычно назначают в фиксированной дозе независимо от возраста. Побочные эффекты чаще всего связаны с желудочно-кишечным трактом – микофенолат часто вызывает диарею (30% пациентов), тошноту, вздутие живота, диспепсию и рвоту (20% пациентов). Более серьезные побочные эффекты включают лейкопению, анемию и тромбоцитопению. МРА демонстрирует нелинейную фармакокинетику со сложной и большой фармакокинетической вариабельностью, частично связанной с уровнями сывороточного альбумина пациента, функцией почек, возрастом и лекарственными взаимодействиями [21, 22].

При высоком проценте обратимого связывания микофеноловой кислоты с сывороточным альбумином возрастные изменения концентрации альбумина приобретают все большее значение, поскольку фармакологически активен только несвязанный МРА. Низкий уровень альбумина и нарушение функции почек напрямую связаны с повышенным клиренсом общего МРА, в свою очередь во время старения уровни альбумина снижаются, что связано с нарушением функции печени, поэтому клиренс МРА снижается из-за меньшей доли свободного несвязанного МРА [23]. В свою очередь сниженный клиренс ведет к усиленному накоплению препарата в крови, высокой пиковой концентрации, усилению побочных эффектов без влияния на риск острого отторжения трансплантата [24].

Кортикостероиды

Преднизолон обычно включают в начальные схемы иммуносупрессии в высоких дозах с целью снизить риск острого отторжения с уменьшением доз в течение первых месяцев после трансплантации [25]. Преднизолон истощает циркулирующие Т-клетки за счет ингибирования передачи сигналов и выработки интерлейкина-2. Кроме того, он ингибирует транскрипцию воспалительного цитокина интерлейкина-1, вызывая вторичный противовоспалительный эффект. Побочные эффекты, связанные с длительным использованием стероидов, могут включать косметические изменения, задержку роста, остеопороз, нарушение заживления ран, непереносимость глюкозы и гиперлипидемию [26].

Клиренс преднизолона и метилпреднизолона снижается у пожилых людей, что связано с усиленным подавлением надпочечников, зависимым от дозы нелинейным связыванием с белками плаз-

мы. При применении более высоких доз способность связывать белок преднизолона снижается с 95% до 60%. Нарушение функции печени у пожилых пациентов связано с изменениями уровня белка в плазме, что влияет на связывание глюкокортикоидов с белками плазмы [5]. Тем не менее, клинические испытания у пожилых людей на данную тему отсутствуют.

Изменения фармакокинетики и фармакодинамики

У пожилых реципиентов почечного трансплантата значительные изменения как фармакокинетики, так и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов, могут привести к различным результатам трансплантации [3, 27]. Фармакокинетика иммунодепрессантов у пожилых людей может изменяться из-за уменьшения опорожнения желудка и внутреннего кровотока в дополнение к изменениям изоферментов цитохрома, Р-гликопротеина и связывания с белками. Снижение кровотока в печени и почечный клиренс являются возрастными факторами, которые могут усиливать органоспецифичную токсичность, а многочисленные сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия у пожилых людей дополнительно усиливают побочные эффекты [28].

На концентрацию лекарственного средства в плазме/цельной крови влияют абсорбция, распределение, метаболизм и выведение препарата. Большинство иммунодепрессантов назначаются перорально, и изменения всасывания в желудочно-кишечном тракте являются первым фактором, который может изменить концентрацию препарата в крови [20]. Всасывание препарата может оказаться сниженным за счет уменьшения моторики желудочно-кишечного тракта, снижения внутреннего кровотока и секреции кислоты желудочного сока, а также из-за уменьшения площади поверхности кишечника [29]. Распределение в организме лекарственного средства во многом зависит от его липофильного или гидрофильного характера. С возрастом пропорции состава тела постепенно меняются со снижением мышечной массы и увеличением жировых отложений [30]. Хотя некоторые исследования показывают, что из-за данного изменения увеличивается объем распределения (V_d) липофильных препаратов, R. Jain et al. обнаружили, что V_d , скорректированный с учетом общей массы тела, у пациентов с ожирением нельзя предсказать, основываясь только на липофильности. V_d циклоспорина, например, снижается у пациентов с ожирением, что противоречит его липофильному характеру. Было высказано пред-

положение, что это произошло из-за связывания с липопротеином или дополнительного тканевого распределения [46]. Увеличение жировых отложений также было связано с длительным периодом полувыведения такролимуса и циклоспорина у пациентов со средним возрастом 44 года [32].

E. David-Neto et al. в своем исследовании пришли к выводу, что более низкая доза такролимуса у пожилых пациентов все же может быть эффективной и, возможно, более безопасной, чем стандартная [33]. Похожие результаты получены в исследовании P.A. Jacobson et al. Они обнаружили, что у пожилых реципиентов нормализованная по дозе концентрация такролимуса была выше, чем у молодых людей. Несмотря на получение более низких доз циклоспорина и такролимуса, пожилые пациенты часто имели более высокие концентрации CNI перед приемом препарата по сравнению с более молодыми реципиентами [34]. Эти данные показывают необходимость корректировки начальных доз такролимуса и циклоспорина у пожилых людей после трансплантации почки во избежание передозировки и различных осложнений.

Однако эти изменения фармакокинетики такролимуса не характерны для всех иммунодепрессантов. К примеру, J.T. Tang et al. недавно продемонстрировали, что на фармакокинетику МРА не влияют физиологические изменения у пожилых людей [19].

Данные мировых исследований в этой области разнятся. Можно выделить шесть наиболее значимых исследований, которые были специально разработаны для изучения фармакокинетики иммунодепрессантов у пожилых реципиентов почечного трансплантата. Результаты этих исследований обобщены в таблице.

В проспективном пилотном исследовании, проведенном в 2008 г. P. Falck et al. изучали фармакокинетику циклоспорина у 11 пожилых и 14 молодых людей. Показано, что концентрация циклоспорина у пациентов пожилого возраста (> 65 лет) с более низкими скорректированными дозами ($4,3 \pm 0,8$ против $6,1 \pm 2,1$ мг/кг/день; $p = 0,025$) достигала таких же целевых уровней через 2 ч после приема препарата, что и у молодых, вероятно, по причине сниженного клиренса. Кроме того, была измерена внутриклеточная концентрация циклоспорина в Т-лимфоцитах, и было обнаружено, что у пожилых людей она была более высокая, несмотря на аналогичные концентрации в цельной крови. Авторы предположили, что у пожилых пациентов значительно большая часть циклоспорина в крови может располагать-

Таблица / Table

**Исследования фармакокинетических параметров иммунодепрессантов
у пожилых пациентов с трансплантацией почки**
**Studies of pharmacokinetic parameters of immunosuppressants in elderly patients
with kidney transplantation**

Автор, год, страна исследования	Исследуемый препарат	Размер выборки	Возраст основной группы	Результаты / выводы
Falck P. et al., 2008, Норвегия	Циклоспорин	n=14 (18–64 г.) n=11 (>65 года)	Средний возраст: 73±3	Более низкий клиренс, высокая внутриклеточная концентрация в Т-лимфоцитах, требуются минимальные дозы для достижения целевых показателей концентрации в крови
Jacobson PA et al., 2012, США	Такролимус	n=348 (18–34 года) n=1831 (35–64 года) n=374 (65–84 года)	Медиана: 68.5	Пожилые имели более высокие значения концентрации в крови и получали меньшую дозу (на 1–2 мг)
David-Neto E. et al., 2017, Бразилия	Такролимус	n=31 (<60 лет) n=44 (>60 лет)	Средний возраст: 65±3	Пожилым требуется более низкая доза
Miura M. et al., 2009, Япония	Такролимус, МРА и преднизолон	n=41 (20–39 лет) n=57 (40–59 лет) n=12 (60–64 года)	Средний возраст 63±3	Возраст не оказал влияния на дозу Такролимуса с поправкой на концентрацию, МРА и преднизолон также
Wang CX et al., 2007, Китай	МРА	n=24 (18–55 лет) n=24 (>60 лет)	Средний возраст 66±4	Ниже 12-часовая элиминация, не имеет значения доза и пиковая концентрация
Tang JT et al., 2016, Нидерланды	МРА	n=54 (19–58 лет) n=26 (60–76 лет)	Средний возраст 66±5	Возраст не оказал значительного влияния на концентрацию
Sobiak J. et al., 2021, Польша	МРА	n=7 (>60 лет) n=10 (<60 лет)	Средний возраст 65±2	Концентрации выше (в 1,2–1,5 раза) у пожилых, клиренс одинаковый в обеих группах, тогда как объем распределения – выше в 1,6 раза у пациентов в возрасте > 60 лет

ся в месте действия (внутри Т-лимфоцитов), указывая на то, что в исследуемой популяции может быть безопасно стремиться к еще более низкому целевому уровню препарата в крови [17].

В 2012 году ретроспективное многоцентровое исследование P.A. Jacobson et al. данных 374 пожилых реципиентов почечного трансплантата в течение первых 6 мес после трансплантации показало, что пожилые пациенты (в среднем 68,5 лет) имели более высокие нормированные по дозе C₀ концентрации такролимуса, чем молодые взрослые. Исследование было ретроспективным, но в нем участвовало большое количество пациентов (всего 1809 пациентов во всех возрастных группах) [34].

В проспективном исследовании E. David-Neto et al. 2017 года с участием 44 пожилых пациентов (средний возраст – 65 лет) и 31 молодого взрослого пожилые реципиенты достигли более высокой целевой концентрации и более низкого расчетного общего времени выведения такролимуса из организма при более низкой нормированной дозе такролимуса. Авторы связывают такие результаты с более низким клиренсом такролимуса у пожилых пациентов [33].

Проспективное исследование M. Miura et al. в 2009 году было первым, в котором исследовали несколько иммунодепрессантов у пожилых пациентов. Авторы пришли к выводу, что возраст не влияет на скорректированные по дозе и массе фар-

макокинетические параметры такролимуса, преднизолона и микофенолата. Однако только 12 из 110 обследованных пациентов были пожилыми, т.е. в возрасте от 60 до 64 лет. Исследование было проведено в один момент времени, через четыре недели после трансплантации, следовательно, вариабельность между пациентами и изменения во времени после трансплантации не учитывались [35].

В свою очередь C.X. Wang et al. в 2007 году были первыми, кто исследовал влияние старения на фармакокинетику микофенолатмофетила. Площадь под кривой была значительно меньше у пожилых пациентов, несмотря на назначение равнозначных доз МРА, однако, не было значительных различий в пиковой концентрации препарата между группами пациентов пожилого и молодого возраста. Эти данные могут свидетельствовать о том, что у пожилых пациентов клиренс микофенолата выше, что противоречит нашему общему пониманию влияния старения на фармакокинетику лекарств. Авторы же предполагают, что у пожилых пациентов процессы абсорбции лекарств более сложные. В целом, размер выборки был относительно небольшим: обследовано 24 пожилых и 24 молодых пациента. Средний возраст пожилых пациентов составлял 66 лет. Поскольку каждый пациент был включен в исследование через 10–12 нед после трансплантации, вариабельность результатов не могла быть учтена, что также может объяснить неоднозначные результаты [36].

В недавнем исследовании J.T. Tang et al. в 2016 г. также сравнивали влияние старения на фармакокинетику микофенолата у молодых (54 пациента) и пожилых реципиентов почечного трансплантата (26 пациентов). У пациентов были взяты образцы крови в течение первых шести месяцев после трансплантации, причем всем пациентам давали одинаковую дозу микофенолатмофетила. Исследователи пришли к выводу, что старение существенно не влияет на воздействие микофенолатов, что отличается от результатов C.X. Wang et al. и M. Miura et al. Авторы предположили, что такие результаты могли быть связаны с тем, что фармакокинетика микофенолата исследовалась как в ранние, так и в более поздние сроки после трансплантации. Средний возраст пожилых реципиентов составил 66 ± 5 лет [19].

В 2021 году J. Sobiak et al. при исследовании фармакокинетических параметров МРА у 7 молодых и 10 пожилых (средний возраст – 65 ± 2 года) реципиентов почечного трансплантата также отметили более высокую их вариабельность, более высокие значения фармакокинетики у пациентов с более низкой скоростью клубочковой фильтрации, а также меньшую долю пациентов, достигающих целевых значений МРА в крови, и пришли к выводу, что все это указывает на необходимость терапевтического мониторинга уровня препарата в крови у реципиентов почечного трансплантата в возрасте > 60 лет [27].

В целом, все перечисленные исследования показывают, что дозы циклоспорина и такролимуса, необходимые для достижения оптимальной иммуносупрессии у пожилых пациентов, возможно, должны быть ниже, чем дозы у более молодых взрослых, в то время как дозы микофенолатов должны оставаться неизменными. К сожалению, на сегодняшний день недостаточно исследований, посвященных влиянию старения на метаболизм МРА и кортикостероидов.

Коррекция иммуносупрессии

Несмотря на очевидность физиологических и метаболических изменений в организме с возрастом, достаточно мало изучена эффективность применения протокола низкого или измененного дозирования иммунодепрессантов на исход трансплантации у пожилых людей.

К примеру, в самом современном исследовании российских ученых Ш.Р. Галеев и соавт. на данную тему проанализировано 296 случаев трансплантации почки с поздним назначением CNi и МРА, но оставлены не изученными разные категории

пациентов, в частности, пожилые [37]. В обзоре Andrea C. Bauer et al. представлены наиболее часто используемые иммуносупрессивные протоколы с поправкой на характеристики пациентов и доноров [1]. Однако в нем снова освещено слишком мало информации об индивидуализации иммуносупрессии у пожилых. Аналогично первым двум исследованиям в работе M.K. Karpe et al., посвященной зависимости снижения дозы или замены CNi на отторжение трансплантата и его выживаемость, проанализированы данные более 16000 реципиентов почечного трансплантата, однако, в большинстве исследований возраст > 60 лет являлся критерием исключения [12].

В 2009 году M. Badowski et al. снизили целевые уровни концентрации иммуносупрессантов для группы пациентов в возрасте старше 60 лет. В этом исследовании 101 испытуемому была назначена начальная схема приема МРА 2 г/день и такролимуса с целевым уровнем концентрации 10–12 нг/мл, а 88 пациентам – 1 г/день и 8–10 нг/мл соответственно. Исследователи обнаружили, что снижение как целевых концентраций такролимуса, так и поддерживающей дозировки микофенолатов, улучшило долгосрочную выживаемость трансплантата без соответствующего увеличения риска острого отторжения [38].

H. Iwamoto et al. обследовали 127 пациентов с трансплантацией почки и наблюдали за ними в течение 3 лет после трансплантации (≥ 60 лет – группа пожилых людей, $n = 24$ и < 59 лет – группа лиц молодого возраста; $n = 103$). Через 1 год после трансплантации средние дозы такролимуса и циклоспорина и их минимальные концентрации существенно не различались. Средняя доза микофенолатмофетила в группе пожилых людей через 1 год после трансплантации была значительно снижена, чем в группе лиц молодого возраста. Частота цитомегаловирусной инфекции и острого отторжения во время наблюдения существенно не различалась между группами, также не было значительных различий в уровне азотемии. В группе пожилых людей выживаемость трансплантата через 1 и 5 лет составила 100 и 95,4% соответственно, а в группе лиц до 60 лет – 98,1 и 92,5% соответственно. В результате авторы пришли к выводу, что протокол со снижением доз МРА у пожилых пациентов можно считать приемлемым [39].

Исследование OPTIMIZE 2021 года утверждает, что снижение воздействия CNi в сочетании с эверолимусом может приводить к улучшению функции трансплантата почки, снижению частоты осложнений и улучшению качества жизни для

реципиентов трансплантата почки в возрасте 65 лет и старше по сравнению со стандартной иммуносупрессией. Анализ включает 374 пожилых реципиента трансплантата почки ≥ 65 лет, причем пациенты разделены на 2 группы в зависимости от возраста донора (моложе или старше 65 лет). Авторы стремятся к C0 концентрации CNI 5–7 нг/мл в течение 0–3 мес, 2–4 нг/мл в течение 3–6 мес и 1,5–4 нг/мл после 6 мес с даты трансплантации. К сожалению, исследование приостановлено ввиду пандемии COVID-19, однако, некоторые из уже опубликованных результатов указывают на снижение риска острого отторжения, особенно если почка получена от более молодого донора или пожилого донора после смерти мозга донора [6].

Что касается включения кортикостероидов в схемы иммуносупрессивной терапии у пожилых людей, существуют некоторые разногласия из-за долгосрочной токсичности. Обзор J. Pascual et al. в 2012 году показал, что отмена стероидов через две недели после трансплантации не была связана с повышенной смертностью или потерей трансплантата при назначении двойной терапии с CNI и микофенолатами [40]. Y. Le Meur et al. также пришел к выводу в 2015 году, что отказ от стероидов или их ранняя отмена могут улучшить исходы у пациентов с низким иммунологическим риском, к которым относятся пожилые люди [7]. Напротив, более поздний обзор использования стероидов у взрослых реципиентов почечного трансплантата, проведенный M.C. Haller et al. в 2016 году, сообщает, что отказ от стероидов или их ранняя отмена увеличивают риск острого отторжения [41]. Однако некоторые авторы всё же считают более раннее снижение кортикостероидов первым очевидным вариантом индивидуализации иммуносупрессии у пожилых пациентов [3].

Дискуссии о безопасности стратегии отмены или снижения доз глюкокортикоидов ведутся до сих пор. У пожилых пациентов баланс между рисками и преимуществами минимизации глюкокортикоидов может отличаться по сравнению с более молодыми пациентами также с учетом их более высокого риска развития диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза после трансплантации [42, 43]. Существует мало доказательств того, что постепенное снижение дозы или отмена глюкокортикоидов после трансплантации почки у пожилых людей приносит пользу, но долгосрочное выживание можно продлить, если предотвратить сопутствующие заболевания, утверждают исследователи [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С течением времени становятся доступными все большее количество индукционных и поддерживающих иммуносупрессивных препаратов для использования в различных комбинациях, что позволяет расширить выбор и персонализировать иммуносупрессивную терапию. Несмотря на ряд достижений, у каждого иммуносупрессора имеются свои положительные и отрицательные стороны, а режим, который ведет к пролонгированному выживанию, но при этом лишен сопутствующих заболеваний, включая инфекции, злокачественные новообразования и токсичность, связанную с лекарствами, до сих пор не выработан [14].

Клинически иммуносупрессия может потребовать не только сниженной, но и возрастной иммуносупрессивной терапии, поскольку некоторые подходы, такие как костимуляторная блокада, могут быть менее эффективными у пожилых людей. Таким образом, с возрастающей клинической значимостью важно интегрировать пожилых реципиентов в клинические испытания, чтобы подтвердить актуальность экспериментальных данных для клинически адаптированной к возрасту иммуносупрессии. Углубление понимания иммунного старения могло бы помочь в разработке новых подходов при трансплантации органов. Очевидно, что существует острая необходимость в проведении клинических испытаний по изучению новых режимов иммуносупрессии в сочетании с исследованиями биомаркеров в этой конкретной популяции [3]. Возможно, биомаркеры потенциально позволят корректировать схемы лечения в соответствии с потребностями отдельного пациента, поскольку могут отражать степень угнетения иммунной системы или раннее повреждение пересаженного органа [45, 76].

Персонализированная медицина – конечная цель многих врачей, в том числе трансплантологов [47]. Индивидуальный подход к медикаментозной терапии позволит оптимизировать затраты на наблюдение и лечение больных после трансплантации почки в отдаленном периоде, а также добиться максимальной медицинской и социальной реабилитации реципиентов [16].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Bauer AC, Franco RF, Manfro RC. Immunosuppression in Kidney Transplantation: State of the Art and Current Protocols. *Curr Pharm Des* 2020; 26(28):3440–3450. doi: 10.2174/1381612826666200521142448
2. Nian Y, Minami K, Maenesono R, Iske J, Yang J, Azuma H et al. Changes of T-cell Immunity Over a Lifetime. *Transplantation* 2019; 103(11): 2227–2233. doi: 10.1097/TP.0000000000002786

3. Peeters LEJ, Andrews LM, Hesselink DA, de Winter BCM, van Gelder T. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol Res* 2018;130:303–307. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.031
4. Хубутия МШ, Шмарина НВ, Дмитриев ИВ. 11-летний опыт повторной трансплантации почки у пожилых реципиентов в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2019;21(2):31–38
- Khubutia MS, Shmarina NV, Dmitriev IV. 11-year experience of kidney retransplantation in elderly recipients in Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2019;21(2):31–38 (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-31-38
5. Cossart AR, Cottrell NW, Campbell SB, Isabel NM, Staats CE. Characterizing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressant medicines and patient outcomes in elderly renal transplant patients. *Transl Androl Urol* 2019;8(Suppl 2): S198–S213. doi: 10.21037/tau.2018.10.16
6. de Boer SE, Sanders JSF, Bemelman FJ, Betjes MGH et al. Rationale and design of the OPTIMIZE trial: OPen label multicenter randomized trial comparing standard IMMunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil with a low exposure tacrolimus regimen In combination with everolimus in de novo renal transplantation in Elderly patients. *BMC Nephrol* 2021 Jun 2;22(1):208. doi: 10.1186/s12882-021-02409-8
7. Le Meur Y. What immunosuppression should be used for old-to-old recipients? *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29(4): 231–236. doi: 10.1016/j.trre.2015.08.004
8. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2011;26(7):783–790. doi: 10.1007/s11606-010-1629-x
9. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem* 2010;17(6):571–584. doi: 10.2174/092986710790416326. Wooten JM. Pharmacotherapy considerations in elderly adults. *South Med J* 2012;105 (8):437–445. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31825fed90
10. Sommerer C, Brunet M, Budde K, Millán O et al. Monitoring of gene expression in tacrolimus-treated de novo renal allograft recipients facilitates individualized immunosuppression: Results of the IMAGEN study. *Br J Clin Pharmacol* 2021 Oct;87(10):3851–3862. doi: 10.1111/bcp.14794
11. Gill J, Sampaio M, Gill JS, Dong J, Kuo HT, Danovitch GM et al. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(5):1168–1178. doi: 10.2215/CJN.07540810
12. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7(7):CD006750. doi: 10.1002/14651858.CD006750.pub2
13. Krenzien F, Quante M, Heinbokel T, Seyda M, Minami K, Uehara H et al. Age-Dependent Metabolic and Immunosuppressive Effects of Tacrolimus. *Am J Transplant* 2017;17(5):1242–1254. doi: 10.1111/ajt.14087
14. McDermott JK, Girgis RE. Individualizing immunosuppression in lung transplantation. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018;(1):5. doi: 10.21542/gcsp.2018.5
15. Uptodate.com [Internet]. Kidney transplantation in adults: Kidney transplantation and the older adult patient. [updated 2020 Jan; cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-kidney-transplantation-and-the-older-adult-patient>
16. Суслов ДН. Основные принципы иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. *Трансплантология* 2018; 10(1):42–49
- Suslov DN. The basic principles of immunosuppressive therapy after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(1):42–49 (In Russ.). doi:10.23873/2074-0506-2018-10-1-42-49
17. Falck P, Asberg A, Byberg K, Bremer S, Bergan S, Reu-
bsaet JLE et al. Reduced elimination of cyclosporine A in elderly (>65 years) kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86 (10):1379–1383. doi: 10.1097/TP.0b013e31818aa4b6
18. Robertsen I, Asberg A, Ingero AO, Vetthe NT, Bremer S, Bergan S et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. *Transplantation* 2015;99(3):528–532. doi: 10.1097/TP.0000000000000384
19. Tang JT, de Winter BC, Hesselink DA, Sombogaard F, Wang LL, van Gelder T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil in younger and elderly renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(4):812–822. doi: 10.1111/bcp.13154
20. Md Dom ZI, Collier JK, Carroll RP et al. Mycophenolic acid concentrations in peripheral blood mononuclear cells are associated with the incidence of rejection in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2018 Oct;84(10):2433–2442. doi: 10.1111/bcp.13704
21. Rhu J, Lee KW, Park H, Park JB, Kim SJ, Choi GS. Clinical Implication of Mycophenolic Acid Trough Concentration Monitoring in Kidney Transplant Patients on a Tacrolimus Triple Maintenance Regimen: A Single-Center Experience. *Ann Transplant* 2017 Nov 28;22:707–718. doi: 10.12659/aot.906041
22. Bozina N, Lalic Z, Nad-Skegro S, Boric-Bilusic A, Bozina T, Kastelan Z et al. Steady-state pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients: exploratory analysis of the effects of cyclosporine, recipients' and donors' ABCC2 gene variants, and their interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(9):1129–1140. doi: 10.1007/s00228-017-2285-4
23. Van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):871–880. doi: 10.1681/ASN.2005101070
24. Kulabusaya B, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y, van Gelder T, Praditpornsilpa K. Early pharmacokinetics of low dosage mycophenolate exposure in Thai kidney transplant recipients. *Int J Clin Pharm* 2019 Aug;41(4):1047–1055. doi: 10.1007/s11096-019-00848-w
25. Haller MC, Kammer M, Kainz A, Baer HJ, Heinze G, Oberbauer R. Steroid withdrawal after renal transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Med* 2017;15(1):8. doi: 10.1186/s12916-016-0772-6
26. Uptodate.com [Internet]. Glucocorticoid effects on the immune system. [updated 2020 Aug; cited 2020 Dec 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system>
27. Soblak J, Glyda M, Malec M, Chrzanowska M. Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil Metabolites in Older Patients on the Seventh Day After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 2021; 53(7):2212–2215. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.07.003
28. Heinbokel T, Elkhail A, Liu G, Edtinger K, Tullius SG. Immunosenesence and organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27(3):65–75. doi: 10.1016/j.trre.2013.03.001
29. Gabardi S, Tullius SG, Krenzien F. Understanding alterations in drug handling with aging: a focus on the pharmacokinetics of maintenance immunosuppressants in the elderly. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20(4):424–430. doi: 10.1097/MOT.0000000000000220
30. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab* 2011;12(7):601–610. doi: 10.2174/138920011796504527
31. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SWJ, Lee JE et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(1):77–89. doi: 10.1038/clpt.2011.104
32. Hortal L, Fernandez A, Losada A, Lorenzo M, Baamonde E, Plaza C et al. Study of the cyclosporine concentration at 2 hours in stable renal transplant patients and relation to body mass index. *Transplant Proc* 2016; 33 (7–8): 3110–3111. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02326-0
33. David-Neto E, Romano P, Triboni AHK, Ramos F, Agena F, Ebner PAR et al. Longitudinal Pharmacokinetics of Tacrolimus in Elderly Compared With Younger Recipients in the First 6 Months After

Renal Transplantation. *Transplantation* 2017; 101(6):1365–1372. doi: 10.1097/TP.0000000000001369

34. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ et al. Lower Calcineurin Inhibitor Doses in Older Compared to Younger Kidney Transplant Recipients Yield Similar Troughs. *Am J Transplant* 2012;12(12):3326–3336. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04232.x

35. Miura M, Satoh S, Kagaya H, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N et al. No impact of age on dose-adjusted pharmacokinetics of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone 1 month after renal transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(10):1047–1053. doi: 10.1007/s00228-009-0721-9

36. Wang CX, Meng FH, Chen LZ, Ren B, Li SX, Fei JG et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in senile Chinese kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39(5):1392–1395. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.02.082

37. Галеев ШР, Галеев РХ, Хасанова МИ, Готье СВ. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 44–52

Galeev SR, Galeev RK, Khasanova MI, Gautier SV. Comparative analysis of induction immunosuppressive therapy protocols in renal transplant recipients (retrospective review). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2020;22(2):44–52 (In Russ.). doi:10.15825/1995-1191-2020-2-44-52

38. Badowski M, Gurk-Turner C, Cangro C, Weir M, Philosophe B, Klassen D et al. The impact of reduced immunosuppression on graft outcomes in elderly renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23(6):930–937. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01028.x

39. Iwamoto H, Nakamura Y, Konno O, Tomita K, Ueno T, Yokoyama T et al. Immunosuppressive Therapy for Elderly Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2016; 48(3):799–801. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.039

40. Pascual J, Royuela A, Galeano C, Crespo M, Zamora J. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):825–832. doi: 10.1093/ndt/gfr374

41. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;22(8):CD005632

42. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89(1):1–14. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c518cc

43. Knight SR, Morris PJ. Steroid sparing protocols following nonrenal transplants; the evidence is not there. A systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2011;24(12):1198–1207. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01335.x

44. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol* 2011;33(2):157–167. doi: 10.1007/s00281-011-0259-7

45. Van Gelder T. Biomarkers in solid organ transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(12):2602–2604. doi: 10.1111/bcp.13391

46. Gray JN, Wolf-Doty T, Sulejmani N, Gaber O et al. Kidney-Care Guided Immuno-Optimization in Renal Allografts: The KIRA Protocol. *Methods Protoc* 2020 Sep 30;3(4):68. doi: 10.3390/mps3040068

47. Kho M, Cransberg K, Weimar W, van Gelder T. Current immunosuppressive treatment after kidney transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(8):1217–1231. doi: 10.1517/14656566.2011.552428

Сведения об авторах:

Федулкина Вероника Андреевна
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 926 398-6703, E-mail: v.fedulkina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1773-9971

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 916 148-2790, E-mail: vatazin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8497-0693

Проф. Кильдюшевский Александр Вадимович, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 903 614-8665, E-mail: kildushev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7079-8383

Проф. Зулкарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 916 705-9899, E-mail: 7059899@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5405-7887

Губина Дарья Владимировна
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Тел.: +7 926 326-6646, E-mail: penzevad@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3015-1382

About the authors:

Fedulkina Veronika Andreevna, MD
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 926 398-6703, E-mail: v.fedulkina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1773-9971

Prof. Vatazin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, DMedSci
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 916 148-2790, E-mail: vatazin@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8497-0693

Prof. Kildushevskiy Alexandr Vadimovich, MD, PhD, DMedSci
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 903 614-8665, E-mail: kildushev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7079-8383

Prof. Zulkarnaev Alexey Batyrgaraevich MD, PhD, DMedSci
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 916 705-9899, E-mail: 7059899@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5405-7887

Gubina Darya Vladimirovna
129110, Russia, Moscow, Schepkina str., 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute. Tel.: +7 926 326-6646, E-mail: penzevad@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3015-1382

Вклад авторов: В.А.В. – общее руководство, К.А.В. – концепция исследования, Ф.В.А – анализ литературы, написание исходного варианта текста, З.А.В. – окончательное редактирование текста рукописи, Г.Д.В. – подготовка списка литературы.

Authors contribution: V.A.V. – general management, K.A.V. – the concept of the research, F.V.A – analysis of the literature, writing the original version of the text, Z.A.B. – final editing of the text of the manuscript, G.D.V. – preparation of a list of references.

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

Статья поступила в редакцию 27.12.2021;
одобрена после рецензирования 04.02.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 27.12.2021;
approved after reviewing 04.02.2022;
accepted for publication 28.04.2022

© Ю.В. Лаврищева, А.О. Конради, А.А. Яковенко, А.Ш. Румянцев, 2022
УДК [616.132.2-089.843-073.755.4-06 : 616.61-001] : 577.088

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-34-45

БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОСТКОНТРАСТНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

*Юлия Владимировна Лаврищева¹✉, Александра Олеговна Конради²,
Александр Александрович Яковенко³, Александр Шаликович Румянцев^{4,5}*

^{1,2} Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ lavrisheva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

² konradi@almazovcentre.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

³ leptin-rulit@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

^{4,5} rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

РЕФЕРАТ

Высокая распространенность ишемической болезни сердца требует увеличения интервенционных вмешательств с использованием рентгеноконтрастных веществ (РКВ). Одним из возможных последствий является развитие острого повреждения почек (ОПП). Ранее формирование ОПП после процедуры с введением контраста всегда расценивалось как контраст-индуцированное. Учитывая сложность патогенеза ОПП, в настоящее время рекомендуется использовать более всеобъемлющий термин «постконтрастное ОПП» (ПК-ОПП). Основным критерием диагностики считается увеличение концентрации сывороточного креатинина не менее чем на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или не менее чем в 1,5–1,9 раза от исходного уровня в течение 48–72 ч после процедуры. ПК-ОПП является частым осложнением после внутрисосудистого введения йодсодержащих контрастных веществ и ассоциировано с увеличением длительности пребывания в стационаре и неблагоприятным отдаленным прогнозом, включая нежелательные сердечно-сосудистые события, а также трансформацию в хроническую болезнь почек. ПК-ОПП развивается у 5–20 % госпитализированных пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Аналоги йодсодержащих РКВ пока не разработаны, поэтому полностью избежать ПК-ОПП не представляется возможным. Основным диагностическим критерий не является биомаркером по сути, а отражает тяжесть уже состоявшегося повреждения. В связи с этим актуальным остается вопрос о поиске таких биомаркеров, которые способствовали бы не только ранней диагностике, но и профилактике данного осложнения. В настоящее время идентифицированы новые и более ранние сывороточные и мочевые биомаркеры для диагностики повреждения почек, которые могут быть выявлены до момента повышения уровня креатинина в сыворотке крови. В обзоре представлена информация о наиболее актуальных биомаркерах ПК-ОПП.

Ключевые слова: острое повреждение почек, чрескожные коронарные вмешательства, сердечно-сосудистые события, биомаркеры, рентгеноконтрастные вещества, креатинин

Для цитирования: Лаврищева Ю.А., Конради А.О., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Биомаркеры острого постконтрастного повреждения почек у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства. *Нефрология* 2022;26(2):34-45. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-34-45

BIOMARKERS OF ACUTE POST-CONTRAST KIDNEY INJURY IN PATIENTS UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

*Yulia V. Lavrishcheva¹✉, Alexandra O. Konradi², Alexandr A. Jakovenko³,
Alexandr Sh. Rumyantsev^{4,5}*

^{1,2} Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³ Department of Nephrology and Dialysis, 4Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Department of Propedeutics of internal diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Department of Faculty therapy, Saint-Petersburg state University, Saint-Petersburg, Russia

¹ lavrisheva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

² konradi@almazovcentre.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

³ leptin-rulit@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

^{4,5} rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

ABSTRACT

The high prevalence of coronary heart disease requires an increase in interventional interventions using X-ray contrast agents. One of the possible consequences is the development of acute kidney injury (AKI). Previously, the formation of AKI after the procedure with the introduction of contrast was always regarded as contrast-induced. Given the complexity of the pathogenesis of AKI, it is currently recommended to use a more comprehensive term "post-contrast AKI" (. The manifestations of PC-AKI include an absolute (greater than or equal to 0.3 or more or equal to 0.5 mg / dL) or relative (greater than or equal to 25 %) increases in serum creatinine (sCr) compared with baseline values, occurring 48–72 hours after intravascular administration of RKV. PC-AKI is a common complication following intravascular administration of iodine-containing contrast media and is associated with prolonged hospital stay and poor long-term prognosis, including unwanted cardiovascular events, and complete loss of renal function. PC-AKI occurs in 5-20% of hospitalized patients undergoing percutaneous coronary interventions. Unfortunately, there are currently no analogues of iodine-containing RKV, and therefore the question of finding optimal PC-AKI biomarkers for the purpose of early diagnosis and prevention of this formidable complication remains relevant. The diagnosis of PC-AKI is based on an increase in serum creatinine, which is a late biomarker of kidney damage. New and earlier serum and urinary biomarkers for the diagnosis of kidney damage have now been identified that can be detected before serum creatinine levels rise. This article provides information on the most relevant and modern biomarkers of PC-AKI.

Keywords: acute kidney injury, percutaneous coronary interventions, cardiovascular events, biomarkers, X-ray contrast agents, creatinine

For citation: Lavrishcheva Yu.A., Konradi A.O., Yakovenko A.A., Rumyantsev A.S. Biomarkers of acute post-contrast kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):34-45 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-34-45

ВВЕДЕНИЕ

Этиология острого повреждения почек (ОПП) включает разнообразные внешние и внутренние причины. Памятуя базисный принцип медицины – «не навреди», особое внимание уделяется воздействию лекарственных препаратов и диагностических средств. Снижение выделительной функции почек после интервенционных вмешательств с использованием рентгеноконтрастных веществ (РКВ) далеко не всегда позволяет проследить причинно-следственную связь между ними. Поэтому в последнем пересмотре рекомендаций Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) рекомендуется использовать термин «постконтрастное ОПП» (ПК-ОПП) [1]. Практически все наблюдательные исследования и мета-анализы по данной проблеме основываются на ретроспективных данных. Основное ограничение заключается в том, что при данном дизайне, как правило, нет возможности контролировать все возможные искажающие факторы. Поэтому объективизировать реально лишь ассоциацию, но не причинно-следственную связь.

Основным критерием диагностики ПК-ОПП считается увеличение концентрации сывороточного креатинина не менее чем на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или не менее чем в 1,5–1,9 раза от исходного уровня в течение 48–72 ч после процедуры [1, 2]. Уровень сывороточного креатинина (sCr) после внутрисосудистого введения РКВ достигает пика на 3–5-е сутки и нормализуется обычно в течение 2 нед [2]. При строгом следовании перечисленным критериям диагноз ОПП возможно установить только на 2–3-и сутки от момента события. К тому же следует учитывать, что временные рамки ОПП вообще ограничены одной неделей [3]. Кроме того,

изменение уровня sCr крови может быть обусловлено не только затруднением экскреции почками, но и темпами его продукции (мышечная масса, пол, возраст), а также состоянием гидратации [3]. Все перечисленное делает sCr недостаточно специфичным для диагностики ПК-ОПП и стимулирует интерес к поиску других биомаркеров, позволяющих в более ранние сроки выявить повреждение почек. Несмотря на это, ПК-ОПП является третьей по частоте причиной внутрибольничного развития ОПП после снижения почечной перфузии в рамках преренального ОПП и лекарственной нефротоксичности [4, 5]. Распространённость ПК-ОПП варьирует в широких пределах и может достигать 20% пациентов госпитализированных по любому поводу [4, 5].

Условно все биомаркеры можно разделить на 2 функциональные группы:

1) отражают изменения экскреторной функции почек (например, sCr или цистатин С, Cys-C);

2) отражают структурное повреждение почек (например, молекула 1 повреждения почек, интерлейкин-18, ИЛ-18).

За последние годы для ранней диагностики ОПП были предложены ряд новых биомаркеров. Повышение из концентрации в сыворотке крови и/или моче может отражать разные патофизиологические механизмы:

- нарушение экскреторной функции почек;
- нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах;
- высвобождение из поврежденных клеток;
- увеличение продукции в ответ на клеточное/тканевое повреждение.

Комбинируя исходный набор параметров, стало возможным выделить 4 групп пациентов:

1. без изменения маркеров;

2. с изменениями только функциональных маркеров;
3. с изменениями только маркеров повреждения;
4. с изменениями и функциональных маркеров и маркеров повреждения.

Такая категоризация позволяет выделить пациентов с субклиническим ОПП, когда отмечается увеличение маркеров повреждения без одновременного снижения экскреторной функции почек. В качестве примера можно представить ситуацию, когда на фоне воздействия нефротоксичного препарата снижение экскреторной функции почек либо не происходит, либо она определяется через некоторый промежуток времени после обнаружения повреждения почек. Весьма вероятно, что именно такие пациенты имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, включая необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ) и смерть [6].

Идеальный биомаркер для определения ПК-ОПП должен соответствовать семи критериям [7]:

1. Высокочувствительный и высокоспецифичный.
2. Из легкодоступных источников (кровь или моча).
3. Легко и быстро измеряемый.
4. Экономичный.
5. Эффективен для диагностики в субклинической фазе ОПП.
6. Быстро реагирует в ответ на лечебные мероприятия.
7. Позволяет стратифицировать риска и прогнозировать исход повреждения почек.

8. Дает информацию о механизме развития ОПП.

Патофизиология ПК-ОПП

РКВ могут вызывать острое повреждение канальцевого эпителия благодаря трем основным механизмам [8, 9]:

1. прямой цитотоксический эффект;
2. нарушение внутрипочечной гемодинамики;
3. активация перекисного окисления липидов.

Цитотоксические эффекты РКВ включают активацию апоптоза, снижение устойчивости клеточных мембран, повышение активности ферментов щеточной каймы и лизосом; фрагментацию клеточной ДНК; угнетение сигнального пути PI3K/AKT/mTOR; активацию сигнального пути MAPK, ядерного транскрипционного фактора κ B, а также каспаз [8, 9]. Считается, что ядерный фактор κ B и N-концевые киназы c-Jun участвуют в активации синтеза провоспалительного IL-8 [9].

Нарушения внутрипочечной гемодинамики – результат дисбаланса между активностью вазоконстрикторов и вазодилататоров. Высокая осмоляль-

ность РКВ способствует начальному увеличению внутрипочечного кровотока и, соответственно, скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В ответ на увеличение СКФ компенсаторно усиливается реабсорбция натрия клетками проксимальных канальцев. Работа натрий-калиевой АТФазы требует значительных затрат энергии: на один цикл – от 7 до 11 ккал/моль. Довольно быстрое истощение локальных энергетических ресурсов вызывает активацию местных регуляторных механизмов с увеличением продукции вазодилататоров (аденозин, оксид азота, простагландин E₂), что приводит к перераспределению кровотока. Внутриклубочковое давление снижается (а следовательно, снижается и СКФ). В связи с этим на 10–25% больше крови попадает в перитубулярные капилляры. С одной стороны, это увеличивает скорость синтеза АТФ. Вместе с тем, облигатная реабсорбция натрия прямо пропорциональна СКФ. Поэтому снижение первой обуславливает снижение второй. В условиях увеличения энергообеспечения такой механизм способствует «выживанию» клеток эпителия проксимальных канальцев. Однако биосинтез простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов включает стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот, что оказывает влияние не только непосредственно на тонус сосудов микроциркуляторного русла, но и увеличивает адгезивно-агрегационные свойства форменных элементов крови [10].

БИОМАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

Креатинин

Креатинин является наиболее широко используемым эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2]. Он синтезируется с постоянной скоростью и свободно фильтруется в клубочках в обычных условиях. Однако при снижении СКФ включается механизм его удаления путем секреции в дистальных канальцах [2]. Мощность этого механизма составляет от 10 до 40% от его обычной продукции [2]. Это удобный и дешевый биомаркер, но на его концентрацию в сыворотке крови влияют несколько факторов, включая возраст, пол, физическую активность, лекарственные средства, мышечную массу, статус питания, объем пищи и ее состав [2].

Как уже упоминалось, при ПК-ОПП отмечается медленная динамика sCr. Кроме того, следует отметить, что увеличение его концентрации в сыворотке крови ассоциируется с повреждением не менее 50% массы действующих нефронов. Необходимо упомянуть о том, что верхняя граница нормы sCr варьирует в зависимости от лаборатории. Так, в двух

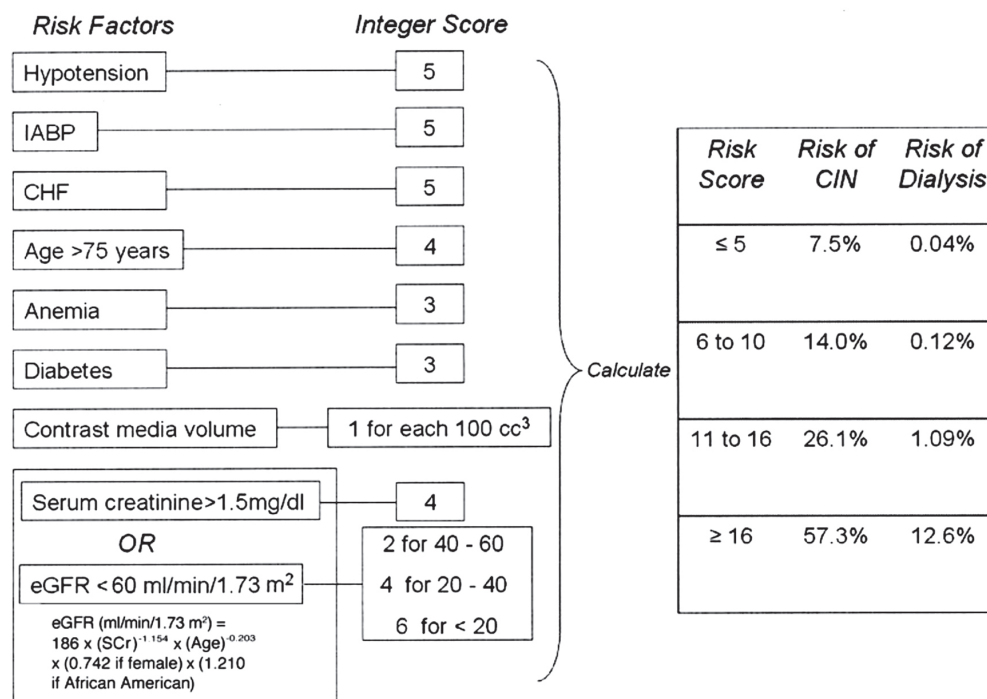


Рисунок. Шкалы риска контраст-индуцированной нефропатии.

Figure 1. Risk scores for contrast-induced nephropathy.

CIN – контраст-индуцированная нефропатия; Hypotension – систолическое АД менее 80 мм рт. ст., требующее ведения инотропов или использования в течение не менее 1 ч после процедуры или внутриаортальной баллонной контрпульсации (IABP) в течение 24 ч до или после процедуры; CHF – сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA или отек легких в анамнезе; Age – возраст; Anemia – анемия; Diabetes – сахарный диабет; Contrast media volume – объем введенного контрастного вещества; cc³ – миллилитры; Serum creatinine – креатинин сыворотки крови; eGFR – расчётная скорость клубочковой фильтрации до процедуры; Risk score – число баллов; Risk of CIN – вероятность развития контраст-индуцированной нефропатии; Risk of Dialysis – вероятность использования гемодиализа.

наиболее известных сетевых лабораториях Санкт-Петербурга – «Хеликс» и «Инвитро» значения для взрослых мужчин составляют 106 и 104 мкмоль/л соответственно, а для женщин – 80 и 90 мкмоль/л. Отчасти по этой причине при ОПП более важным считают повышение sCr на 27 мкмоль/л и выше безотносительно к абсолютным его значениям.

Несмотря на критические замечания в адрес расчетных формул по креатинину, нельзя не отметить полезность использования шкалы риска развития контраст-индуцированной нефропатии, разработанной R. Mehran и соавт. [11].

Альбуминурия

Альбуминурия – важный маркер повреждения структуры и функции клубочков/проксимальных канальцев. Кроме того, это известный маркер прогрессирования хронической болезни почек. Однако ее величина взаимосвязана с особенностями питания, физической активности, приемом некоторых лекарственных препаратов и клиническими состояниями (например лихорадкой) [12]. Хотя термин «микроальбуминурия» не рекомендован к употреблению, тем не менее, его нередко используют при публикации наблюдательных исследований. Под микроальбуминурией понимают такое

количество альбумина в моче, которое находится ниже порога определения альбумина с помощью обычных индикаторных тест-полосок. Потеря этого белка в пределах от 30 до 300 мг/л трактуется как альбуминурия, более 300 мг/л – ассоциируется с протеинурией [12, 13]. Альбуминурия не менее 30 мг/сут, как правило, отражает изменения структуры стенки гломерулярных капилляров [13]. Чтобы преодолеть трудности, связанные со сбором суточной мочи, альбуминурию оценивают по количеству альбумина, стандартизованному на количество креатинина в однократном образце мочи [13]. Ограничения использования альбуминурии при ОПП связаны, в первую очередь, именно с коррекцией показателя на уровень креатинина в моче. На начальном этапе развития синдрома он снижается, а затем постепенно увеличивается. Соответственно и соотношение альбумин/креатинин мочи сначала завышает, а впоследствии занижает истинную величину альбуминурии [13]. Кроме того, следует учитывать, что альбуминурия может отражать не только наличие ОПП, но и ХБП, независимо от этиологии последней (артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания крови и т.д.) [14]. В этом отношении представляет интерес подход, ко-

торый был использован С. Wang и соавт. [15]. Авторы использовали произведение объема вводимого контрастного вещества на соотношение альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль) в разовой порции. Отрезная точка 1186 единиц обладала чувствительностью 80,0% и специфичностью 62,2% и улучшала точность прогноза развития ОПП в 5 раз.

Цистатин С (Cys-C)

Цистатин С – функциональный биомаркер клубочковой фильтрации, более чувствительный, чем sCr для выявления острых (в течение 24 ч) изменений функции почек [16]. Это белок с молекулярной массой 13 кДа, член семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ, который присутствует во всех ядродержащих клетках. Cys-C фильтруется клубочками и затем метаболизируется в клетках проксимальных почечных канальцев после опосредованного мегалином эндоцитоза [16]. Cys-C не секретируется проксимальными почечными канальцами. Все клетки тела, содержащие ядра, производят цистатин С со стабильной скоростью. Таким образом, концентрация цистатина С в крови коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации [17, 18]. Уровень белка в крови не зависит от массы тела и роста, мышечной массы и пола [18]. Референтные уровни Cys-C сыворотки (мг/л): мужчины – 0,50–0,96; женщины – 0,57–0,96 [19]. По этим причинам Cys-C сыворотки крови может быть полезным маркером для выявления как хронических, так и острых изменений СКФ [20, 21]. Кроме того, Cys-C распределяется во внеклеточной жидкости, тогда как креатинин распределяется, в том числе, и во внутриклеточной жидкости, поэтому при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² повышение его сывороточной концентрации происходит в 2,0–2,5 раза медленнее [22, 23]. Было показано, что при ПК-ОПП пик уровня Cys-C в сыворотке крови достигается уже через 24 ч после введения РКВ, что позволяет выявлять даже незначительные изменения СКФ [24, 25]. Вместе с тем, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности показателя (81,8 и 98,2% соответственно) отмечается лишь при увеличении его концентрации не менее чем на 50% после рентгеноконтрастной процедуры [26]. С. Brigootti и соавт. продемонстрировали, что у 410 пациентов с хроническим заболеванием почек, перенесших коронарную и/или периферическую ангиографию и/или ангиопластику, повышение концентрации Cys-C в сыворотке более или равное 10% через 24 ч после воздействия РКВ было связано с увеличением sCr не менее 27 мкмоль/л и также являлось независимым предиктором серьезных последствий в течение 1 года, включая смерть

и необходимость начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) [27]. При этом важно отметить, что повышение уровня Cys-C в сыворотке менее чем на 10% в течение 24 ч исключало ПК-ОПП [27]. В обычных условиях Cys-C в моче обнаруживаться не должен, поэтому его появление в моче рассматривают в качестве маркера нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах, при которой он может возрастать до 200 раз, особенно при развитии ОПП [27]. Референтные уровни цистатина С в моче (мг/л): в норме – 0,096±0,044; при тубулярных заболеваниях – 4,31±3,85; при гломерулярных заболеваниях – 0,106±0,133 [28]. Верхний референтный предел для Cys-C мочи не зависит от пола и возраста [28].

Бета 2-микроглобулин (B2M, B₂M, Thymotaxin, Beta₂-Microglobulin)

B2M был впервые обнаружен в 1964 году в моче при отравлениях кадмием и у пациентов с болезнью Вильсона [29]. Третичная структура молекулы подобна константному домену иммуноглобулинов, однако, в отличие от них B2M не образует димеры, а скорее, ассоциируется с основным комплексом гистосовместимости I (МНС-I)/человеческим лейкоцитарным антигеном I (HLA-I) на поверхности всех ядродержащих клеток [27]. В условиях клеточного цикла он диссоциирует от тяжелой цепи и в виде мономера с молекулярной массой 11,8 кДа поступает в циркуляцию, в связи с чем свободно фильтруется, а затем реабсорбируется и метаболизируется клетками проксимальных канальцев [30]. Коэффициент просеивания составляет 0,91±0,14 [31]. Референтные значения для концентрации в моче B2M составляют не более 0,3 мг/л [31]. В отличие от креатинина уровень B2M в сыворотке крови не зависит от мышечной массы, и его повышение происходит раньше, чем креатинина [32]. При ПК-ОПП у 96 пациентов со стабильной стенокардией, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), уровень показателя увеличивался до 4,2±2,6 мг/л [33]. По данным S. Li и соавт., которые рандомизировали 424 пациента, подвергшихся воздействию РКВ, показатели прогностической ценности B2M о развитии ПК-ОПП составили: площадь под кривой AUC – 0,791 (0,717–0,866), чувствительность – 67,3%, специфичность – 69,4%, отрезная точка – 2,54 мг/л [34]. Через 24 ч они увеличились: площадь под кривой – AUC 0,842 (0,775–0,909), чувствительность – 71,2%, специфичность – 88,2%, отрезная точка – 3,03 мг/л. Через 48 ч показатели стали еще более значимыми: площадь под кривой – AUC 0,937 (0–1,000), чувствительность – 86,5%, спец-

ифичность – 85,5%, отрезная точка – 3,29 мг/л. Результаты многомерного регрессионного анализа подтвердили, что исходный уровень В2М, Cys-C, креатинина и расчетной СКФ были независимыми предикторами ПК-ОПП [34].

Ретинол-связывающий белок (Retinol-Binding protein, RBP)

Ретинол-связывающий протеин (RBP) – белок с молекулярной массой 21 кДа, синтезируется в печени и является транспортером витамина А из печени в различные органы и ткани [35]. Доля «свободной» формы RBP в сыворотке крови составляет около 14% от общего его количества, остальная часть циркулирует в комплексе с белком-носителем, транстиретином, как RBP-транстиретин, с молекулярной массой 76 кДа. В литературе обычно упоминается «свободная» форма RBP в плазме, которая фильтруется почечными клубочками, во многом таким же образом, как и В2М [35]. До недавнего времени считалось, что он свободно фильтруется, а затем реабсорбируется и метаболизируется клетками проксимальных канальцев. Несмотря на то, что коэффициент просеивания для этого белка по предварительным данным составлял $0,380 \pm 0,057$, его относили к показателям канальцевых дисфункций [31]. Однако недавно были опубликованы уточненные данные о величине коэффициента просеивания для RBP, результаты оказались неожиданными: $0,097 \pm 0,017$ [36]. Поэтому, вероятно, предстоит пересмотреть взаимосвязь динамики RBP только с канальцевыми нарушениями. Следует отметить также важную особенность: концентрация RBP не зависит от величины pH мочи по сравнению, например, с В2М [37]. В условиях дефицита витамина А сывороточная концентрация RBP снижается и, как следствие, теоретически определение его мочевого экскреции в данной ситуации может давать ложноотрицательные результаты при развитии ОПП [2]. При диагностике острого канальцевого некроза у пациентов, поступающих в ОРИТ, значение площади под ROC-кривой при оценке мочевого экскреции РСП составило 0,80 [4].

БИОМАРКЕРЫ СТРУКТУРНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

N-ацетил-β-d-глюкозаминидаза (NAG)

N-ацетил-β-d-глюкозаминидаза (NAG) обладает молекулярной массой около 130 кДа. Она катализирует реакцию гидроксилирования терминальных остатков глюкозы в гликопротеинах и является наиболее активной глюкозидазой лизосом в клетках проксимальных канальцах [38]. Считается, что размеры NAG не позволяют ей проходить через

клубочковый фильтр. Несмотря на то, что при повреждении проксимальных канальцев возможна ее утечка в мочу из перитубулярных капилляров, фермент относят к показателям канальцевых дисфункций [38]. Важным доводом в пользу такого представления считается очень низкий коэффициент просеивания для белков с подобной молекулярной массой $4,2 \pm 0,28 \times 10^{-5}$ [31]. Следует также учитывать, что увеличение содержания NAG в моче может быть не только результатом повреждения проксимальных канальцев, но и отражать повышенную лизосомальную активности без разрушения клеток [38]. L. Ren и соавт. обследовали 590 пациентов, которым была выполнена коронарная ангиография как по поводу стабильной, так и нестабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [39]. Концентрация NAG в моче увеличилась с $24,5 \pm 8,7$ до $44,1 \pm 10,2$ ЕД/л в первые сутки до $37,8 \pm 7,9$ ЕД/л на вторые сутки от момента развития ПК-ОПП и нормализовалась в течение 1 нед [39]. В ряде работ было показано увеличение концентрации NAG после введения экспериментальным животным нефротоксичных веществ – цисплатина, ртути, гентамицина [40–42]. Подобные эффекты удавалось подавлять антиоксидантами, это позволяет предполагать, что NAG является чувствительным маркером острого окислительного стресса независимо от причин развития ОПП [43].

Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL)

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), представляет собой белок, связанный с желатиназой нейтрофилов человека с молекулярной массой 25 кДа, который относится к суперсемейству липокалинов [44]. Он обязан своим названием тому, что сначала был обнаружен в лизосомах нейтрофилов, а позже была подтверждена его экспрессия во многих тканях, включая эпителий почечных канальцев [45]. Проксимальные канальцы продуцируют мономерную (в основном) и гетеродимерную формы этого белка [45]. NGAL фильтруется клубочками, а затем реабсорбируется проксимальными канальцами, где он частично расщепляется мегалином и частично выводится с мочой. Концентрация NGAL у здорового человека составляет 20 нг/мл как в сыворотке крови, так и в моче [45]. Экспрессия NGAL увеличивается при наличии бактериальной инфекции, а повышенные концентрации в циркулирующей крови позволяют различать бактериальную и вирусную инфекцию [46]. Несвязанное железо может катализировать образование (реакция Габера–Вейсса) свободных радикалов. В свою очередь увеличение их концен-

трации активирует не только пероксидацию липидов, но и окислительную модификацию (которая с учетом их многообразной функциональной нагрузки в тканях может носить избирательный и специфический характер). Гидроксильный радикал ($\text{OH}\cdot$) и супероксидный анион-радикал ($\text{O}_2\cdot^-$) способны не только разрушать боковые цепи аминокислотных остатков, но и вызывать окисление самого скелета полипептидной цепочки в области α -углеродного атома с последующей фрагментацией молекулы. Катализируемое железом повреждение считается одним из самых ранних событий в развитии острой дисфункции почек [47]. NGAL способен специфически с высоким сродством связываться с сидерофорами, которые являются хелаторами железа. Постулируется, что образование комплексов NGAL–сидерофор–железо выполняет ренопротективную роль, поэтому повышенные концентрации NGAL могут представлять физиологический или адаптивный ответ на повреждение [48]. Экспрессия NGAL быстро индуцируется в нефроне в ответ на повреждение и воспаление почечного эпителия и рассматривается, однако, как биомаркер не только ОПП, но и ХБП [35, 45]. По этой причине основывать диагностический вердикт, вероятно, следует на динамике показателя. Повреждение клеток почечных канальцев сопровождается повышением его концентрации в плазме и моче намного раньше по сравнению с sCr [35]. Таким образом, NGAL можно рассматривать как достаточно независимый маркер ОПП [49, 50]. В проспективном исследовании 451 пациента в критическом состоянии различной этиологии было показано, что у 19% развилось острое повреждение почек в течение 48 ч (диагностика на основании динамики sCr). Концентрации NGAL в моче предсказывали, хотя и не слишком хорошо, развитие ОПП независимо от возраста, исходной концентрации креатинина в сыворотке крови и тяжести заболевания; площадь под кривой AUC – 0,64 (95% доверительный интервал – 0,570,71). Однако учет концентрации NGAL в моче в этой группе пациентов улучшил прогностическую ценность шкалы APACHE II – площадь под кривой AUC – 0,82 (95% доверительный интервал – 0,75–0,88). [51]. К ограничениям использования NGAL мочи следует отнести внутри и межиндивидуальные вариации показателя. В связи с этим рекомендуют использовать не абсолютную его концентрацию, а отношение NGAL–креатинин [52].

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1)

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин

типа 1 – рецептор фосфатидилсерина с молекулярной массой 90 кДа. В его составе имеется домен муцина и иммуноглобулина. Белок экспрессируется при повреждении почек и позволяет им распознавать и фагоцитировать поврежденных клетки проксимальных канальцев [53]. Внеклеточный домен KIM-1 отделяется от поверхности клетки за счет активации металлопротеиназ, что, скорее всего, является причиной повышенного высвобождения KIM-1 с мочой на фоне ОПП [54]. У здоровых людей в моче KIM-1 не определяется [53]. W.K. Han и соавт. продемонстрировали, что уровень KIM-1 мочи при ишемическом остром канальцевом некрозе повышается в 3,5 раза по сравнению с другими причинами ОПП [55]. Вероятно, одно из самых масштабных исследований проведено D. Akdeniz и соавт., которые определяли уровень KIM-1 в моче у 3200 пациентов без ХБП, которым была проведена коронарография. Уровни KIM-1 измеряли до, а также через 6 и 48 ч после воздействия РКВ [56]. ПК-ОПП выявлено у 52 человек. По результатам ROC-анализа отрезная точка через 6 ч составила 36 нг/л, площадь под кривой AUC – 0,797 при одинаковой чувствительности и специфичности – 75%. В. Liao и соавт. обследовали 240 пациентов, которым была выполнена коронарография [57]. У 25 человек развилось ПК-ОПП. Исходный уровень KIM-1 в моче составил $28,28 \pm 4,47$ и $27,35 \pm 3,96$ нг/л соответственно в группах с ОПП и без ОПП. В дальнейшем отмечалось нарастание KIM-1 в моче только в группе ОПП: через 6 ч – $64,33 \pm 9,58$ нг/л, через 12 ч – $74,23 \pm 10,86$ нг/л, через 24 ч – $71,46 \pm 9,62$ нг/л. В дальнейшем отмечалось снижение показателя. Роль KIM-1, как раннего биомаркера ПК-ОПП, была подтверждена также у 145 пациентов с сахарным диабетом, подвергшихся воздействию РКВ [58]. У этих пациентов уровни sCr были измерены до и после 24–48 ч после введения РКВ. Значения KIM-1 в моче оценивали на исходном уровне и в течение 2, 6, 12, 24 и 48 ч после применения РКВ. Всего у 19 пациентов развилась КИ-ОПП, которую диагностировали по уровню sCr. Наблюдалась значительная разница между уровнями KIM-1 в моче, измеренными через 2, 6, 12, 24 ч после процедуры, и уровнями до процедуры в группе ПК-ОПП. Не наблюдалось никакой разницы в уровне sCr, измеренном до и после 24 ч после процедуры [58]. Не так давно M.T. Wybraniec и соавт. показали, что уровень KIM-1 в моче, превышающий 0,425 нг/мг через 6 ч после введения РКВ, с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывают КИ-ОПП у пациентов, перенесших коронарную ангиографию [59]. Следует

отметить, что ранняя экспрессия молекулы KIM-1 может рассматриваться как адаптивный механизм, позволяющий восстановить функцию канальцев путем удаления погибших клеток и эпителиально-мезенхимальной трансформации, однако, продолженная гиперпродукция KIM-1 является неотъемлемым звеном хронического воспаления и фиброза в тубулоинтерстициальной ткани [57].

Интерлейкин-18 (IL-18)

IL-18 (IFN γ -индуцирующий фактор) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый клетками разных типов, в том числе, макрофагами, остеобластами, клетками эпителия кишечника и проксимальных канальцев почек [60]. Зрелый белок IL-18, образующийся под действием каспазы-1 и нейтрофильной протеиназы-3, это гликозилированный протеин с молекулярной массой 18,3 кДа. Он относится к семейству IL-1 [60]. Уровень IL-18 в моче повышается при остром канальцевом некрозе, но не при преренальном ОПП [61]. В метаанализе 23 исследований с участием 4512 пациентов было показано, что IL-18 мочи является хорошим биомаркером ОПП у пациентов, перенесших кардиохирургические операции и после коронарографии [62]. Авторы отметили, что в большинстве исследований увеличение концентрации IL-18 начинается уже через 4–6 ч после врачебного или диагностического вмешательства, а отрезная точка находилась в пределах 25–50 пг/мл. Тем не менее, уровень IL-18 в моче для прогнозирования ОПП оказался субоптимальным с низкой чувствительностью (0,58; 95% ДИ, 0,52–0,64) и средней специфичностью (0,75; 95% ДИ, 0,70–0,80).

Белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма (L-FABP)

Семейство белков, связывающих жирные кислоты, состоит из протеинов с молекулярной массой 15 кДа, присутствующих в цитоплазме тканей, где осуществляется метаболизм жирных кислот [63]. Эти белки выступают в качестве внутриклеточных шаперонов, осуществляющих транспорт липидов внутри клетки. В клетках проксимальных канальцев почек белки, связывающие жирные кислоты, транспортируют свободные жирные кислоты в митохондрии или пероксисомы, где они метаболизируются путем бета-окисления [63]. В почках встречаются 2 типа белков: печеночный (L-FABP), локализованный в лизосомах проксимальных извитых и прямых канальцах почек (может реабсорбироваться из клубочкового фильтрата через мегалин – мультилиганд эндцитотического рецептора проксимальных канальцев), и сердечный (H-FABP), расположенный в почечных дистальных

канальцах. В промоторной области гена L-FABP присутствует элемент, реагирующий на гипоксию, и в некоторых исследованиях сообщалось, что концентрация L-FABP в моче увеличивалась параллельно со снижением перитубулярного кровотока, таким образом, L-FABP может определяться при изменении почечной гемодинамики после введения РКВ [64]. У здоровых лиц L-FABP не обнаруживается в моче [64]. А. Kamijo и соавт., используя трансгенную модель на мышах для экспрессии человеческого L-FABP, сопоставили уровни этого белка в моче с тяжестью тубулоинтерстициального повреждения, вызванного чужеродным белком, а также представили клинические данные, согласно которым у пациентов с заболеваниями почек уровень мочевого L-FABP коррелировал с поражением почечных канальцев [65]. К. Negishi и соавт. изучали в эксперименте ОПП, индуцированное цисплатином и ишемией–реперфузией [66]. Уровень L-FABP экспоненциально увеличился уже через 2 ч после инъекции цитотоксина. При ОПП, индуцированном ишемией, уровень L-FABP увеличивался более чем в 100 раз даже в условиях 5-минутной ишемии с последующей реперфузией в течение 1 ч. Степень гистологических повреждений почечной ткани возрастала пропорционально дозе цисплатина и времени ишемии. В клинических исследованиях было показано, что концентрация L-FABP в моче повышалась при ОПП через несколько часов после кардиохирургического вмешательства [67]. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов с ОПП на фоне сепсиса, внутривенного введения РКВ [68]. Н. Bachorzewska-Gajewska и соавт. обследовали 25 пациентов с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, перенесших коронарографию по поводу нестабильной стенокардии: содержание L-FABP в моче значительно увеличилось как через 4 ч, так и оставалось повышенным до 48 ч после рентгеноконтрастной процедуры [69]. Нормальная концентрация L-FABP в моче составляет $4,2 \pm 2,4$ мг/г [70]. Увеличение показателя более 24,5 мг/г после коронарной ангиографии позволяло предсказывать развитие ПК-ОПП с чувствительностью 82% и специфичностью 69% [70].

Мидкин (МК)

Мидкин (МК) представляет собой гепарин-связывающий фактор роста с молекулярной массой 13 кДа. Он выполняет ряд важных функций, как, например, роста, выживаемости и миграции воспалительных клеток [71]. У здорового человека его продукция ограничена почками, легкими, щитовидной железой и тонкой кишкой [71]. В почках МК экспрессируется как в клетках проксимальных

канальцев, так и в эпителиальных клетках дистальных канальцев, и в меньшей степени в эндотелиальных клетках и индуцируется окислительным стрессом через активацию фактора 1-альфа, вызванного гипоксией [72, 73]. Патологические роли МК разнообразны – от возникновения ОПП до прогрессирования ХБП [73]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что после ишемического/реперфузионного повреждения (перевязка почечных артерий в течение 90 мин) экспрессия мидкина повышается в клетках проксимальных канальцев и стимулирует инфильтрацию интерстиция воспалительными клетками [72]. Уровень показателя в моче здоровых лиц составляет $2 \pm 0,11$ пг/мл [73]. Отрезная точка МК при ОПП определена как более 11,5 пг/мл с чувствительностью 87% и специфичностью 85% [74]. При этом площадь под кривой при ROC-анализе для МК составила 0,88, а для NGAL – 0,80. Исходные значения МК в моче у пациентов с ОПП и без него до операции по поводу аневризмы брюшного отдела аорты не различались [74]. Уровни МК в моче в периоперационном периоде у пациентов с ОПП были стабильно выше, чем у пациентов без ОПП, и достигли пика во время демпфирования аорты (через 1 ч после пережатия). Интересно, что рост МК в моче у пациентов с ОПП после начала операции был очень резким по сравнению с другими кандидатами в биомаркеры ОПП [74]. После этого пика следовало резкое снижение показателя. В клиническом исследовании J. Malyszko и соавт. обследовано 89 пациентов с нормальным уровнем sCr, перенесших коронарографию [73]. МК сыворотки оценивали до процедуры и через 2, 4, 8, 24 и 48 ч после введения РКВ. ПК-ОПП выявили у 10% пациентов по увеличению sCr более чем на 25% от исходного уровня через 48 ч после коронарографии. У этих пациентов с ПК-ОПП значительное повышение уровня МК в сыворотке наблюдалось через 2 ч ($P < 0,0019$) и через 4 ч после введения РКВ. Концентрация МК возвращалась к исходному значению через 24 ч [73].

Dickkopf-3 (DKK 3)

Новый биомаркер для диагностики прогрессирующего тубулоинтерстициального фиброза. DKK3 относится к семейству гликопротеинов (DKK1–4), которые, прежде всего, модулируют сигнальный путь Wnt [75]. Этот сигнальный путь задействован в различных функциях клеток, таких, например, как пролиферация, миграция и экспрессия генов фиброгенных цитокинов. Ряд экспериментальных исследований показали, что сигнальный путь Wnt также участвует в прогрессировании хронического заболевания почек [75]. DKK3

высвобождается из «стрессовых» канальцевых клеток в моче [75]. Таким образом, значительное поражение почек выявляется на ранней стадии. Недостатком данного метода может являться то, что он идеально подходит в качестве дополнительной информации к СКФ, но более актуален для пациентов с хронической болезнью почек [75].

ДРУГИЕ БИОМАРКЕРЫ

- Белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 – это 2 белка, участвующие в остановке клеточного цикла, которые могут быть предикторами ОПП. Фактически остановка клеточного цикла может быть результатом повреждения клеток, вызванного РКВ [71].

- Гамма-глутамилтранспептидаза (GGT) – это фермент на щеточной кайме проксимальных канальцев почек, который появляется в моче при повреждении щеточной каймы. Повышенные исходные уровни GGT могут предсказывать ПК-ОПП [62].

- МикроРНК (miRNA) представляет собой молекулы, участвующие в пролиферации, дифференцировке и гибели клеток, а также в воспалении, что предполагает их участие в патогенезе ПК-ОПП [77]. Молекулы miRNA обладают преимуществом их стабильности в сыворотке, моче и слюне.

Выводы

ПК-ОПП – одно из наиболее частых нежелательных клинических состояний, возникающих после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), связанное с длительным пребыванием в стационаре и возможными неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, а также развитием стойкой потери функции почек, вплоть до терминальной стадии. Учитывая непрерывный рост числа выполняемых ЧКВ с использованием РКВ, распространенность ПК-ОПП, вероятно, будет увеличиваться, тем более, что наблюдается увеличение числа коморбидных пациентов с ХБП, в первую очередь вследствие артериальной гипертензии и сахарного диабета. В настоящее время в клинической практике sCr по-прежнему широко используется в качестве маркера повреждения почек, несмотря на то, что его повышение носит отсроченный характер, а концентрация в сыворотке крови может зависеть от возраста, мышечной массы и характера проводимого лечения. В связи с чем продолжается поиск более ранних биомаркеров повреждения почек. В последнее время выявлено несколько многообещающих биомаркеров, которые, предположительно, могут являться предикторами

повреждения почек до момента повышения sCr у пациентов кардиологического профиля. Наиболее многообещающими маркерами ПК-ОПП являются Cys-C, NGAL, KI-1, IL-18 и L-FABP, так как их использование может помочь в диагностике уже в субклинической фазе ОПП. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы относительно точности и надежности этих новых биомаркеров в контексте ПК-ОПП. Следует учитывать важное ограничение всех клинических исследований, посвященных ОПП. В них опорным диагностическим критерием является уровень креатинина сыворотки крови, о недостатках которого было сказано выше. Ориентировка на показатель, который значимо повышается только через 48 ч после события и не является «золотым стандартом», очевидно, приводит к тому, что у части пациентов транзиторное ОПП не регистрируется. Следовательно, статистические показатели (включая чувствительность, специфичность и т.п.), определяемые для кандидатов в биомаркеры, могут быть существенно занижены. Не менее важным является одинаковый подход к терминологии. Необходимо определиться с тем, какое определение использовать: ПК-ОПП (как в данной статье) или КИ-ОПП. Отсутствие консенсуса по методологическим вопросам существенно затрудняет проведение рандомизированных клинических испытаний и, соответственно, мы не имеем четкого представления ни о распространенности ОПП после введения РКП, ни о наиболее эффективных методах его профилактики и лечения. Авторы выражают надежду на то, что объединение усилий кардиологов, радиологов и нефрологов поможет разрешить проблемы, которые кажутся неразрешимыми при «моноклональных» попытках их преодоления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28(7):2845–2855. doi: 10.1007/s00330-017-5246-5
2. Tehrani S, Laing C, Yellon DM, et al. Contrast-induced acute kidney injury following PCI. *Eur J Clin Invest* 2013;43:483–490. doi:10.1111/eci.12061
3. Lameire NH, Levin A, Kellum JA et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International* 2021;100(3):516–526. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.028
4. Santiago G, Byungsoo K, Selcuk A. Contrast-Induced Nephropathy and Risk of Acute Kidney Injury and Mortality After Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012;94(3):772–776. doi:10.1016/S0002-9343(97)00150-2
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicentre study. *JAMA* 2005;294(7):813–818. doi:10.1001/jama.294.7.813
6. McCullough PA, Shaw AD, Haase M et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference. *Contrib Nephrol* 2013;182:13–29. doi: 10.1159/000349963
7. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *Am J Kidney Dis* 2013;62(1):165–178. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.022
8. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Intervent Cardiol Clin* 2020;9:335–344. doi: 10.1016/j.iccl.2020.02.004
9. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):288–296. doi:10.2215/CJN.02600607
10. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(1):1–9. doi: 10.4103/1319-2442.225199
11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1393–1399. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
12. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology* 2008;245:182–193. doi:10.1016/j.tox.2007.12.024
13. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):84–104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009
14. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA* 2015;313(8):837–846. doi:10.1001/jama.2015.0602
15. Wang C, Ma S, Deng B, Lu J et al. The predictive value of the product of contrast medium volume and urinary albumin/creatinine ratio in contrast-induced acute kidney injury. *Ren Fail* 2017;39(1):555–560. doi: 10.1080/0886022X.2017.1349673
16. Weyer K, Nielsen R, Petersen SV et al. Renal uptake of 99mTc-dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis. *J Nucl Med* 2013;54(1):159–165. doi:10.2967/jnumed.112.110528
17. Ghys LF, Meyer E, Paepe D et al. Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Vet Clin Pathol* 2014;43(2):226–234. doi:10.1111/vcp.12144
18. Obols J, Bargnoux AS, Kuster N et al. Validation of a new standardized cystatin C turbidimetric assay: evaluation of the three novel CKD-EPI equations in hypertensive patients. *Clin Biochem* 2013;46(15):1542–1547. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.05.056
19. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):595–603. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027
20. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate—An Overview. *J Ren Nutr* 2017;27(6):375–380. doi:10.1053/j.jrn.2017.07.005
21. Gaygisiz Ü, Aydoğdu M, Badoğlu M et al. Can admission serum cystatin C level be an early marker subclinical acute kidney injury in critical care patients? *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76(2):143–150. doi:10.3109/00365513.2015.1126854
22. Shams E, Mayrovitz HN. Contrast-Induced Nephropathy: A Review of Mechanisms and Risks. *Cureus* 2021;13(5):e14842. doi: 10.7759/cureus.14842
23. He Y, Deng Y, Zhuang K et al. Predictive value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0230934. doi:10.1371/journal.pone.0230934
24. Coppolino G, Comi N, Bolognani D et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Predicts Renal Function Decline in Patients With Glomerular Diseases. *Front Cell Dev Biol*

2020;8:336. doi:10.3389/fcell.2020.00336

25. de Bhailis AM, Chrysochou C, Kalra PA. Inflammation and Oxidative Damage in Ischaemic Renal Disease. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(6):845. doi:10.3390/antiox10060845

26. Paragas N, Qiu A, Hollmen M et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1451–1458. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.06.014

27. Briguori C, Visconti G, Rivera NV et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121(19):2117–2122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639

28. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):356–365. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.02.389

29. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β 2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968;243(15):4095–4103

30. Andreucci M, Faga T, Riccio E et al. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:205–221. doi: 10.2147/IJNRD.S105124

31. Norden AGW, Lapsley M, Lee PJ et al. Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney Int* 2001;60(5):1885–1892. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00016.x

32. El-Frargy MS, El-Refaey AM, Eid R, Hussien MA. Serum cystatin-C and BETA 2-microglobulin as accurate markers in the early diagnosis of kidney injury in neonates: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(4):712–717. doi: 10.4103/1319-2442.160151

33. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin* 2020;9(3):335–344. doi: 10.1016/j.iccl.2020.02.004

34. Li S, Zheng Z, Tang X. Preprocedure and postprocedure predictive values of serum b2-microglobulin for contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary computed tomography angiography: a comparison with creatinine-based parameters and cystatin C. *J Comput Assist Tomogr* 2015;3996:969–974. doi: 10.1097/RCT.0000000000000294

35. Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones* 2012;44(3):246–255

36. Norden AGW, Burling KA, Zeni L, Unwin RJ. A New Estimate of the Glomerular Sieving Coefficient for Retinol-Binding Protein 4 Suggests It Is Not Freely Filtered. *Kidney Int Rep* 2019;4(7):1017–1018. doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.017

37. Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987;33(6):775–779

38. Ho J, Tangri N, Komenda P et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):993–1005. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.018

39. Ren L, Ji J, Fang Y et al. Assessment of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy. *J Int Med Res* 2011;39(2):647–653. doi: 10.1177/147323001103900234

40. Ali BH, Al Moudhri MS, Tag Eldin M et al. The ameliorative effect of cysteine prodrug L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(5):547–553. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00495.x

41. Xu Z, Yang J, Yu J et al. Effects of BSO, GSH, Vit-C 30 and DMPS on the nephrotoxicity of mercury. *Toxicol Ind Health* 2007;23(7):403–410. doi: 10.1177/0748233707077431

42. Li J, Li QX, Xie XF et al. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2009;620(1-3):97–104. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.021

43. Oktem F, Ozguner F, Sulak O et al. Lithium-induced renal toxicity in rats: protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005;277(1-2):109–115. doi: 10.1007/s11010-005-5426-5

44. Miao S, Xue ZK, Zhang YR et al. Comparison of Different Hydration Strategies in Patients with Very Low-Risk Profiles of

Contrast-Induced Nephropathy. *Med Sci Monit* 2021;27:e929115. doi:10.12659/MSM.929115

45. Cai L, Rubin J, Han W et al. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2229–2235. doi:10.2215/CJN.00980110

46. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55(2):125–131. doi: 10.3109/00365519509089604

47. Horwitz LD, Sherman NA, Kong Y et al. Lipophilic siderophores of Mycobacterium tuberculosis prevent cardiac reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(9):5263–5268. doi: 10.1073/pnas.95.9.5263

48. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(4):442–449. doi: 10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58

49. Zhou F, Luo Q, Wang L et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3):746–755. doi:10.1093/ejcts/ezv199

50. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51(Pt 3):335–351. doi:10.1177/0004563214521795

51. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1823–1846. doi: 10.1681/ASN.2008070673

52. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski JM, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clin Chim Acta* 2011;412(3–4):390. doi: 10.1016/j.cca.2010.10.011

53. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biobiomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3265–3268. doi: 10.1093/ndt/gfp010

54. Li Q, Huang Y, Shang W et al. The Predictive Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for the Diagnosis of Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis. *J Interv Cardiol* 2020;2020:4982987. doi:10.1155/2020/4982987

55. Han WK, Bailly V, Abichandani R et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62(1):237–244. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x

56. Akdeniz D, Celik HT, Kazanci F et al. Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *J Investig Med* 2015;63(8):930–934. doi: 10.1097/JIM.0000000000000243

57. Liao B, Nian W, Xi A, Zheng M. Evaluation of a Diagnostic Test of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Urine KIM-1 in Contrast-Induced Nephropathy (CIN). *Med Sci Monit* 2019;25:565–570. doi: 10.12659/MSM.912569

58. Li W, Yu Y, He H et al. Urinary Kidney injury molecule-1 as an early indicator to predict contrast induced acute Kidney injury in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Rep* 2015;3(4):509–512. doi:10.3892/br.2015.449

59. Wybraniec MT, Chudek J, Bozentowicz-Wikarek M et al. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *J Interv Cardiol* 2017;30(5):465–472. doi:10.1111/joic.12404

60. Altmann C, Andres-Hernando A, McMahan RH et al. Macrophages mediate lung inflammation in a mouse model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(4):F421–F432. doi:10.1152/ajprenal.00559.2010

61. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):405–414. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.040

62. Liu Y, Guo W, Zhang J et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(6):1058–1067. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014

63. Roberts LM, Buford TW. Lipopolysaccharide binding pro-

tein is associated with CVD risk in older adults. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(6):1651–1658. doi: 10.1007/s40520-020-01684-z

64. Fujita D, Takahashi M, Doi K et al. Response of urinary liver-type fatty acid-binding protein to contrast media administration has a potential to predict one year renal outcome in patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels* 2015;30(3):296–303. doi: 10.1007/s00380-014-0484-9

65. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol* 2004;165(4): 1243–1255. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63384-6

66. Negishi K, Noiri E, Doi K et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009;174(4): 1154–1159. doi: 10.2353/ajpath.2009.080644

67. Katagiri D, Doi K, Honda K et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93(2):577–583. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.048

68. Nozue T, Michishita I, Mizuguchi I. Predictive value of serum cystatin C, β_2 -microglobulin, and urinary liver-type fatty acid-binding protein on the development of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Interv Ther* 2010;25(2):85–90. doi: 10.1007/s12928-010-0014-3

69. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci* 2009;54(2):221–224. doi: 10.2478/v10039-009-0036-1

70. Manabe K, Kamihata H, Motohiro M et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *Eur J Clin Invest* 2012;42(5):557–563. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02620.x

71. Qin C, Li M, Bai T et al. Tsp40 deficiency limits renal inflammation and promotes tubular cell proliferation in renal ischemia reperfusion injury. *Exp Cell Res* 2018;371(1):255–261. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.08.019

72. Sato W, Sato Y. Midkine in nephrogenesis, hypertension and kidney diseases. *Br J Pharmacol* 2014;171(4):879–887. doi: 10.1111/bph.12418

73. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, KocZorawska E. Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Biomed Res Int* 2015;2015:879509. doi: 10.1155/2015/879509

74. Hayashi H, Sato W, Kosugi T et al. Efficacy of urinary midkine as a biomarker in patients with acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(4):597–607. doi: 10.1007/s10157-016-1318-0

75. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet* 2019;394(10197):488–496. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30769-X

76. Clerico A, Galli C, Fortunato A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(9):1505–1517. doi: 10.1515/cclm-2011-0814

77. Zou YF, Zhang W. Role of microRNA in the detection, progression, and intervention of acute kidney injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243(2):129–136. doi: 10.1177/1535370217749472

Сведения об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, канд. мед. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, научно-исследовательская лаборатория патогенеза и терапии артериальной гипертензии, старший научный сотрудник. Тел.: 8(812)7023749; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785

Чл.-кор. РАН проф. Конради Александра Олеговна, д-р мед. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, заместитель генерального директора по научной работе. Тел.: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8169-7812

Доц. Яковенко Александр Александрович, 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 нефрологии и диализа ФПО. Тел.: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Проф. Румянцев Александр Шаликович, 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.: 8(911)7808421, E-mail: rash.56@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9455-1043

About the authors:

Senior Researcher Yulia V. Lavrischeva, MD, PhD
197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, research laboratory of pathogenesis and therapy of arterial hypertension, senior researcher. Phone: 8(812)7023749; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785.

Corresponding Member RAS, Professor, Konradi Alexandra O., MD, PhD, DMedSci,
197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, deputy general director for research. Phone: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8169-7812

Jakovenko Alexandr A., MD, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education Propedeutics of Internal Diseases, associate professor. Phone: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Professor Rumyantsev Alexandr Sh., MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: 8(911)7808421, E-mail: rash.56@mail.ru, ORCID ID: 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 12.12.2021;
одобрена после рецензирования 01.02.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 12.12.2021;
approved after reviewing 01.02.2022;
accepted for publication 28.04.2022

© М.О. Пятченков, А.Ш. Румянцев, Е.В. Щербаков, А.Г. Марков, 2022
УДК 616.61 : 616.34.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64

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

*Михаил Олегович Пятченков¹✉, Александр Шаликович Румянцев^{2,3},
Евгений Вячеславович Щербаков⁴, Александр Георгиевич Марков⁵*

^{1,4} Кафедра нефрологии и эфферентной терапии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ кафедра общей физиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

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

^{2,3} rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁴ evgenvmada@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

⁵ a.markov@spbu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2867-044X>

РЕФЕРАТ

Последние несколько десятилетий ознаменовались значительным прогрессом в изучении микробно-тканевого комплекса кишечника и его роли в патогенезе широкого круга заболеваний. Все больше данных подтверждают наличие дисфункции кишечного барьера, в том числе, при различных нефропатиях. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) характеризуются специфическими нарушениями качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Эти изменения способствуют увеличению ферментации пищевых белков в уремические токсины, такие как p-крезил сульфат, индоксил сульфат и триметиламиноксид (ТМАО), расстройствам механизмов иммунной толерантности слизистой оболочки, дезорганизации плотных контактов кишечного эпителия, что неизбежно ведет к повышению трансэпителиальной проницаемости. Транслокация бактерий и продуктов микробного метаболизма из просвета кишечника в системную циркуляцию ответственна за системное воспаление, которое в настоящее время рассматривается в качестве одной из ведущих причин прогрессирования ХБП и связанных с ней осложнений. Тем не менее, точные механизмы взаимодействия между кишечником и почками остаются малоизученными. Во второй части обзора дана подробная характеристика структурно-функциональным нарушениям слизисто-эпителиального барьера кишечника, выявляемым при различных нефропатиях. Обсуждаются механизмы индуцированного уремии повреждения кишечного эпителия, а также современные возможности терапевтической коррекции последствий дисфункции кишечного барьера у больных с ХБП.

Ключевые слова: кишечный барьер, плотные контакты, кишечная проницаемость, хроническая болезнь почек, уремия

Для цитирования: Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Щербаков Е.В., Марков А.Г. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть II. *Нефрология* 2022;26(2):46-64. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64

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

*Mikhail O. Pyatchenkov¹✉, Alexandr Sh. Rumyantsev^{2,3}, Evgeniy V. Sherbakov⁴,
Alexander G. Markov⁵*

^{1,4} Department of Nephrology and Efferent Therapy, Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia;

² Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³ Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵ Department of General Physiology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

^{2,3} rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁴ evgenvmada@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

⁵ a.markov@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2867-044X>

ABSTRACT

The last few decades have been marked by significant progress in the investigation of the intestinal microbial-tissue complex and its role in the pathogenesis of a wide range of diseases. The presence of intestinal barrier dysfunction has also been confirmed in various nephropathies. Patients with chronic kidney disease (CKD) are characterized by specific alterations of the qualitative and quantitative composition of the gut microbiota. These changes contribute to an increase in the fermentation of food proteins into uremic toxins, such as p-cresyl sulfate, indoxyl sulfate and trimethylaminoxide, disorders of immune tolerance mechanisms of the mucous membrane, disorganization of intestinal epithelium tight junctions, which inevitably leads to an increase of transepithelial permeability. Translocation of bacteria and microbial metabolism products from the intestinal lumen into the systemic circulation is responsible for systemic inflammation, which is currently considered as one of the leading causes of the CKD progression and related complications. However, the exact mechanisms of gut-kidney interaction remain poorly understood. The second part of the review gives a detailed description of the structural and functional disorders of the intestinal muco-epithelial barrier identified in various nephropathies. The mechanisms of uremia-induced intestinal epithelial disruption are discussed, as well as the current therapeutic strategies that may attenuate consequences of intestinal barrier dysfunction in patients with CKD.

Keywords: intestinal barrier, tight junction, intestinal permeability, chronic kidney disease, uremia

For citation: Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.Sh., Shcherbakov E.V., Markov A.G. Structural and functional disorders of the intestinal barrier and chronic kidney disease. Literature review. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):46-64. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64

ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт человека колонизирован микробиотой – сложным сообществом микроорганизмов, которые существуют в симбиотических отношениях с хозяином, участвуя в переваривании и всасывании нутриентов, синтезе и биотрансформации питательных веществ, модуляции иммунной системы, защите от патогенов, тем самым способствуя поддержанию гомеостаза организма [1, 2]. Важнейшей функцией слизистой оболочки кишечника является формирование барьера, способного ограничить транслокацию люминальных бактерий, продуктов их метаболизма и пищевых антигенов в системную циркуляцию, обеспечивая при этом селективный транспорт электролитов, воды и питательных веществ. Именно тонко настроенное взаимодействие этой сложной многокомпонентной системы позволяет поддерживать равновесную проницаемость и симбиотические взаимоотношения с комменсальной микрофлорой [3]. В свою очередь дисфункция барьера и синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, известный в зарубежной литературе как синдром «дырявой кишки», могут быть ключевым звеном патогенеза множества заболеваний, причем как кишечных, так и системных [4, 5]. За последние несколько лет также был достигнут значительный прогресс в изучении механизмов, лежащих в основе патогенетической связи кишечник–почки. Прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии сопровождается специфическими изменениями в составе кишечной микробиоты, развитием воспаления стенки кишечника, нарушением целостности слизисто-эпителиального слоя, что приводит к ускоренной системной транслокации

токсичных продуктов микробного метаболизма, последующему повреждению почек, а также развитию различных осложнений у больных с нефропатиями [6, 7]. Исходя из вышесказанного, поиск путей воздействия на механизмы формирования дисбактериоза и синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишки может рассматриваться в качестве одного из важнейших направлений патогенетической терапии и профилактики неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП.

Основные сведения, касающиеся нормальной структуры и физиологии кишечного барьера, методов оценки его проницаемости, качественных и количественных изменений состава кишечной микробиоты, выявляемых у больных с ХБП, а также механизмов их возникновения, подробно рассмотрены в первой части нашего обзора [8]. В настоящей статье представлены клинические и экспериментальные данные, связывающие почечную недостаточность с повышенной проницаемостью кишечника и системным воспалением. Кроме того, обсуждаются современные возможности терапевтической коррекции последствий дисфункции кишечного барьера, восстановления целостности и нормализации его проницаемости у больных с ХБП.

Структурно-функциональные нарушения слизисто-эпителиального слоя стенки кишки при ХБП

Все больше данных свидетельствуют о том, что поражение почек сопровождается нарушениями структуры и функции всех компонентов кишечного барьера, что неизбежно ведет к повышению его проницаемости [9]. Индуцированные уремией изменения кишечной микробиоты у больных с ХБП подробно описаны в первой части наше-

го обзора. Стоит отметить, что наблюдаемые отклонения в составе кишечной микрофлоры у этих больных осложняются разнообразными дефектами слизисто-эпителиального слоя, которые облегчают попадание бактерий и их токсинов в системный кровоток. Неблагоприятные эффекты токсичных веществ дисбиотической микробной флоры усугубляются уменьшением синтезируемых нормальной микробиотой веществ, участвующих в защитных реакциях организма. Среди последних можно выделить короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые необходимы для поддержания целостности и нормального функционирования кишечного эпителия [10]. М. Magnusson и соавт. одними из первых продемонстрировали повышенную проницаемость кишечной стенки для перорально введенного полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой путем определения его содержания в моче у животных и людей с ХБП [11, 12]. Учитывая роль плотных контактов (ПК), как ключевого структурно-функционального элемента эпителиального барьера, наблюдаемое увеличение проницаемости кишечника при уремии может быть связано именно с нарушением их функционирования. Руководствуясь этой гипотезой, N. Vaziri и соавт. изучили изменения молекулярных компонентов ПК в тканях кишки крыс с ХБП, вызванные субтотальной нефрэктомией и аденин-индуцированным хроническим тубулоинтерстициальным нефритом. Было выявлено выраженное снижение экспрессии белков окклюдина, клаудина-1 и ZO-1 во всех отделах желудочно-кишечного тракта у животных с почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми крысами. При этом между группами отсутствовала разница в степени экспрессии мРНК изучаемых протеинов, что может указывать на посттранскрипционный или посттрансляционный механизм выявленных изменений. Структурные нарушения ПК эпителия толстой кишки у животных с ХБП сопровождались отеком и выраженной инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами слизистой оболочки [13, 14]. В исследовании A. Gonzalez и соавт. окрашивание слизистой оболочки толстой кишки альциановым синим выявило почти 50 % снижение содержания муцина у крыс с 5/6 нефрэктомией. Иммуногистохимический анализ также показал, что экспрессия основного компонента кишечной слизи муцина 2 (Muc2) у этих животных была на 30 % меньше по сравнению с контролем. Обнаруженные изменения ассоциировались со значительным снижением тканевого уровня клаудина-1, ZO-1, кишечного противовоспалительного

ИЛ-10 и антимикробного кателицидин-ассоциированного пептида (CRAMP) на фоне выраженного повышения плазменного уровня липополисахарида (ЛПС) [15]. В исследовании J. Yang секвенирование ДНК бактериальных колоний в фекалиях 5/6 нефрэктомизированных мышей продемонстрировало у них снижение микробного разнообразия с относительным увеличением разновидностей клостридий и уменьшением лактобацилл по сравнению с контрольными животными без патологии почек. Дисбактериоз при ХБП был связан с повышенной проницаемостью кишечника, подтвержденной увеличением активности флюоресцеина в крови через 4 ч после перорального введения FITC-декстрана. При этом экспрессия клаудина-1 в толстой кишке мышей с ХБП была снижена, в то время как содержание каналообразующего клаудина-2 увеличивалось [16]. N. Zhou и соавт. обнаружили дисфункцию кишечного барьера в экспериментальной модели IgA-нефропатии. Экспрессия мРНК белков ПК ZO-1, окклюдина и Muc2 была значительно снижена у модельных животных по сравнению с контрольной группой. Выявленные изменения сопровождались преобладанием в кишечной флоре бактерий рода *Ruminococcus* и *Flavonifractor*, снижением численности бактерий рода *Turicibacter*, а также достоверным повышением уровня маркеров, свидетельствующих о повышенной проницаемости кишечной стенки (диаминоксидазы и D-лактата) [17]. Схожие данные были получены T. Kovács и соавт. у больных с IgA-нефропатией. Повышенная кишечная проницаемость, оцененная при помощи теста с функциональной экскрецией ^{51}Cr -EDTA, не только обратно коррелировала с выраженностью протеинурии и/или гематурии, но и служила значимым неблагоприятным прогностическим фактором снижения функции почек в течение 4-летнего периода наблюдения [18]. Таким образом, нарушение целостности кишечного барьера может лежать в основе иммунного дисбаланса слизистой оболочки кишки и играть важную роль в патогенезе IgA-нефропатии.

Повреждение слизисто-эпителиального слоя кишки облегчает системную транслокацию бактерий, продуктов микробного метаболизма, а также протеинов, вовлеченных в структуру кишечного барьера. Следовательно, повышение их содержания в биологических средах, выявляемое у животных и людей с патологией почек, может служить косвенным подтверждением нарушения целостности и повышенной проницаемости кишечной стенки. Так, J. Almeida Duarte и соавт. по-

казали, что у крыс с экспериментальной уремией люминальные бактерии могут проникать через стенку кишечника и попадать в мезентериальные лимфатические узлы [19]. М. Bossola и соавт. обнаружили фрагменты ДНК кишечных бактерий в крови больных, получающих лечение гемодиализом (ГД) [20]. Схожие результаты были получены F. Wang и соавт., которые также идентифицировали бактериальные ДНК в крови 20 % (6 из 30) пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Все выявленные в крови штаммы (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.* и *Pseudomonas spp.*) доминировали в кишечнике у обследуемых больных. Уровни D-лактата плазмы, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и ИЛ-6 были значительно выше у пациентов с бактериальной транслокацией, чем у пациентов без нее [21].

Содержание циркулирующего эндотоксина (естественная форма ЛПС), являющегося структурным компонентом клеточной стенки некоторых грамотрицательных бактерий, повышается по мере прогрессирования ХБП, и достигает максимальных значений у пациентов на заместительной почечной терапии. В когорте из 306 пациентов, находящихся на ГД, уровень эндотоксина в крови коррелировал с тяжестью системного воспаления при отсутствии клинически обнаруживаемой инфекции [22]. Кроме того, в ряде исследований у лиц с ХБП была показана взаимосвязь эндотоксемии с повышенной проницаемостью кишечника [23] и системным воспалением [24, 25]. Однако, учитывая короткий период полураспада и ограничения используемого для его анализа реакции лизата амебоцитов (*Limulus amoebocyte lysate*, LAL-тест), измерение содержания эндотоксина может быть не самым лучшим методом оценки кишечной проницаемости. В качестве альтернативы может быть использован подход с определением уровня CD14, который играет ключевую роль во врожденном иммунитете в качестве рецептора распознавания образов эндотоксина. По данным R. Poesen и соавт., концентрация растворимого CD14 увеличивается параллельно со снижением функции почек, а кроме того, связана с общей и сердечно-сосудистой смертностью [26].

Для повышенной проницаемости кишечной стенки также типично увеличение концентрации в крови большинства уремических токсинов, уровень которых обычно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [27, 28]. Так, например, кишечная микробиота у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и прогрессирующей

ХБП характеризуется значительным увеличением видов бактерий, продуцирующих ЛПС (*Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*) и ТМАО (*Clostridium*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus*). Дисбиотические изменения при этом ассоциируются с повышенными показателями кишечной проницаемости (зонулин), системного воспаления (ФНО- α , ИЛ-6, СРБ) и эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1) [29, 30]. Р. Aronov и соавт. подтверждено кишечное происхождение нескольких наиболее известных уремических токсинов. В плазме крови у пациентов с ХБП 5 стадии и интактной толстой кишкой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) было обнаружено более 30 только водорастворимых веществ, которые присутствовали в значительно более низкой концентрации или вообще отсутствовали у лиц с нормальной функцией почек и у больных с терминальной почечной недостаточностью, перенесших тотальную колэктомия [31]. Между тем, не существует единого мнения относительно ведущего механизма их накопления у больных с нарушением функции почек. R. Poesen и соавт. с помощью метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии выявили в образцах кала у гемодиализных больных более высокое содержание индолов, р-крезола, бензолов, альдегидов, фуранов и жирных кислот с разветвленной, средней и короткой цепями, а также снижение образования кетонов по сравнению со здоровыми ровесниками. В то же время, отмечалось сходство в профилях метаболитов изучаемой когорты больных с сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела и наличию сахарного диабета совместно проживающими с ними здоровыми лицами, имеющими общие диетические привычки. Следовательно, наблюдаемые у больных с ХБП изменения содержания уремических токсинов, по мнению авторов, преимущественно были связаны с особенностями питания пациентов и, в меньшей степени, с конкретной патологией почек [32]. Именно нарушение усвоения белка и низкое потребление клетчатки, характерные для больных с тяжелой ХБП, могут способствовать протеолитическому брожению и последующей избыточной продукции микробных уремических токсинов [26]. Т. Груп и соавт., напротив, установили, что при прогрессировании почечной недостаточности наблюдается увеличение концентрации в плазме крови уремических токсинов, связанных с белками, в то время как уровни этих веществ и их предшественников в кале и моче остаются неизменными. Культивирование об-

разцов кала *ex vivo* не выявило значимой разницы в скорости бактериального синтеза *p*-крезола, индола и индол-3-уксусной кислоты. Таким образом, установленные различия в содержании этих уремических токсинов между больными на разных стадиях ХБП предполагают, что снижение фракционного клиренса почками является основной причиной повышения их уровня в плазме [34]. В свою очередь, результаты исследования, проведенного X. Wang и соавт., представляют доказательства того, что именно аберрантная микробиота у пациентов с ХБП является главной детерминантой ускоренного биосинтеза многочисленных токсичных соединений. Метаболиты кала и сыворотки крови 223 пациентов, получающих лечение ГД, были тесно взаимосвязаны и характеризовались накоплением уремических токсинов и вторичных желчных кислот, оказывающих негативное воздействие на различные физиологические реакции организма. Одними из наиболее обогащенных видов были *Eggerthella lenta* и *Fusobacterium nucleatum*. Трансплантация кишечной микробиоты от пациентов с ХБП приводила к повышению концентрации в крови уремических токсинов, а также усугубляла фиброз почек и окислительный стресс у стерильных мышей с лекарственно-индуцированным нефритом, чего не наблюдалось у мышей-реципиентов микробиоты от здоровых доноров [35]. Последующие исследования в этом направлении, возможно, дадут ответ на вопрос, может ли модуляция микробиоты кишечника с помощью диеты, пробиотиков или других терапевтических средств уменьшить системные проявления уремической токсичности, улучшить выживаемость и качество жизни, а также отсрочить необходимость в лечении диализом или трансплантации почки у пациентов ХБП.

По мнению ряда исследователей, зонулин представляет собой перспективный маркер хронического воспаления и нарушения стабильности барьера кишечника. Этот пептид, являющийся предшественником гаптоглобина 2, увеличивает проницаемость эпителиального слоя тонкой кишки за счет обратимой модуляции межклеточных ПК, правильное функционирование которых имеет решающее значение для поддержания парacellularного транспорта [36]. Повышение концентрации сывороточного и фекального зонулина обнаружено при широком круге патологий [37, 38]. Результаты исследований, в которых изучалось содержание зонулина у больных с нефропатиями, имеют весьма противоречивый характер. В своей работе J. Ficek и соавт. показали, что кон-

центрации зонулина, *vc*СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α были достоверно выше у пациентов на ГД, в то время как уровни гаптоглобина 2, ЛПС и D-лактата не отличались от здоровой контрольной группы [39]. С другой стороны – у больных с диабетической нефропатией было обнаружено более низкое содержание сывороточного зонулина по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с СД 2 типа без патологии почек [40–42]. Кроме того, положительная корреляция между концентрацией зонулина и СКФ наблюдалась в выборке пациентов с сердечной недостаточностью [43], ранними стадиями ХБП [44] и реципиентов почечного трансплантата [45].

Согласно данным H. Trachtman и соавт., содержание зонулина повышено у детей с нефротическим синдромом. Клинические данные 114 пациентов были получены из многоцентрового обсервационного когортного исследования NEPTUNE. Средний уровень зонулина в плазме крови составил $14,2 \pm 5,0$ против $10,2 \pm 2,5$ нг/мл в группе контроля ($p=0,0025$). Концентрация зонулина не зависела от причины и клинической активности заболевания, уровня протеинурии, характера иммуносупрессивной терапии [46]. Между тем, точная патофизиологическая причина повышения уровня зонулина при нефротическом синдроме (изменение в механизмах регуляции, синтеза или внепочечного клиренса) требует дальнейшего изучения.

У больных с нарушением функции почек, особенно в терминальной стадии, было показано повышение уровня различных биомаркеров, характеризующих воспаление кишечной стенки, повреждение энтероцитов и дезорганизацию ПК. Среди них: интестинальная фракция белков, связывающих жирные кислоты (I-FABP) [47], бета-D-глюкан [48], сывороточный и фекальный бутират [49], кальпротектин [50], альфа-1 антитрипсин [51]. Данные систематического обзора 15 исследований с использованием разнообразных неинвазивных методов оценки проницаемости кишечника, в целом, свидетельствуют о ее повышении у больных с прогрессирующей ХБП. По мнению авторов, количественная ПЦР бактериальной ДНК в крови и уровень D-лактата наименее подвержены влиянию снижения функции почек [52]. Следует, однако, отметить, что ни один из биомаркеров не был валидирован в репрезентативной популяции пациентов с ХБП, поэтому их использование в качестве индикатора повышенной проницаемости кишечника у этой категории пациентов нуждается в уточнении.

Механизмы индуцированного уремии повреждения эпителиального слоя кишечного барьера

В попытке понять механизмы вызванных уремией дефектов ПК N. Vaziri и соавт. подвергали колоноциты человека (клеточная линия T84) воздействию сред с клинически значимым содержанием мочевины. Концентрация мочевины была приближена к постдиализным (74 или 42 мг/дл) значениям, как правило, выявляемым у больных с терминальной почечной недостаточностью. Было установлено концентрационно-зависимое снижение трансэпителиального сопротивления клеточного монослоя, свидетельствующее о повышении его проницаемости, а также снижение экспрессии белков ПК (рис. 1). Добавление в питательную среду уреазы, имитирующей присутствие микробной флоры, приводило к последующему резкому снижению содержания окклюдина,

клаудина-1 и ZO-1 и даже отслоению клеток. В то же время, изолированное добавление к культуре клеток уреазы или плазмы крови здорового человека с нормальным содержанием мочевины не оказывало существенного влияния на электрофизиологические показатели эпителия [53, 54]. Эти результаты выявили потенциальный механизм, ответственный за нарушение барьерной функции кишечника и эндотоксемию у людей и животных с прогрессирующей ХБП. Снижение экскреции продуктов азотистого обмена с мочой приводит к повышению их концентрации во внутриклеточном и внеклеточном жидкостных компартментах организма, в том числе к их интенсивному поступлению в желудочно-кишечный тракт. Наиболее распространенным среди этих соединений является мочевина, которая считается нетоксичным инертным уремическим метаболитом. В просвете кишечника мочевина гидролизруется микробной

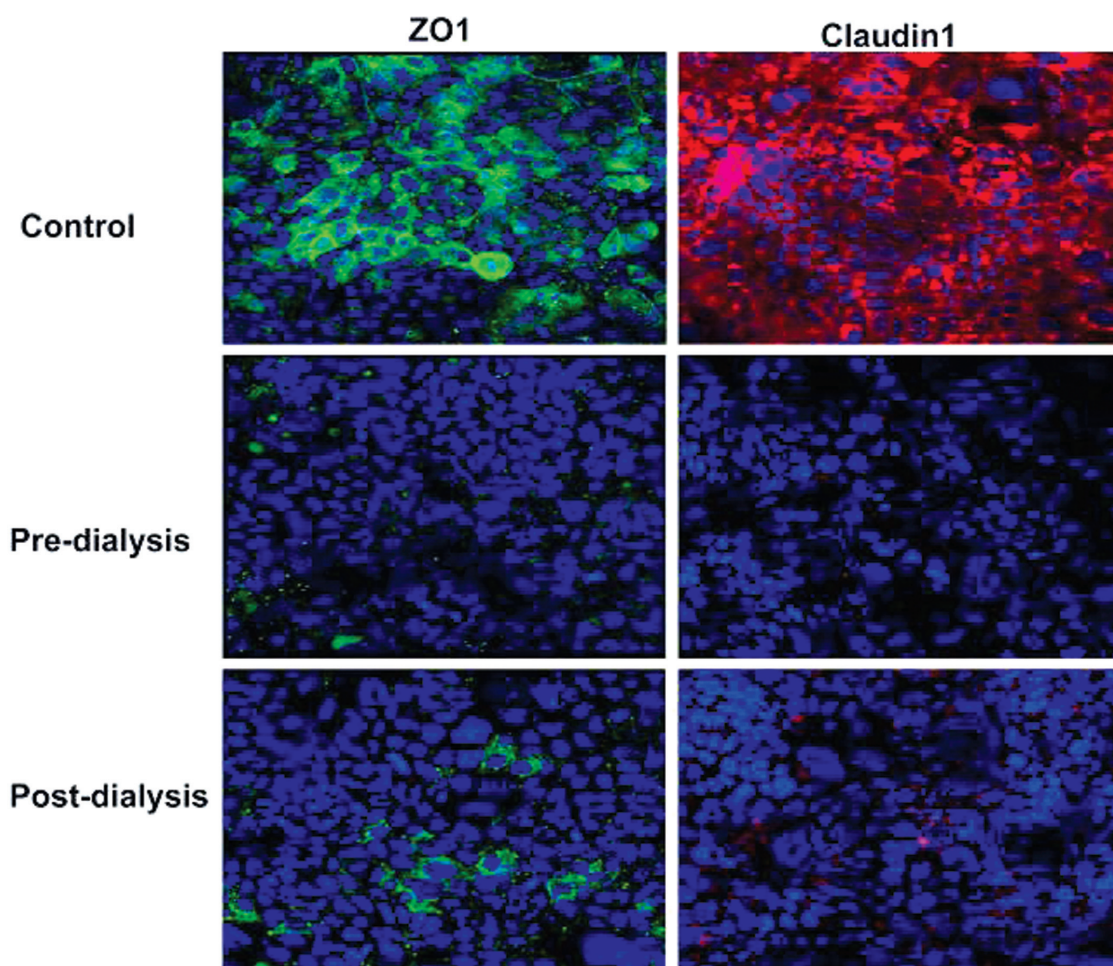


Рисунок 1. Изображения, демонстрирующие иммуноокрашивание антителами к клаудину-1 и ZO-1 клеток монослоя эпителия кишечника T84, подвергнутых воздействию образцов плазмы, полученных от здорового контрольного индивидуума (Control) и пациента с терминальной почечной недостаточностью непосредственно до (Pre-dialysis) и после (Post-dialysis) гемодиализа, визуализированные с помощью конфокальной микроскопии. Воспроизведено с разрешения N.D. Vaziri [53]

Figure 1. Representative photomicrographs depicting claudin-1 and ZO1 immunostaining of intestinal epithelial T84 cell monolayers exposed to media containing plasma samples obtained from a healthy control individual and an ESRD patient immediately before and after hemodialysis and visualized by confocal microscopy. Reprinted with permission from Vaziri N.D. [53]

уреазой, образуя большое количество аммиака $[\text{CO}(\text{NH}_2)_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{NH}_3]$, который легко превращается в гидроксид аммония $[\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_4\text{OH}]$. Гидроксид аммония, в свою очередь, приводит к повышению pH химуса кишки, раздражению слизистой оболочки, развитию субклинического энтероколита, локальной лейкоцитарной инфильтрации и гиперпродукции цитокинов с последующим нарушением структуры и целостности трансмембранных и каркасных белков ПК. Конечным результатом вышеперечисленных изменений является развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости с неконтролируемым транспортом бактерий и молекул микробного происхождения в кровоток, что способствует хроническому системному воспалению и оксидативному стрессу. Воспаление, вместе с тем, усиливает разрушение эпителиального барьера, вызывая активацию (фосфорилирование) киназы легкой цепи миозина, приводящей к реорганизации структуры ПК [6].

Нельзя не отметить, что в другом похожем исследовании с использованием более физиологичной тройной клеточной ко-культуры Caco-2/HT29-MTX/Raji В уремическая плазма больных, находящихся на перитонеальном диализе, способствовала повышению парацеллюлярной проницаемости клеточного монослоя для FITC-дектрана, не вызывая при этом значимых изменений трансэпителиального сопротивления, содержания белков ПК, а также не приводила к транслокации *E.coli* [55]. Эти данные в очередной раз демонстрируют всю сложность многокомпонентной структуры кишечного барьера, требующей комплексного подхода к оценке его многогранных функций.

Дисрегуляции белков ПК у мышей с ХБП может сочетаться с увеличением количества апоптотических эпителиальных клеток толстой кишки [56]. Хотя точная роль апоптоза эпителия кишечника остается неизученной, предыдущие исследования показали, что этот механизм гибели энтероцитов активируется на животных моделях сепсиса, а селективное ингибирование апоптоза эпителия кишечника у трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих антиапоптотический белок Bcl-2, снижает проницаемость и улучшает выживаемость [57]. Таким образом, апоптоз эпителиальных клеток может играть немаловажную роль в нарушении целостности кишечного барьера при ХБП, что согласуется с данными других аналогичных исследований [13, 14].

Также установлено, что экспрессия белка теплового шока HSP70 в толстой кишке значитель-

но ниже у мышей с ХБП, чем у контрольных животных [56]. В нормальной слизистой оболочке кишечника HSP70 и HSP27 функционируют как стабилизаторы ПК. Экспрессия HSP70 снижается в слизистой оболочке пациентов с язвенным колитом [58, 59]. Факторы, которые приводят к снижению содержания HSP70 у мышей с ХБП, по-видимому, связаны с дисбактериозом, поскольку добавление пробиотиков приводит к частичному восстановлению экспрессии HSP70, а также снижению выраженности апоптоза [56]. Следовательно, наблюдаемое снижение содержания HSP70 в толстой кишке может быть частично ответственно за развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника у мышей с ХБП через дестабилизацию ПК.

Накапливающиеся в крови больных с ХБП уремические токсины, кроме того, способны вызывать структурно-функциональные нарушения эндотелиальных клеток и их межклеточных контактов. Повышение проницаемости эндотелия регулируется медиаторами воспаления и факторами роста, концентрация которых, как известно, повышается на поздних стадиях почечной недостаточности. R. Maciel и соавт. изучали влияние уремии на морфологию эндотелия и содержание белков плотных и адгезионных контактов в культивируемых эндотелиальных клетках. Было установлено, что сочетанное действие уремической плазмы и токсинов (p-кризил сульфата, индоксил сульфата, неорганического фосфата) дезорганизует цитоскелет эндотелиальных клеток, изменяя экспрессию белка F-актина, а также приводит к снижению содержания ZO-1 и VE-кадгерина, что сопровождалось повышением проницаемости эндотелиального монослоя для FITC-дектрана. Кроме того, в образцах подвздошных и почечных артерий реципиентов почечного трансплантата авторы обнаружили схожее разрушение эндотелиальной выстилки сосудов с заметно сниженным количеством ZO-1 и VE-кадгерина. С другой стороны – в срезах артерий доноров почки, служивших контрольной группой, наблюдался непрерывный интактный эндотелий с неизменной экспрессией аналогичных белков [60].

Хроническая уремия сама по себе может способствовать структурно-функциональным нарушениям мезотелия брюшины даже у пациентов, которые еще не находятся на лечении перитонеальным диализом (ПД) [61]. На модели субтотальной нефрэктомии у крыс S. Combet и соавт. продемонстрировали повышенную проницаемость брюшины для небольших растворенных веществ с сопутствующим увеличением активности синта-

зы оксида азота за счет активации ее эндотелиальных и нейрональных изоформ. Помимо этого, у уремических крыс были обнаружены очаги сосудистой пролиферации и фиброза брюшины, что было связано с повышением тканевой активности фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов, а также депонированием в сосудах конечных продуктов гликирования [62]. Во время ПД низкий уровень pH и высокая концентрация глюкозы в диализате дополнительно способствуют повреждению межклеточных контактов мезотелиоцитов брюшины, причем изменения индуцируются не только самой глюкозой, но и гиперосмоляльностью, а также стимулируемым гипергликемией увеличением образования трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ и активных форм кислорода (АФК) [63]. Учитывая, что межклеточные соединения простого эпителия имеют общие черты в различных тканях, можно ожидать подобные изменения и в стенке кишки. Однако это предположение требует проведения дополнительных исследований.

Другие факторы, способствующие повреждению кишечного барьера у больных с ХБП

Застойная сердечная недостаточность, гиперволемиа и генерализованный отек слизистых оболочек являются нередкими осложнениями ХБП и, следовательно, могут способствовать нарушению барьерной функции эпителия желудочно-кишечного тракта. Индуцированная гемодиализом брыжеечная ишемия даже при нормальном уровне артериального давления приводит к нарушению структуры и функции слизистой оболочки кишечника с повышением ее проницаемости и, как следствие, увеличению транслокации бактерий и их метаболитов в системный кровоток [64]. Злоупотребление диуретиками и интрадиализная гипотензия могут еще больше усугубить регионарную гипоперфузию и повреждение брыжейки [65]. Длительная ишемия изменяет мембранный потенциал, нарушает нормальное распределение ионов, ухудшает цитоскелетную организацию клеток и приводит к увеличению внутриклеточного объема. Кроме того, истощение запасов АТФ тканей сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и биоактивных веществ, таких как эндотелин и тромбоспанin A_2 . Эти агенты действуют как мощные сосудосуживающие средства, которые способствуют дальнейшим изменениям в кровоснабжении. Реперфузия ишемизированной ткани приводит к образованию токсичных активных форм кислорода (АФК, которые индуцируют окисли-

тельный стресс и непосредственно нарушают целостность клеточных мембран посредством перекисного окисления липидов). Кроме того, АФК повышают хемотаксис, клеточную адгезию и активацию лейкоцитов, выделяющих протеазы, эластазы и дополнительное количество самих АФК [66]. Подтверждением вышесказанному может служить исследование Wu T. и соавт., в котором пациенты на ГД с частой интрадиализной гипотензией имели значимо более низкую экспрессию окклюдина, клаудина-1 и ZO-1 по сравнению с лицами с прогрессирующей недиализной ХБП [67]. Кроме того, на целостность кишечного барьера могут повлиять кишечные микрокровоизлияния, вызванные системной антикоагулянтной терапией, используемой при каждой процедуре гемодиализа, в сочетании с уремической дисфункцией тромбоцитов [68]. В то же время, частый режим ГД по сравнению с обычным связан с более низкими уровнями циркулирующего эндотоксина [69]. Исходя из этого, можно предположить, что гемодинамическая стабильность при таком режиме диализа позволит лучше поддерживать регионарную органную перфузию и избежать повреждения слизистой оболочки кишечника.

Повышенная трансэпителиальная проницаемость, как защитный механизм у больных с ХБП

Повышенная проницаемость кишечной стенки может служить и защитным механизмом при гиперволемии, характерной для прогрессирующей почечной недостаточности. Так, E. Freire и соавт. оценивали секрецию воды и электролитов (K^+ , Na^+ , Cl^-) в толстой кишке крыс на 3-, 7- и 14-й день после субтотальной нефрэктомии. У экспериментальных животных в проксимальный и дистальный отдел изолированной толстой кишки хирургически вводили поливиниловые канюли таким образом, чтобы получился закрытый перфузионный контур. Полиионный раствор подавали в систему с постоянной скоростью специальным перистальтическим насосом. Пробы отбирали каждые 20 мин в течение 1 ч. Секреция воды и электролитов в толстой кишке была наиболее выраженной на 7-й и 14-й день после нефрэктомии. Важно отметить, что изучаемые показатели секреции изменялись пропорционально объему крови и уровню центрального венозного давления. Таким образом, гиперволемиа была основной причиной секреторного феномена толстой кишки, наблюдаемого в данном исследовании [70]. Другие авторы также приводят схожие клинические и экспериментальные данные, указывающие на то,

что желудочно-кишечный тракт под воздействием острых изменений объема плазмы может изменять свой абсорбционный паттерн, делая его даже секреторным [71, 72]. Подобную реакцию можно объяснить двумя механизмами. Во-первых, характерные для почечной недостаточности артериальная гипертензия и гиперволемиа стимулируют высвобождение натрийуретических пептидов, которые, в свою очередь, увеличивают экскрецию Na^+ и воды за счет ингибирования Na^+/K^+ -АТФазного насоса в почках. Кроме того, натрийуретический пептид инактивирует ренин и альдостерон, два мощных гормона, стимулирующих всасывание воды в толстой кишке. Во-вторых, значительная потеря Na^+ и Cl^- толстой кишкой обусловлена изменением активности АТФаз мембраны энтероцитов. Высокая концентрация ионов в просвете кишки за счет осмотического градиента способствует секреции воды, большая часть которой попадает туда через парацеллюлярные пространства [70].

У больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих лечение ПД, мезотелий брюшины является основной поверхностью, через которую происходит перенос мелких и крупных растворенных веществ из просвета капилляров в брюшную полость. Проницаемость брюшины варьирует у разных пациентов, что отражает ее отличия в способности транспортировать растворенные вещества и воду. Тест на перитонеальное равновесие позволяет классифицировать больных на четыре категории: высокие, средне-высокие, средненизкие и низкие транспортеры в зависимости от соотношения концентрации глюкозы, мочевины, креатинина, K^+ или Na^+ в плазме крови и диализате. Для высоких транспортеров характерно эффективное удаление растворенных веществ из-за высокой проницаемости брюшины. Однако они показывают плохую ультрафильтрацию, которая приводит к быстрому падению осмотического градиента между диализной жидкостью и кровью. В отличие от этого низкие транспортеры обладают отличной ультрафильтрацией, но недостаточным удалением растворенных веществ, что отражает низкую проницаемость брюшины. С. Retana и соавт. изучали количество, распределение и функции белков плотных контактов в культурах мезотелиальных клеток брюшины больных, получающих лечение ПД. В зависимости от результатов теста перитонеального равновесия больных разделили на группы высоких и низких транспортеров. Контрольные биоптаты были получены от пациентов, перенесших абдоминальные операции, без нарушений функции

почек. По сравнению с контролем иммунофлюоресценция клаудина-1, окклюдина и ZO-1 в обеих группах была слабой и прерывистой по контуру клеток. При этом монослой клеток группы высоких транспортеров проявлял наиболее низкие значения трансэпителиального сопротивления, что свидетельствует о повышенной проницаемости брюшины у этой категории больных [63].

Дисрегуляция иммунного барьера кишечной стенки и системное воспаление при ХБП.

Дисбактериоз и уремия при ХБП могут негативно влиять на нормальные механизмы иммунной толерантности кишечника, так как функциональное состояние врожденной и адаптивной иммунных систем во многом определяется воздействием на нее окружающих факторов. J. Yang и соавт. в недавнем исследовании проанализировали субпопуляционный состав лейкоцитов толстой кишки и сообщили об отсутствии значимых различий в количестве регуляторных Т-клеток (нейтрофилов Ly6G и макрофагов F4/80) у мышей с 5/6 нефрэктомией и контрольных животных. Тем не менее, экспрессия цитокинов и соотношение провоспалительных/резидентных макрофагов было выше в толстой кишке у мышей с ХБП [16]. К. Andersen и соавт. показали, что уремия у мышей с дефицитом $\alpha 3$ -цепи коллагена 4 типа ассоциирована с повышением числа активированных CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, а также ИЛ-17- или интерферон- γ -продуцирующих Т-клеток в селезенке. Напротив, количество регуляторных Т-клеток Foxp3+ было снижено по сравнению с контролем. Также были увеличены популяция активированных (CD86+) CD11c+ антиген-презентирующих клеток и уровень пентраксина-2 (функциональный аналог человеческого СРБ) в плазме крови, что свидетельствует о системной иммунной активации у Col4a3-дефицитных мышей. Связанное с прогрессирующей ХБП системное воспаление у этих животных ассоциировалось с кишечным дисбактериозом с обилием протеобактерий, транслокацией бактерий через кишечный барьер в печень и повышением сывороточного уровня эндотоксина. Когда культивированные эпителиальные клетки толстой кишки подвергались воздействию сыворотки от Col4a3-дефицитных или здоровых мышей, только уремическая сыворотка снижала трансэпителиальное сопротивление. Эрадикация факультативной анаэробной флоры антибиотиками предотвратила транслокацию бактерий, значительно снизила концентрацию эндотоксина в сыворотке крови и полностью нормализовала содержание всех маркеров

системного воспаления до уровня неуремического контроля [73]. Результаты данной работы в очередной раз подтверждают гипотезу о том, что уремия ассоциируется с дисбиозом кишечника, дисфункцией кишечного барьера и бактериальной транслокацией, которые запускают состояние персистирующего системного воспаления при ХБП.

Кишечные трансэпителиальные транспортеры и ХБП.

Значительное количество питательных соединений, бактериальных метаболитов фармацевтических агентов и многих других веществ пересекают кишечный барьер посредством активного транспорта. На удивление, мало что известно о роли клеточных транспортеров этих молекул у пациентов с ХБП. Тем не менее, по некоторым из них имеется больше данных [74]. Одним из таких веществ является мочевая кислота. На кишечную экскрецию мочевой кислоты приходится примерно одна треть от ее общего клиренса в организме, в то время как почечный клиренс составляет остальные две трети. В физиологических условиях в почках это процесс регулируется апикальным SLC2A9 вместе с базолатеральными транспортерами SLC22A6 (OAT1) и SLC22A8 (OAT3), в то время как апикальный ABCG2 является ключевым кишечным транспортером. Базолатеральный транспортер, ответственный за поглощение мочевой кислоты из крови в клетки, неизвестен. Потенциальными кандидатами являются SLC22A6 и SLC22A7, поскольку они экспрессируются на базолатеральной мембране энтероцитов и способны транспортировать мочевую кислоту. В исследованиях на животных моделях было показано, что гиперурикемия вызывает повышение экспрессии мРНК ABCG2 в подвздошной кишке крыс с 5/6 нефрэктомией, что может играть компенсаторную роль в увеличении кишечной экскреции мочевой кислоты при ХБП [75]. В другой экспериментальной работе Shinozaki Y. и соавт. у мышей с почечной недостаточностью была выявлена сниженная кишечная абсорбция пищевого антиоксиданта эрготионеина, содержащегося в таких продуктах, как злаки, грибы и бобы. Эти изменения авторы связали с дисфункцией карнитин/органического катионного транспортера 1 (OCTN1), расположенного на апикальной мембране энтероцита и являющегося специфическим переносчиком эрготионеина [76].

Продолжает активно изучаться вопрос о механизмах системного накопления уремических токсинов при почечной недостаточности. Считается, что концентрации этих растворенных веществ в сыворотке крови определяются как их почечным

клиренсом, так и адсорбцией в кишечнике [31, 32, 34, 35]. Результаты экспериментальных исследований на животных показали, что транспортеры органических анионов (OAT1/OAT3) играют важную роль в почечном клиренсе индоксил сульфата и р-крезил сульфата [77]. Предполагается, что в кишечнике эта функция отведена семейству белков, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью (MRP) [74]. Не менее актуальным направлением являются исследования в области дисрегуляции трансэпителиальных кишечных транспортеров лекарственных средств, поскольку уремическая среда, влияя на их активность, может привести к значимым нарушениям фармакокинетики используемых препаратов [78].

Патология барьера кишки при остром повреждении почек.

Острое повреждение почек (ОПП) является серьезной клинической проблемой, которая часто приводит к различным осложнениям, включая дыхательную, сердечную недостаточность, синдром системного воспалительного ответа и в том числе структурно-функциональные нарушения кишечного барьера с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. Высокий уровень смертности от ОПП остается практически неизменным в течение последних 50 лет, отчасти вследствие высокой частоты этих внепочечных осложнений [79, 80]. В работах ряда авторов были предприняты попытки более детального изучения механизмов повреждения кишечника вследствие ОПП [81,82]. Системные изменения гомеостаза организма на фоне острой и хронической почечной недостаточности имеют общие черты, поэтому изучение патологии кишечного барьера у больных с ОПП может предоставить ценную информацию об аналогичных отклонениях у лиц с ХБП. Исследования в этом направлении являются перспективными и с позиции уточнения причинно-следственной связи между почечной недостаточностью, микробиотой и иммунным ответом. Так, S. Park и соавт. в своей работе продемонстрировали, что реперфузионно-ишемическое повреждение почек у мышей индуцировало высвобождение ИЛ-17А из тонкой кишки, опосредуя структурные дефекты тканей печени и кишечника. Гистологическое исследование тонкой кишки после ОПП показало апоптоз эндотелия капилляров кишечных ворсинок, нарушение проницаемости сосудов и эпителиальный некроз. Уровень ФНО- α , ИЛ-17А и ИЛ-6 в плазме крови значительно повышался как вследствие ишемического, так и неишемического (нефрэктомия) механизма

ОПП. Тонкий кишечник, по-видимому, являлся источником ИЛ-17А, поскольку его содержание было выше в портальном кровотоке и тонком кишечнике по сравнению с уровнями, измеренными в системном кровообращении и печени. Мыши дикого типа, получавшие нейтрализующие антитела против ФНО- α , ИЛ-17А, ИЛ-6, или мыши с дефицитом рецепторов ФНО- α , ИЛ-17А, ИЛ-6 были защищены от повреждения печени и тонкого кишечника вследствие ОПП. Таким образом, модуляция воспалительного ответа и высвобождение цитокинов в тонком кишечнике могут иметь важное терапевтическое значение в уменьшении осложнений, возникающих при почечной недостаточности [83].

Кишечник, являясь самым крупным органом иммунной системы, влияет на различные внекишечные биологические функции. Учитывая, что чрезмерная активация врожденного иммунного ответа важна в патогенезе ОПП, существует вероятность того, что дисбактериоз и нарушение иммунной толерантности слизистой оболочки кишечника могут отражаться на ее клинических исходах. J. Yang и соавт. показали, что реперфузионно-ишемическое ОПП у мышей приводит к выраженным нарушениям качественного и количественного состава микробиоты, целостности кишечного барьера и бактериальной транслокации. Уже на следующие сутки после временного двустороннего пережатия почечных сосудов микробное сообщество кишечника прооперированных мышей характеризовалось относительным обилием *Escherichia* и *Enterobacteriaceae*, а также уменьшением количества *Lactobacilli*, *Ruminococaceae* и *Lachnospiraceae*. Дисбактериоз был связан со снижением количества фекальных КЦЖК, ускоренным апоптозом колоноцитов, воспалением, изменением состава белков ПК, увеличением тканевого содержания ИЛ-17А⁺CD4-клеток, нейтрофилов и воспалительных макрофагов. Индуцированные ОПП изменения стенки кишки привели к повышению ее проницаемости, а также существенному росту уровня эндотоксина в крови. Обнаружение фрагментов кишечной ДНК в ткани печени подтверждало факт транслокации просветного содержимого в другие органы. У безмикробных мышей-реципиентов, которым выполнялась трансплантация кала от животных с моделированным ОПП, развивалось более тяжелое повреждение почек по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой от фиктивно оперированных животных. Выраженность поражения почек коррелировала с уровнями ИНФ- γ и ФНО- α . В то же время, перо-

ральный прием антибиотиков в течение 2 нед до реперфузионно-ишемического повреждения почек приводил к заметному снижению микробного разнообразия кишечной флоры и оказывал выраженное защитное действие против ОПП. Сывороточный креатинин, степень повреждения канальцев и количество инфильтрирующих почки нейтрофилов и макрофагов значительно уменьшились. Этот ренопротекторный эффект был связан со снижением Th17, Th1 ответа, наряду с расширением пула регуляторных Т-клеток и макрофагов M2. Эрадикация кишечной микрофлоры также приводила к снижению выраженности апоптоза колоноцитов, воспаления толстой кишки, восстановлению экспрессии клаудина-1 и -2 и кишечной проницаемости. Эти результаты демонстрируют уникальную двунаправленную связь между почками и кишечником и дают основание полагать, что дисбактериоз является не только следствием ОПП, но и может быть одним из основных модификаторов исхода поражения почек [84].

Потенциал различных терапевтических вмешательств, направленных на коррекцию последствий дисфункции кишечного барьера при ХБП.

Диетические вмешательства. Как было отмечено в первой части нашего обзора, одной из основных причин изменений состава и функций кишечной микробиоты у пациентов с прогрессирующей ХБП считается ограничение в рационе богатых калием фруктов и овощей, а также других продуктов с высоким содержанием клетчатки. Нормальная симбиотическая флора преобразуют эти сложные неперевариваемые углеводы в КЦЖК, являющиеся важным питательным субстратом для энтероцитов и Т-регуляторных лимфоцитов, число которых заметно снижено у больных с патологией почек [9]. N. Vaziri и соавт. показали, что повышенное содержание крахмала в рационе может замедлить прогрессирование почечной недостаточности. Крысы с аденин-индуцированной ХБП, получавшие в течение 3 нед диету с низким содержанием клетчатки, демонстрировали снижение клиренса креатинина, интерстициальный фиброз, воспаление, повреждение канальцев, повышение активности провоспалительных, прооксидантных и профибротических молекул, снижение антиоксидантных ферментов и нарушение целостности ПК эпителия толстой кишки. Диета с высоким содержанием крахмала существенно уменьшила эти отклонения [85]. Также было установлено, что дополнительный прием пищевых волокон значительно уменьшает концентрацию уремических

токсинов в сыворотке крови у больных на ГД [86] и связан со снижением активности воспаления и смертности у пациентов с ХБП [87]. Акарбоза, являющаяся ингибитором альфа-глюкозидазы тонкой кишки, может увеличить количество непереваряемых углеводов, поступающих в толстую кишку, повысить содержание бутирата, снизить рН содержимого просвета кишки, тем самым, ингибируя бактериальное дезаминирование и увеличивая катаболизм аммиака. В исследовании Р. Evenepoel и соавт. девять здоровых добровольцев получали акарбозу в течение 3 нед, что привело к достоверному снижению сывороточного р-крезола вследствие изменений в метаболизме бактериальных аминокислот [88].

Пребиотики, пробиотики и синбиотики. Потенциальная роль измененного состава микрофлоры кишечника в патогенезе уремической интоксикации и системного воспаления послужила основой для предположения о том, что вмешательства, которые воздействуют на микробиоту, могут обладать терапевтическим потенциалом для коррекции ХБП связанных с ней осложнений [9, 89].

Пребиотики – это непереваряемые пищевые ингредиенты, которые избирательно стимулируют рост и активность определенного вида кишечных бактерий. В качестве пребиотиков обычно используются инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, соевые олигосахариды, ксилоолигосахариды и пиродекстрины. Они способствуют росту бифидобактерий и лактобактерий, подавляя при этом другие группы микроорганизмов, такие как клостридии и энтеробактерии. Согласно исследованию В. Meijers и соавт., инулин, обогащенный олигофруктозой, значительно снижал концентрацию и скорость образования р-крезил сульфата у 22 пациентов на ГД [90]. На животной модели аденин-индуцированной ХБП было показано, что пребиотическая лактулоза улучшала функцию почек за счет замедления прогрессирования тубулярного интерстициального фиброза, изменяя при этом микробиоту кишечника и ингибируя выработку уремических токсинов [91]. В недавней работе М. Miyoshi и соавт. пребиотики (частично гидролизованная гуаровая камедь) улучшали оцененную по Бристольской шкале консистенцию стула у гемодиализных пациентов, отчасти благодаря нормализации состава кишечной микробиоты и повышению концентрации КЦЖК [92]. По всей видимости, тип пребиотика имеет немаловажное значение для индуцирования изменений содержания микробных уремических токсинов в плазме крови. Так, С. Ramos и соавт. в двойном слепом плацебо-

контролируемом исследовании изучали влияние фруктоолигосахаридов на микробные уремические токсины у 50 больных с додиализными стадиями ХБП. Дополнительный прием на протяжении 3 мес 12 г/сут этого пребиотика приводил к незначительному снижению общего и свободного р-крезил сульфата в сыворотке крови. При этом не наблюдалось никакого эффекта от вмешательства в изменении мочевой фракции р-крезил сульфата, сывороточных и мочевых фракций индоксил сульфата и индол 3-уксусной кислоты. Также не было выявлено отличий в динамике маркеров проницаемости кишечника (зонулин), кишечного-трофических факторов (эпидермальный фактор роста и глюкагоноподобный пептид-2) и воспаления (вЧСРБ, ИЛ-6) в сыворотке крови по сравнению с группой плацебо [93].

Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы (бифидобактерии, лактобациллы и стрептококки), которые реализуют свои благотворные эффекты за счет изменения рН содержимого кишечника, индукции образования слизи, выработки антимикробных пептидов, стимуляции секреции IgA, модуляции локальных и системных иммунологических реакций, конкуренции с патогенами за питательные вещества или места адгезии. Первые представители этой группы препаратов включали бактерии, обладающие уреазой, предназначенные для снижения уровня мочевины. Это привело к увеличению выработки аммиака и гидроксида аммония, что способствовало еще большему воспалению кишечной стенки. Позже пилотное 6-месячное проспективное исследование выявило значительное снижение уровня азота мочевины, креатинина, мочевой кислоты и улучшение качества жизни у пациентов с ХБП 3–4 стадий после лечения Ренадиллом (ацидофильные лактобациллы, термофильные стрептококки и бифидобактерии) [94]. Однако последующее контролируемое исследование с участием 22 пациентов с терминальной почечной недостаточностью не показало значимого снижения концентрации связанного с белками уремического токсина индоксил глюкуронида, маркеров системного воспаления, а также не улучшило параметры качества жизни после двух месяцев приема данного препарата [95]. В другой работе, напротив, было установлено, что введение пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* в устойчивых к желудочному соку капсулах, может эффективно снижать уровни гомоцистеина и индоксил сульфата в сыворотке крови у пациентов на ГД [96]. Противоречивые результаты упомяну-

тых исследований могут свидетельствовать о том, что изменение структуры и функций микробного сообщества кишечника является следствием сочетания уремических, диетических, лекарственных и некоторых других факторов, которые вместе создают неблагоприятное окружение для симбиотической микробиоты. Следовательно, попытки восстановить нормальный микробиом путем введения полезных микроорганизмов без одновременного улучшения биохимической среды вероятнее всего будут тщетными.

Синбиотики – это комбинация пре- и пробиотических препаратов, обладающая иммуномодулирующим и противовоспалительным потенциалом. Установлено, что использование этих средств также может быть полезным у больных с почечной недостаточностью. Так, четырехнедельный прием комплекса «PROBINUL-NEUTRO» снижал концентрацию р-крезола в плазме крови, но не улучшал желудочно-кишечные симптомы у 30 пациентов с ХБП 3–4 стадии [97]. В исследовании SINERGY синбиотическая терапия также приводила к уменьшению в сыворотке крови содержания р-крезил сульфата (но не индоксил сульфата) и благоприятным изменениям микробиома кала у 37 пациентов с ХБП 4–5 стадии [98]. Двухмесячное введение комплекса «NATUREN G» пациентам с ХБП 3–4 стадии ассоциировалось со значимым снижением концентрации индоксил сульфата в крови, уменьшением проницаемости тонкой кишки и выраженности гастроинтестинальных симптомов [99].

КЦЖК. В исследовании S. Marzocco и соавт. пищевая добавка пропионата натрия вводилась в форме капсул в течение 12 нед 20 гемодиализным больным, и это эффективно снижало концентрацию уремических токсинов (индоксил сульфата – на 30%, р-крезил сульфата – на 50%), параметры воспаления, окислительного стресса, а кроме того, у пациентов повышалась резистентность к инсулину и улучшался метаболизм железа. Через четыре недели после окончания лечения все параметры снова ухудшились [100]. В экспериментальной работе A. Gonzalez и соавт. добавление бутирата натрия в пищевой рацион крыс с ХБП приводило к значительному снижению уровня циркулирующего ЛПС, восстановлению муцинового слоя, комплексов ПК, повышению содержания кишечного ИЛ-10, кателицидин-ассоциированного антимикробного пептида (CRAMP) и даже снижению уровня мочевины и протеинурии (рис. 2, 3). Бутират также активировал фосфорилирование 5'АМФ-активируемой протеинкиназы

(АМПК) через повышение тканевого содержания Са/кальмодулин-зависимой протеинкиназы бета (CaMKK β) [15]. Данный механизм, как было показано ранее на модели эпителиального барьера клеточной линии Caco-2, задействован в повторной сборке ПК [101]. В эксперименте на животных недавно было показано, что терапия КЦЖК снижала уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови у мышей с острым почечным повреждением. Улучшение функции почек было связано со снижением активности воспаления и продукции активных форм кислорода, ингибированием апоптоза в почечной ткани и увеличением пролиферации клеток за счет активации аутофагии. Кроме того, КЦЖК улучшали митохондриальный биогенез, тем самым, защищая эпителиальные клетки почек от гипоксии [102].

Нормализация моторики кишечника. Нормализация моторной функции кишки также важна для поддержания нормального состава микробиоты кишки и ее проницаемости. Исследования показали, что ревень и его экстракты ускоряют моторику кишечника, нормализуют кишечную флору, поддерживают барьерные функции кишечной стенки, могут замедлить прогрессирование почечной недостаточности, а также скорректировать метаболические нарушения при диабетической нефропатии. С. Ji и соавт. изучали влияние ректального введения экстракта ревеня на кишечный барьер крыс с 5/6 нефрэктомией. Результаты показали значительное уменьшение отека собственной пластинки и воспалительной лимфо-моноцитарной инфильтрации слизистого слоя. Кроме того, наблюдалось подавление чрезмерного роста условно-патогенных кишечных бактерий, в том числе *Akkermansia*, *Methanospaera* и *Clostridiaceae*. Модификация кишечной микробиоты показала значимую корреляцию с маркерами целостности кишечного барьера (повышались изначально сниженные уровни окклюдина, клаудина-1, ZO-1), тканевым (тормозилась активация сигнальных путей макрофагов TLR4–MyD88–NF- κ B) и системным воспалительным ответом (снижался уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ЛПС) [103]. В предшествующих работах подобные терапевтические вмешательства также приводили к снижению уровня мочевины, индоксил сульфата, нивелированию окислительного стресса, тем самым, замедляя почечный интерстициальный фиброз [104]. Активатор хлорных каналов лубипростон, широко использующийся как слабительное средство, замедляет прогрессирование ХБП и накопление уремических токсинов за счет модуляции

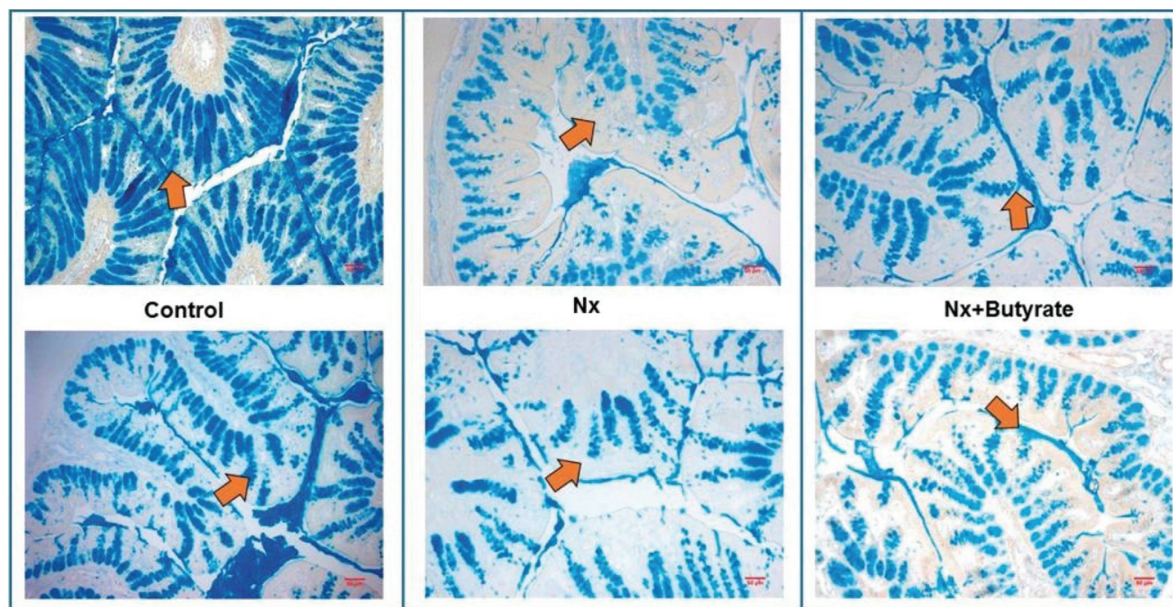


Рисунок 2. Снижение экспрессии муцина у животных с ХБП (Nx) по сравнению с контролем (Control) и его восстановление после лечения бутиратом (Nx+Butyrate). Образцы проксимальной части толстой кишки (0,5 см) фиксировали в растворе Карноя. Альциановый синий окрашивал муцин, придавая ему синий цвет при световой микроскопии (стрелка), Ув. 10; воспроизведено с разрешения Oxford University Press [15].

Figure 2. Reduced expression of colonic mucin stained by Alcian blue in Nx animals was corrected by butyrate treatment. Representative sections of colonic mucin of two animals from each group (control, Nx and butyrate-treated Nx animals) are shown. The proximal part of the colon (0.5 cm) was collected and stored in Carnoy's solution. Alcian blue stained the mucin in the colon, imparting a blue color under a light microscope ($\times 10$ magnification). Please note the decrease in mucin expression of CKD animals (shown by the arrows) and its resurgence following butyrate treatment. Compared with the controls, the blue-stained areas representing mucin expression were significantly less in the Nx groups. Butyrate treatment reversed this effect. A total of six animals per group were used to assess mucin expression. Reprinted with permission from Oxford University Press [15].

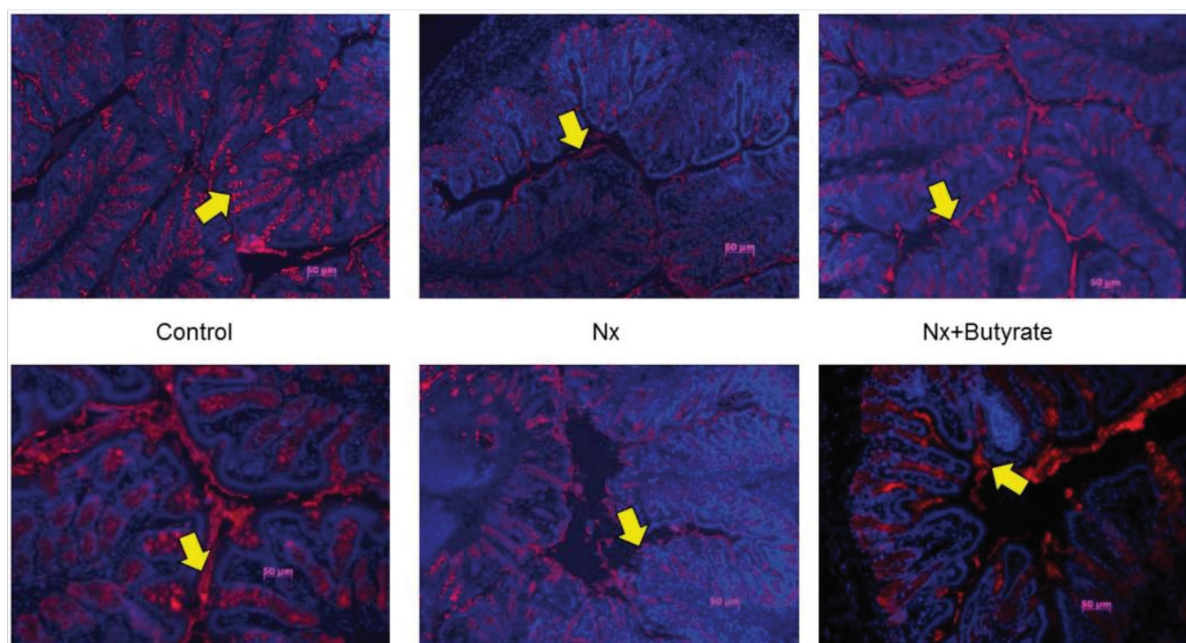


Рисунок 3. Снижение экспрессии Muc2 в группе животных с ХБП (Nx) по сравнению с контролем (Control) и ее восстановление после лечения бутиратом (Nx+Butyrate). Экспрессию Muc2 определяли иммуногистохимическим методом с использованием антител к Muc2, которые окрашивают его в красный цвет при флуоресцентной микроскопии (стрелка). Воспроизведено с разрешения Oxford University Press [15].

Figure 3. Muc2 expression in the colon analyzed immunohistochemically revealed decreased expression of Muc2 in the Nx group was abrogated by butyrate. Fluorescent microscopy of Muc2, stained red, merged with DNA-capturing 4'-6-diamidino-2-phenylindole, stained blue. Representative sections of colonic mucin of two animals from each group (control, Nx and butyrate-treated Nx) are shown. A total of six animals per group were used to assess Muc2 expression. The proximal part of the colon (0.5 cm) was collected and stored in Carnoy's solution. Muc2 expression was determined by immunohistochemistry using Muc2 antibody. The yellow arrow points to the Muc2 (red) expression. Compared with controls, Muc2 expression was significantly lower in the Nx groups. The butyrate-treated group had a significant increase in mucin expression. Reprinted with permission from Oxford University Press [15].

микробиоты кишечника и кишечной среды. Пероральное введение лубипростона мышам с аденин-индуцированной почечной недостаточностью понижало уровень артериального давления, защищало от тубулоинтерстициального повреждения, фиброза почек и воспаления. Эти эффекты были связаны с восстановлением исходно сниженных уровней бактерий семейства *Lactobacillaceae* и рода *Prevotella*. Анализ микробного метаболома с помощью капиллярного электрофореза и масс-спектрометрии показал, что терапия лубипростонем также значительно снизила уровень индоксил сульфата, гиппурата и недавно обнаруженного уремического токсина транс-аконитата [105].

Другие терапевтические стратегии. Высокоэффективный препарат активированного угля АСТ-120 может поглощать уремические токсины и их предшественники в желудочно-кишечном тракте, уменьшая их всасывание в кровь. АСТ-120 адсорбирует значительные количества различных органических соединений в толстой кишке, включая индоксил сульфат [106], р-крезил сульфат [107] и конечные продукты гликирования [108]. Учитывая способность активированного угля эффективно адсорбировать аммиак, АСТ-120 потенциально может уменьшить тяжесть повреждения кишечного барьера, вызванного уремией. Это предположение было подтверждено в работе N. Vaziri и соавт., в котором введение АСТ-120 мышам с ХБП приводило к частичному восстановлению эпителиальных белков ПК, снижению уровня эндотоксина в плазме, а также маркеров окислительного стресса и воспаления [109]. Метаанализ, включивший восемь исследований, показал, что АСТ-120 значительно снижает концентрацию индоксил сульфата в крови, но его применение все еще остается спорным с точки зрения влияния на замедление прогрессирования почечной недостаточности и снижения риска смертности от всех причин [110]. В работах *in vitro* и *in vivo* также была показана потенциальная роль фосфат-связывающего препарата севеламера гидрохлорида в качестве средства, способного модулировать дисбактериоз и уменьшать содержание эндотоксина/ЛПС у больных, находящихся на ГД [111, 112].

Увеличение клиренса уже попавших в циркуляцию уремических токсинов в некоторой степени можно добиться за счет изменения режима диализа. В отличие от водорастворимых веществ, таких как мочевины, соединения, связанные с белками, плохо удаляются с помощью диализа. Было показано, что ежедневный ГД снижает преддиализные концентрации индол-3-уксусной кислоты,

индоксил сульфата, р-крезил сульфата и гомоцистеина. Увеличение скорости потока диализата и коэффициента массопереноса диализатора также может повысить скорость их выведения [113]. Добавление активированного угля в диализат оказало аналогичное влияние на содержание связанных с белками уремических токсинов [114]. Пациенты на ПД имеют более низкие уровни токсинов, связанных с белками, в плазме крови, чем пациенты на ГД, хотя клиренс этих веществ более эффективен при лечении ГД [115]. Клиническое значение этого наблюдения все еще остается невыясненным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время знания о метаболическом потенциале микробно-тканевого комплекса кишечника и его жизненно важной роли в патогенезе ряда хронических заболеваний прогрессивно расширяются. Приведенные в обзоре результаты клинических и экспериментальных исследований наглядно демонстрируют, что структурно-функциональные нарушения кишечного барьера, неотъемлемым компонентом которого является кишечная микробиота, служат как следствием различных нефропатий, так и причиной развития и прогрессирования ХБП. Нарушение функции почек, посредством механизмов преимущественно связанных с гидролизом накапливающейся мочевины, приводит к воспалению и отеку стенки кишки, что сопровождается дезорганизацией межклеточных соединительных комплексов, а также расстройствами иммунной толерантности слизистой оболочки. У больных на заместительной почечной терапии эти изменения усиливаются за счет факторов, непосредственно связанных с процедурой диализа (интрадиализная гипотония, мезентериальная ишемия и др.). Кроме того, состояние уремии вызывает схожие с эпителием кишечника повреждения других барьерных структур, таких как эндотелий и мезотелий. Повышение проницаемости кишечного барьера, в свою очередь, способствует системной транслокации бактерий и токсичных продуктов микробного метаболизма, которые вызывают оксидативный стресс, локальное и системное воспаление. Именно они в настоящее время рассматриваются в качестве ключевых механизмов патогенеза многочисленных органных дисфункций, развивающихся на фоне ХБП.

Необходимо отметить, что большая часть данных, подтверждающих наличие структурно-функциональных нарушений кишечного барьера при ХБП, получена в работах *in vitro* и *ex vivo*. Подобные ассоциации в клинических исследованиях

не так убедительны. С одной стороны, это объясняется отсутствием надежных методов оценки проницаемости кишечника у этой категории больных, так как функция почек влияет на результаты большинства тестов. С другой стороны – учитывая ключевую роль почек в поддержании гомеостаза организма, можно предположить существование так называемого «почечно-кишечного порога», определяемого суммой разнообразных системных патологических влияний/процессов, при достижении которого запускается комплекс изменений тонко настроенной структуры кишечного барьера. Именно в этот момент необходимо безотлагательно начинать осуществлять целенаправленные вмешательства, включая диетические, пробиотические, пребиотические, синбиотические и другие подходы, направленные на восстановление целостности и нормализацию его проницаемости. Выяснение всех составляющих «почечно-кишечного порога» является важной темой для последующих научных исследований, а также в будущем может предоставить новую лечебную стратегию замедления прогрессирования почечной недостаточности и предотвращения неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(8):1679. doi: 10.3390/ijerph15081679
- Ткаченко ЕИ, Гриневич ВБ, Губонина ИВ и др. Болезни как следствие нарушений симбиотических взаимоотношений организма хозяина с микробиотой и патогенами *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2021;2(74):243–252. doi: 10.17816/brmma58117
- Tkachenko EI, Grinevich VB, Gubonina IV et al. Disease as a result of violations of the symbiotic relationship between the host and the microbiota with pathogens. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):243–252 (In Russ.). doi: 10.17816/brmma.58117
- 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
- Turner J. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9(11):799–809. doi: 10.1038/nri2653
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019;68(8):1516–1526. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427
- 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
- Rysz J, Franczyk B, Ławiński J et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)* 2021;13(4):252. doi: 10.3390/toxins13040252
- Пятченков МО, Марков АГ, Румянцев АШ. 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
- Pyatchenkov MO, Markov AG, Rumyantsev AS. 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: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26
- 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
- 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
- Magnusson M, Magnusson K, Sundqvist T, Denneberg T. Increased intestinal permeability to differently sized polyethylene glycols in uremic rats: effects of low- and high-protein diets. *Nephron* 1990;56(3):306–311. doi: 10.1159/000186158
- Magnusson M, Magnusson K, Sundqvist T, Denneberg T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. *Gut* 1991;32(7):754–759. doi: 10.1136/gut.32.7.754
- Vaziri N, Yuan J, Rahimi A et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2686–2693. doi: 10.1093/ndt/gfr624
- Vaziri N, Yuan J, Nazertehrani S et al. Chronic kidney disease causes disruption of gastric and small intestinal epithelial tight junction. *Am J Nephrol* 2013;38(2):99–103. doi: 10.1159/000353764
- Gonzalez A, Krieg R, Massey H et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(5):783–794. doi: 10.1093/ndt/gfy238
- Yang J, Lim S, Ko Y et al. Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(3):419–428. doi: 10.1093/ndt/gfy172
- Zhou N, Shen Y, Fan L et al. The Characteristics of Intestinal-Barrier Damage in Rats With IgA Nephropathy. *Am J Med Sci* 2020;359(3):168–176. doi: 10.1016/j.amjms.2019.11.011
- Kovács T, Kun L, Schmelcz M et al. Do intestinal hyperpermeability and the related food antigens play a role in the progression of IgA nephropathy? I. Study of intestinal permeability. *Am J Nephrol* 1996;16(6):500–505. doi: 10.1159/000169050
- de Almeida Duarte J, de Aguiar-Nascimento J, Nascimento M, Nochi R Jr. Bacterial translocation in experimental uremia. *Urol Res* 2004;32(4):266–270. doi: 10.1007/s00240-003-0381-7
- Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):379–385. doi: 10.2215/CJN.03490708
- Wang F, Jiang H, Shi K et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(8):733–738. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x
- Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling K et al. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2012;22(3):317–326. doi: 10.1053/j.jrn.2011.05.004
- Guo S, Al-Sadi R, Said H, Ma T. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14. *Am J Pathol* 2013;182(2):375–387. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.10.014
- Chaves L, Mc Skimming D, Bryniarski M et al. Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315(3):F487–F502. doi: 10.1152/ajprenal.00092.2018
- Terawaki H, Yokoyama K, Yamada Y et al. Low-grade endotoxemia contributes to chronic inflammation in hemodialysis

patients: examination with a novel lipopolysaccharide detection method. *Ther Apher Dial* 2010;14(5):477–482. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00815.x

26. Poesen R, Ramezani A, Claes K et al. Associations of Soluble CD14 and Endotoxin with Mortality, Cardiovascular Disease, and Progression of Kidney Disease among Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(9):1525–1533. doi: 10.2215/CJN.03100315

27. 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

28. 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

29. Salguero M, Al-Obaide M, Singh R et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med* 2019;18(5):3461–3469. doi:10.3892/etm.2019.7943

30. Al-Obaide M, Singh R, Datta P et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med* 2017;6(9):86. doi: 10.3390/jcm6090086

31. Aronov P, Luo F, Plummer N et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1769–1776. doi: 10.1681/ASN.2010121220

32. Poesen R, Windey K, Neven E et al. The Influence of CKD on Colonic Microbial Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1389–1399. doi: 10.1681/ASN.2015030279

33. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. *Toxins* 2018;10(1): 33. doi: 10.3390/toxins10010033

34. Gryp T, De Paepe K, Vanholder R et al. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;97(6):1230–1242. doi: 10.1016/j.kint.2020.01.028

35. 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

36. Fasano A, Not T, Wang W et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355(9214):1518–1519. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02169-3

37. Leech B, Schloss J, Steel A. Association between increased intestinal permeability and disease: A systematic review. *Adv Integr Med* 2019;6:23–34. doi: 10.1016/j.aimed.2018.08.003

38. 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

39. Ficek J, Wyskida K, Ficek R et al. Relationship between plasma levels of zonulin, bacterial lipopolysaccharides, D-lactate and markers of inflammation in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2017;49(4):717–725. doi: 10.1007/s11255-016-1495-5

40. Carpes L, Nicoletto B, Canani L et al. Could serum zonulin be an intestinal permeability marker in diabetes kidney disease? *PLoS One*. 2021;16(6):e0253501. doi: 10.1371/journal.pone.0253501

41. Sirin F, Korkmaz H, Eroglu I et al. Serum zonulin levels in type 2 diabetes patients with diabetic kidney disease. *Endokrynol Pol* 2021;72(5):545–549. doi: 10.5603/EP.a2021.0056

42. Hasslacher C, Kulozik F, Platten I et al. Serum zonulin as parameter of intestinal permeability in longstanding type 2 diabetes: correlations with metabolism parameter and renal function. *J Diabetes Metab Disord Control* 2018;5(2):58–62. doi: 10.15406/jdmcd.2018.05.00138

43. Dschietzig T, Boschann F, Ruppert J et al. Plasma Zonulin and its Association with Kidney Function, Severity of Heart Failure, and Metabolic Inflammation. *Clin Lab* 2016;62(12):2443–2447. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160512

44. Lukaszuk E, Lukaszuk M, Koc-Zorawska E et al. Zonulin, inflammation and iron status in patients with early stages of chronic

kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2018;50(1):121–125. doi:10.1007/s11255-017-1741-5

45. Malyszko J, Koc-Zorawska E, Levin-Iaina N, Malyszko J. Zonulin, iron status, and anemia in kidney transplant recipients: are they related? *Transplant Proc* 2014 Oct;46(8):2644–2646. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.018. PMID: 25380885.

46. Trachtman H, Gipson D, Lemley K et al. Plasma Zonulin Levels in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019;7:197. doi: 10.3389/fped.2019.00197

47. Okada K, Sekino M, Funaoka H et al. Intestinal fatty acid-binding protein levels in patients with chronic renal failure. *J Surg Res* 2018;230:94–100. doi: 10.1016/j.jss.2018.04.057

48. Swift O, Vilar E, Farrington K. Unexplained inflammation in end-stage kidney disease: Is the combination of enhanced gastrointestinal permeability and reticuloendothelial dysfunction its cause? *Semin Dial* 2019;32(5):417–423. doi: 10.1111/sdi.12810

49. Wang S, Lv D, Jiang S et al. Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2019;133(17):1857–1870. doi: 10.1042/CS20190171

50. Borges N, Barros A, Nakao L et al. Protein-Bound Uremic Toxins from Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr* 2016;26(6):396–400. doi: 10.1053/j.jrn.2016.07.005

51. Aguilera A, Bajo M, Espinoza M et al. Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis patients: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4):787–796. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00920-x

52. Terpstra M, Singh R, Geerlings S, Bemelman F. Measurement of the intestinal permeability in chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016;5(4):378–388. doi:10.5527/wjn.v5.i4.378

53. Vaziri N, Goshtasbi N, Yuan J et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol* 2012;36(5):438–443. doi: 10.1159/000343886

54. 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

55. Garcia A, Macedo M, Azevedo M et al. Effect of uremic state in intestine through a co-culture in vitro intestinal epithelial model. *Int J Pharm* 2020;584:119450. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119450

56. Yang J, Lim S, Ko Y et al. Intestinal barrier disruption and dysregulated mucosal immunity contribute to kidney fibrosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(3):419–428. doi: 10.1093/ndt/gfy172

57. Coopersmith C, Chang K, Swanson P et al. Overexpression of Bcl-2 in the intestinal epithelium improves survival in septic mice. *Crit Care Med* 2002;30(1):195–201. doi: 10.1097/00003246-200201000-00028

58. Borges T, Wieten L, van Herwijnen M et al. The anti-inflammatory mechanisms of Hsp70. *Front Immunol* 2012; 3:95. doi: 10.3389/fimmu.2012.00095

59. Samborski P, Grzymislawski M. The role of HSP70 heat shock proteins in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:525–530. doi: 10.17219/acem/44144

60. Maciel R, Cunha R, Busato V et al. Uremia Impacts VE-Cadherin and ZO-1 Expression in Human Endothelial Cell-to-Cell Junctions. *Toxins (Basel)* 2018;10(10):404. doi:10.3390/toxins10100404

61. Contreras-Velázquez J, Soto V, Jaramillo-Rodríguez Y et al. Clinical outcomes and peritoneal histology in patients starting peritoneal dialysis are related to diabetic status and serum albumin levels. *Kidney Int Suppl* 2008;(108):S34–41. doi: 10.1038/sj.ki.5002599

62. Combet S, Ferrier M, Landschoot M et al. Chronic uremia induces permeability changes, increased nitric oxide synthase expression, and structural modifications in the peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(10):2146–2157. doi: 10.1681/ASN.V12102146

63. Retana C, Sanchez E, Perez-Lopez A et al. Alterations of intercellular junctions in peritoneal mesothelial cells from pa-

tients undergoing dialysis: effect of retinoic Acid. *Perit Dial Int* 2015;35(3):275–287. doi: 10.3747/pdi.2012.00323

64. McIntyre C, Harrison L, Eldehni M et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):133–141. doi: 10.2215/CJN.04610510

65. Khanna A, Rossman J, Fung H, Caty M. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 2001;99(1):114–119. doi: 10.1006/jsre.2001.6103

66. Stewart A, Pratt-Phillips S, Gonzalez L. Alterations in Intestinal Permeability: The Role of the "Leaky Gut" in Health and Disease. *J Equine Vet Sci* 2017;52:10–22. doi: 10.1016/j.jevs.2017.02.009

67. Wu T, Lim P, Jin J et al. Impaired Gut Epithelial Tight Junction Expression in Hemodialysis Patients Complicated with Intradialytic Hypotension. *Biomed Res Int* 2018;2018:2670312. doi: 10.1155/2018/2670312

68. Gerson L. The presence of hemodialysis has been associated with GI hemorrhage, likely owing to intermittent usage of heparin for dialysis treatments and the presence of uremia-induced platelet dysfunction. *Am J Med* 1985;79: 552–559

69. Jefferies H, Crowley L, Harrison L et al. Circulating endotoxaemia and frequent haemodialysis schedules. *Nephron Clin Pract* 2014;128(1-2):141–146. doi: 10.1159/000366519

70. Freire E, Albuquerque J, Leal I et al. Effect of chronic renal dysfunction on the permeability of the colon to water and electrolytes: experimental study in rats. *Arq Bras Cir Dig* 2019;32(4):e1472. doi: 10.1590/0102-672020190001e1472

71. Rola F, Dos-Santos A, Xavier-Neto J et al. Effects of acute volemic changes on jejunal compliance in dogs. *Braz J Med Biol Res* 1989;22(4):523–531. PMID: 2590735.

72. Graça J, Leal P, Gondim F et al. Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anesthetized rats. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(3):405–410. doi: 10.1590/s0100-879x2002000300018

73. Andersen K, Kesper M, Marschner J et al. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation Account for CKD-Related Systemic Inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(1):76–83. doi: 10.1681/ASN.2015111285

74. 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

75. Nagura M, Tamura Y, Kumagai T et al. Uric acid metabolism of kidney and intestine in a rat model of chronic kidney disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2016;35(10-12):550–558. doi: 10.1080/15257770.2016.1163379

76. Shinozaki Y, Furuichi K, Toyama T et al. Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;92(6):1356–1369. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.032

77. Masereeuw R, Mutsaers H, Toyohara T et al. The kidney and uremic toxin removal: glomerulus or tubule? *Semin Nephrol* 2014;34(2):191–208. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.010

78. Liu B, Luo F, Luo X et al. Metabolic Enzyme System and Transport Pathways in Chronic Kidney Diseases. *Curr Drug Metab* 2018;19(7):568–576. doi: 10.2174/1389200219666180103143448

79. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология* 2020;24(1):67–95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95

Смирнов АВ, Румянцев АШ. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):67–95 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95

80. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Острое повреждение почек. Часть II. *Нефрология* 2020;24(2):96–128. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-96-128

Смирнов АВ, Румянцев АШ. Acute kidney disease. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):96–128 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-96-128

81. Kobayashi T, Iwata Y, Nakade Y, Wada T. Significance of the Gut Microbiota in Acute Kidney Injury. *Toxins* 2021;13(6):369. doi: 10.3390/toxins13060369

82. Rydzewska-Rosolowska A, Sroka N, Kakareko K et al. The Links between Microbiome and Uremic Toxins in Acute Kidney Injury:

Beyond Gut Feeling-A Systematic Review. *Toxins* 2020;12(12):788. doi: 10.3390/toxins12120788

83. Park S, Chen S, Kim M et al. Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy. *Lab Invest* 2011;91:63–84. doi: 10.1038/labinvest.2010.151

84. Yang J, Kim C, Go Y et al. Intestinal microbiota control acute kidney injury severity by immune modulation. *Kidney Int* 2020;98(4):932–946. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.048

85. Vaziri N, Liu S, Lau W et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS one* 2014;9(12):e114881. doi: 10.1371/journal.pone.0114881

86. Sirich T, Plummer N, Gardner C et al. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *CJASN* 2014;9(9):1603–1610. doi: 10.2215/CJN.00490114

87. Krishnamurthy V, Wei G, Baird B et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2012;81(3):300–306. doi: 10.1038/ki.2011.355

88. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Acarbose treatment lowers generation and serum concentrations of the protein-bound solute p-cresol: a pilot study. *Kidney International* 2006;70(1):192–198. doi: 10.1038/sj.ki.5001523

89. Лукичев БГ, Румянцев АШ, Панина ИЮ, Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение второе. *Нефрология* 2019;23(1):18–31. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-18-31

Лукичев БГ, Румянцев АШ, Панина ИЮ, Акименко В. Colonic microbiota and chronic kidney disease. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(1):18–31 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31

90. Meijers B, De Preter V, Verbeke K et al. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2010;25(1):219–224. doi: 10.1093/ndt/gfp414

91. Sueyoshi M, Fukunaga M, Mei M et al. Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats. *Clinical and experimental nephrology* 2019;23(7):908–919. doi: 10.1007/s10157-019-01727-4

92. Miyoshi M, Shiroto A, Kadoguchi H et al. Prebiotics Improved the Defecation Status via Changes in the Microbiota and Short-chain Fatty Acids in Hemodialysis Patients. *Kobe J Med Sci* 2020;66(1):E12–E21. PMID: 32814753

93. Ramos C, Armani R, Canziani M et al. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(11):1876–1884. doi: 10.1093/ndt/gfy171

94. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman E et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Advances in therapy* 2010;27(9):634–647. doi: 10.1007/s12325-010-0059-9

95. Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:568571. doi: 10.1155/2014/568571

96. Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastroresistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition* 2005;15(1):77–80. doi: 10.1053/j.jrn.2004.09.028

97. Guida B, Germanò R, Trio R et al. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *NMCD* 2014;24(9):1043–1049. doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.007

98. Rossi M, Johnson D, Morrison M et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *CJASN* 2016;11(2):223–231. doi: 10.2215/CJN.05240515

99. Cosola C, Rocchetti M, di Bari I et al. An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients. *Toxins (Basel)* 2021;13(5):334. doi: 10.3390/toxins13050334

100. Marzocco S, Fazeli G, Di Micco L et al. Supplementation of Short-Chain Fatty Acid, Sodium Propionate, in Patients on Maintenance Hemodialysis: Beneficial Effects on Inflammatory Parameters and Gut-Derived Uremic Toxins, A Pilot Study (PLAN Study). *J Clin Med* 2018;7(10):315. doi: 10.3390/jcm7100315

101. Miao W, Wu X, Wang K et al. Sodium Butyrate Promotes Reassembly of Tight Junctions in Caco-2 Monolayers Involving Inhibition of MLCK/MLC2 Pathway and Phosphorylation of PKC β 2. *Int J Mol Sci* 2016;17(10):1696. doi: 10.3390/ijms17101696

102. Andrade-Oliveira V, Amano M, Correa-Costa M et al. Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):1877–1888. doi: 10.1681/ASN.2014030288

103. Ji C, Deng Y, Yang A et al. Improved Colon Mucosal Barrier Injury in 5/6 Nephrectomy Rats May Associate With Gut Microbiota Modification. *Front Pharmacol* 2020;11:1092. doi: 10.3389/fphar.2020.01092

104. Zeng Y, Dai Z, Lu F et al. Emodin via colonic irrigation modulates gut microbiota and reduces uremic toxins in rats with chronic kidney disease. *Oncotarget* 2016;7(14):17468–17478. doi: 10.18632/oncotarget.8160

105. Mishima E, Fukuda S, Shima H et al. Alteration of the Intestinal Environment by Lubiprostone Is Associated with Amelioration of Adenine-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):1787–1794. doi: 10.1681/ASN.2014060530

106. Schulman G, Agarwal R, Acharya M et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47(4):565–577. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.12.036

107. Niwa T, Ise M, Miyazaki T, Meada K. Suppressive effect of an oral sorbent on the accumulation of p-cresol in the serum of experimental uremic rats. *Nephron* 1993;65(1):82–87. doi: 10.1159/000187446

108. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T et al. Oral administration of AST-120 (Kremezin) is a promising therapeutic strategy for advanced glycation end product (AGE)-related disorders. *Med Hypotheses* 2007;69(3):666–668. doi: 10.1016/j.mehy.2006.12.045

109. Vaziri N, Yuan J, Khazaeli M et al. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates chronic kidney disease-induced intestinal epithelial barrier disruption. *Am J Nephrol* 2013;37(6):518–525. doi: 10.1159/000351171

110. Chen Y, Wu M, Hu P et al. Effects and Safety of an Oral Adsorbent on Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2019;8(10):1718. doi: 10.3390/jcm8101718

111. Perianayagam M, Jaber B. Endotoxin-binding affinity of sevelamer hydrochloride. *Am J Nephrol* 2008;28(5):802–807. doi: 10.1159/000135691

112. Navarro-González J, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2272–2279. doi: 10.2215/CJN.01650211

113. Luo F, Patel K, Marquez I et al. Effect of increasing dialyzer mass transfer area coefficient and dialysate flow on clearance of protein-bound solutes: a pilot crossover trial. *American journal of kidney diseases* 2009;53(6):1042–1049. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.01.265

114. Meyer T, Peattie J, Miller J et al. Increasing the clearance of protein-bound solutes by addition of a sorbent to the dialysate. *JASN* 2007;18(3):868–874. doi: 10.1681/ASN.2006080863

115. Vanholder R, Meert N, Van Biesen W et al. Why do patients on peritoneal dialysis have low blood levels of protein-bound solutes? *Nature clinical practice. Nephrology* 2009;5(3):130–131. doi: 10.1038/ncpneph1023

Сведения об авторах:

Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ.

Тел.: +7 (812) 5424314. E-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р. мед. наук
199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. 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

Щербаков Евгений Вячеславович

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

Проф. 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

About the authors:

Mikhail O. Pyatchenkov, PhD

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

Alexandr Sh.Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci

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

Evgeniy V.Scherbakov

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

Alexander G. Markov, D.Sc., professor

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

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

Authors contribution: 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 27.12.2021;
одобрена после рецензирования 04.02.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 27.12.2021;
approved after reviewing 04.02.2022;
accepted for publication 28.04.2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© И.М. Абрамова, Г.Г. Алламова, О.Д. Дыгун, К.В. Азизова, А.Р. Волкова, Е.В. Волкова, 2022
УДК [616.61-036.12 + 616.441]:612.123-008.9

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-65-71

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Инна Михайловна Абрамова¹, Гулбахар Гурбанбаевна Алламова²,
Ольга Дмитриевна Дыгун³, Каринэ Валентиновна Азизова⁴,
Анна Ральфовна Волкова⁵, Елена Владимировна Волкова⁶✉*

Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ vortexgin7@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7508-6561>

² gulbahara1991@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6965-684X>

³ dod.90@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8991-0323>

⁴ rika94@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2462-3320>

⁵ volkovaa@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>

⁶ volkovaelena08@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3393-0218>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. При ХБП нарушения липидного метаболизма ассоциированы с высокой частотой неблагоприятных исходов. Дислипидемия характеризуется снижением уровня ЛПВП, высоким уровнем триглицеридов, нормальным уровнем общего холестерина и ЛПНП. В условиях ХБП часто выявляется снижение функциональной активности щитовидной железы (субклинический гипотиреоз). **ЦЕЛЬ:** изучить особенности липидного спектра крови у пациентов с разными стадиями хронической болезни почек и дисфункцией щитовидной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено одномоментное поперечное обследование 457 больных с гломерулопатиями без клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы с сохранной фракцией выброса (>55% по Simpson) по данным эхокардиографии. Для выявления дисфункции щитовидной железы проведено скрининговое определение уровня ТТГ, свободного Т₄. У всех пациентов были оценены показатели липидного спектра крови, СКФ. Использованы параметрические и непараметрические методы статистического анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Продвинутое стадии ХБП характеризуются формированием атерогенных дислипидемий. Терапию статинами получали 13,1 % больных, целевых значений показателей липидного спектра крови на терапии статинами достигнуто не было. В группе больных с нефротическим синдромом показатели липидного спектра крови были значимо хуже. Большинство больных ХБП находились вне целевых значений показателей липидного спектра крови. У больных с ТТГ >7,0 мМЕ/л содержание ОХ, ЛПНП, не-ЛПВП было значимо выше, чем в группе больных с нормальной функцией щитовидной железы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Субклинический гипотиреоз вносит вклад в формирование атерогенных дислипидемий у больных ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, субклинический гипотиреоз, атерогенная дислипидемия, скорость клубочковой фильтрации, тиреотропный гормон

Для цитирования: Абрамова И.М., Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Азизова К.В., Волкова А.Р., Волкова Е.В. Показатели липидного метаболизма у больных с хронической болезнью почек и дисфункцией щитовидной железы. *Нефрология* 2022;26(2):65-71. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-65-71

PARAMETERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND THYROID DYSFUNCTION

*Inna M. Abramova¹, Gulbahar G. Allamova², Olga D. Dygun³, Karine V. Azizova⁴,
Anna R. Volkova⁵, Elena V. Volkova⁶✉*

Department of Faculty Therapy, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

¹ vortexgin7@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7508-6561>

² gulbahara1991@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6965-684X>

³ dod.90@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8991-0323>⁴ rika94@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2462-3320>⁵ volkovaa@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>⁶ volkovaelena08@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3393-0218>

ABSTRACT

BACKGROUND. In CKD lipid metabolism disorders are associated with a high incidence of adverse outcomes. Dyslipidemia in patients with CKD is characterized by a decrease in HDL cholesterol, high triglyceride levels, and normal total cholesterol and LDL cholesterol levels. In CKD, a decrease in the functional activity of the thyroid gland (subclinical hypothyroidism) is often detected. **THE AIM:** to study the parameters of the lipid spectrum of blood in patients with different stages of chronic kidney disease and thyroid dysfunction. **PATIENTS AND METHODS.** A one-stage cross-sectional study of 457 patients with glomerulopathies without clinically significant diseases of the cardiovascular system with preserved ejection fraction (> 55% according to Simpson method) according to echocardiography was carried out. To identify thyroid dysfunction, a screening determination of the level of TSH, free T4 was assessed. The parameters of the blood lipid spectrum and GFR were assessed in all patients. Parametric and nonparametric methods of statistical analysis were used. **RESULTS.** Advanced stages of CKD are characterized by the formation of atherogenic dyslipidemias. 13.1% of patients received statin therapy, the target values of the blood lipid spectrum on statin therapy were not achieved. In the group of patients with nephrotic syndrome, the parameters of the blood lipid spectrum were significantly worse. Most of the patients with CKD were outside the target values of the blood lipid spectrum. In patients with TSH > 7.0 mIU / L, the content of TC, LDL, non-HDL was significantly higher than in the group of patients with normal thyroid function. **CONCLUSION.** Subclinical hypothyroidism contributes to the formation of atherogenic dyslipidemias in patients with CKD.

Keywords: chronic kidney disease, subclinical hypothyroidism, atherogenic dyslipidemia, glomerular filtration rate, thyroid stimulating hormone

For citation: Abramova I.M., Allamova G.G., Dygun O.D., Azizova K.V., Volkova A.R., Volkova E.V. Parameters of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease and thyroid dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):65-71 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-65-71

ВВЕДЕНИЕ

Дислипидемия достаточно часто [1] встречается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциирована с высокой частотой неблагоприятных исходов у этих больных [1, 2].

Известно, что в большинстве случаев у пациентов с сердечно-сосудистым риском дислипидемия представлена повышением общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Однако у пациентов с ХБП дислипидемия характеризуется другими специфическими изменениями липидного спектра [3, 4]. У пациентов с ХБП наблюдается низкий уровень ЛПВП, высокий уровень ТГ, а также нормальный или даже низкий уровень ОХ и ЛПНП [3, 5, 6]. Дислипидемия у пациентов с ХБП характеризуется изменениями качественного и количественного состава липидов, а именно, повышенный уровень аполипопротеина В (апоВ), липопротеина (а), липопротеинов средней и очень низкой плотности (ремнантные частицы) [3, 6, 7]. Так, во многих проспективных исследованиях [3, 5, 8, 9] было показано, что в условиях ХБП возникает повышение выработки печенью липопротеинов, богатых триглицеридами, а также замедление их катаболизма. У пациентов с ХБП частицы ЛПНП

имеют тенденцию быть меньше, плотнее и более атерогенными [3, 10]. В условиях низкой каталитической активности плотные частицы ЛПНП модифицируются, обладают высоким сродством к макрофагам, что приводит к активному развитию атеросклеротических бляшек [8, 9, 11]. Известно, что у пациентов с нефротическим синдромом липидный профиль более атерогенный в связи с повышенным уровнем ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП за счет снижения их катаболизма, повышенной продукцией печенью, снижением активности рецепторов-ЛПНП [12]. Все эти процессы способствуют формированию более атерогенного липидного спектра в сыворотке крови и акселерации атерогенеза у больных с ХБП.

У больных с ХБП часто выявляется нарушение функции ЩЖ, в частности, высокая частота гипотиреоза, как манифестного, так и субклинического [8]. Это связано с тем, что в условиях ХБП нарушается экскреция йода с мочой, и большие концентрации йода накапливаются в тканях, в том числе, и в самой щитовидной железе. Высокое интратиреоидное содержание йода подавляет процессы синтеза и секреции гормонов щитовидной железы (эффект Вольфа-Чайкова) [8]. В условиях гипотиреоза формируется нарушение катаболизма атерогенных фракций липидов, в частности ЛПНП [5, 6, 8]. Вероятно, дисфункция ЩЖ у больных с ХБП вносит определенный вклад в

формирование дислипидемии у пациентов с ХБП, что изучено недостаточно.

Представляется важным с практической и научной точки зрения изучить особенности липидного спектра крови у пациентов с разными стадиями ХБП с учетом функционального состояния ЩЖ. Полученные данные позволят в дальнейшем персонифицировать лечебную тактику у больных с ХБП. Назначение статинов не всегда возможно у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП. В то же время, заместительная терапия левотироксином у больных с ХБП и гипотиреозом может быть успешной. Однако в настоящее время рекомендации по лечению дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП не разработаны.

Цель: изучить особенности липидного спектра крови у пациентов с разными стадиями хронической болезни почек и дисфункцией щитовидной железы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и амбулаторно-консультативного отделения Городского нефрологического центра СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» с апреля 2019 г. по октябрь 2020 г. Проведено одномоментное поперечное исследование больных с гломерулопатиями без клинически значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы с сохранной ФВ ($>55\%$ по Simpson) по данным эхокардиографии (Эхо-КГ). В исследование были включены 457 пациентов с различными гломерулопатиями. Для выявления дисфункции ЩЖ проведено скрининговое определение уровня ТТГ у больных различного пола и возраста. По результатам скринингового обследования были выявлены группы больных с низким уровнем ТТГ ($<0,4$ мМЕ/л), нормальным уровнем ТТГ ($0,4-3,5$ мМЕ/л) и субклиническим гипотиреозом (ТТГ $>3,5$ мМЕ/л при условии нормального уровня свободного T_4).

Для исследования показателей липидного спектра проводился забор венозной крови утром натощак не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) определялись в сыворотке крови ферментным методом реактивами «Vital» (Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе «AU-680» («Beckman», США), единицы измерения – ммоль/л. Референтные интервалы:

ОХ $3,10-5,20$ ммоль/л, ХС ЛПВП $>1,55$ ммоль/л, ХС ЛПНП $0,60-1,10$ ммоль/л, ХС ЛПНП $1,68-4,53$ ммоль/л, ТГ $0,40-1,54$ ммоль/л, коэффициент атерогенности $<3,0$. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ЕОК/ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий [13] целевые значения для ОХ – $<4,5$ ммоль/л, для ТГ $<1,7$ ммоль/л. У больных с СКФ больше 30 мл/мин целевые значения по ЛПНП $<2,5$ ммоль/л, а для больных с СКФ меньше 30 мл/мин – ЛПНП $<1,8$ ммоль/л. ЛПОНП рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне ТГ до 4,5 ммоль/л: ЛПОНП = триглицериды/5. При уровне ТГ больше 4,5 ммоль/л использовали формулу Wilson и др.: ЛПОНП = триглицериды $\times 0,166$. Не-ЛПВП рассчитывали по формуле: не-ЛПВП = ОХ – ЛПВП. Для изучения показателей липидного спектра крови больных разделили на 2 группы: с нефротическим синдромом ($n=77$) и без него ($n=378$). По уровню СКФ больных разделили на 2 группы – больные с СКФ >30 мл/мин – 1-я группа ($n=312$), больные с СКФ <30 мл/мин – 2-я группа ($n=122$). У больных с продвинутыми стадиями ХБП расчет СКФ определяли клиренсовыми методиками. Уровень креатинина крови был определен с помощью энзиматического колориметрического метода «Beckman Coulter», Швейцария (UniCel DxС 800), референтный диапазон значений креатинина составил $0,053-0,115$ ммоль/л. Уровень ТТГ определяли методом ИФА реагентами 3-го поколения с использованием анализатора «Beckman Coulter». Уровень свТ4 определяли при помощи ACCESS® IMMUNOASSAY SYSTEMS. Референтный интервал для свТ4 был $7,8-14,3$ пмоль/л.

Статистический анализ полученных данных проводили в программе SAS Enterprise Guide версии 6.1. («SAS Institute», США). Данные, соответствующие критериям нормального распределения, представлены в виде среднего $\pm$ среднеквадратическое отклонение. Непараметрические данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me (Q1–Q3). Для сравнения групп использовались t-тест и U-критерий Манна–Уитни. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 457 больных, среди них 261 женщина (57,1%) и 196 (42,9%) мужчин. Возраст больных был от 18 до 89 лет, в среднем – $49,9\pm0,67$ года (средний возраст муж-

чин – $48,9 \pm 1,02$ года, средний возраст женщин – $50,6 \pm 0,89$ года). Значимых различий по возрасту между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p > 0,05$). У обследованных пациентов 24 % составили разные формы хронического гломерулонефрита, 14,2 % – нефритический синдром, 9,2 % – люпус-нефрит, 16 % – нефротический синдром, 5,7 % – тубулоинтерстициальный нефрит, 4,8 % – множественная миелома, 5,0 % – амилоидоз, 4,4 % – поликистоз, 5,0 % – фокально-сегментарный гломерулосклероз, 7,2 % – IgA-нефропатия, 4,6 % – другие гломерулопатии. В табл. 1 представлено распределение больных по стадиям ХБП.

У всех исследовали показатели липидного спектра крови. Уровень ОХ был от 2,14 до 18,09 ммоль/л, в среднем составил $5,84 \pm 0,09$ ммоль/л. Доля пациентов с целевыми значениями ОХ – 22,6 % ($n=103$), а 77,4 % ($n=352$) пациентов находились вне целевого диапазона. Уровень ЛПОНП – от 0,24 до 7,41 ммоль/л и в среднем составил $1,09 \pm 0,15$ ммоль/л. Доля пациентов с целевыми значениями ЛПОНП – 20,1 % ($n=90$), 79,9 % ($n=359$) пациентов находились вне целевого диапазона. Уровень ТГ – от 0,45 до 10,0 ммоль/л, в среднем составил $2,2 \pm 0,07$ ммоль/л. Доля пациентов с целевыми значениями ТГ – 44,5 % ($n=201$), 55,5 % ($n=251$) пациентов находились вне целевого диапазона.

Как указывалось ранее, для оценки целевых значений по ЛПНП больных разделили на 2 группы по величине СКФ: 1-я группа больных с СКФ > 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($n=322$) с целевым значением ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л; 2-я группа больных с СКФ < 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ($n=122$) с целевыми значениями ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л.

В 1-й группе больных с ХБП в целевом значении ЛПНП находилось $n=36$ (11,5 %), среднее значение – $1,92 \pm 0,08$ ммоль/л. Вне цели – 88,5 % ($n=276$), среднее значение – $4,09 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,01$). Во 2-й группе больных с СКФ < 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в целевом диапазоне по ЛПНП находилось $n=31$ (25,4 %), среднее значение – $1,91 \pm 0,09$ ммоль/л. Вне цели ЛПНП – $n=91$ (74,6 %), среднее значение – $3,7 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,01$). Таким образом, большинство пациентов находились вне целевого диапазона по всем показателям липидного спектра крови.

Были изучены показатели липидного спектра у больных с разными стадиями ХБП. Значимость различий была получена только по ОХ в группах с С2 и С5 стадиями ХБП ($p_{2,5} = 0,021$) и по ТГ в группах ХБП С2 и С46 ($p_{2,4} = 0,05$).

Представлялось важным изучить показатели липидного спектра крови у больных с нефротическим синдромом и сопоставить полученные результаты у пациентов с ХБП без нефротического синдрома. Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, 77 больных (16,9 %) составили группу с нефротическим синдромом. При сопоставлении с группой больных без нефротического синдрома были выявлены значимые различия по ОХ, ЛПНП, ТГ, ЛПОНП. У больных с нефротическим синдромом целевых значений по всем показателям липидного спектра крови достигнуто не было.

Всех больных, включенных в исследование, относят к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому у всех обследованных пациентов были показания к терапии статинами. Однако назначение статинов ограничено уровнем СКФ < 30 мл/мин. Среди обследованных больных ($n=457$ больных) только 13,1 % ($n=60$) получали терапию статинами. Большая часть этих больных были с нефротическим син-

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных по стадиях хронической болезни почек
Distribution of patients by stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	n	%
С1 (> 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	80	17,5
С2 (60–89 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	99	21,7
С3а (45–59 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	73	16,0
С3б (30–44 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	82	17,9
С4 (15–29 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	85	18,6
С5 (< 15 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$)	38	8,3
Всего	457	100

Таблица 2 / Table 2

Показатели липидного спектра крови у больных с нефротическим синдромом и без нефротического синдрома
Parameters of blood lipid spectrum in patients with and without nephrotic syndrome

Показатели липидного спектра крови	Группа больных с НС, $n=77$ (16,9%)	Группа больных без НС, $n=378$ (83,1%)	p
ОХ, ммоль/л	$7,15 \pm 0,36$	$5,57 \pm 0,08$	$< 0,001^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,36 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,03$	0,240
ЛПОНП, ммоль/л	$1,02 \pm 0,09$	$0,98 \pm 0,17$	0,006
ЛПНП, ммоль/л	$4,01 \pm 0,32$	$3,17 \pm 0,09$	0,003
ТГ, ммоль/л	$2,46 \pm 0,15$	$2,14 \pm 0,08$	0,007
Суточная протеинурия, г/сут	$7,64 \pm 10,17$	$2,67 \pm 4,02$	$< 0,001^*$

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

дромом. Целевых показателей липидного спектра достигнуто не было.

Уровень ТТГ был от 0,045 до 18 мМЕ/л и в среднем составил $2,72 \pm 0,15$ мМЕ/л. Так как распределение ТТГ было ненормальным, рассчитывали медиану ТТГ, верхний и нижний квартили. Медиана ТТГ составила 1,54 [1,17; 2,0] мМЕ/л. У мужчин медиана ТТГ составила 1,97 [1,30; 3,05] мМЕ/л, у женщин – 2,08 [1,43; 3,19] мМЕ/л. У женщин уровень ТТГ был несколько выше, однако, значимых различий по сравнению с мужчинами выявлено не было ($p > 0,05$). По уровню ТТГ обследованных больных распределили по группам: группа 1 с низким уровнем ТТГ ($< 0,4$ мМЕ/л) – 2,9% ($n=13$); группа 2 с нормальным уровнем ТТГ (0,4–3,5 мМЕ/л) – 80,9% ($n=360$); группа 3 с субклиническим гипотиреозом ($> 3,5$ мМЕ/л) – 16,2% ($n=72$). СГ был выявлен у 16,2% больных с разными стадиями ХБП. Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с продвинутыми стадиями ХБП: С3 и С4, выявляемость СГ составила 25,64 и 30,6% соответственно. Повышение уровня ТТГ у обследованных больных с ХБП не зависело от пола, возраста больных и не было ассоциировано с антитиреоидными антителами. Повышение антител к ТПО выявлено только у 9,6% обследованных больных.

Для изучения влияния гипотиреоза на формирование дислипидемии у больных с ХБП представлялось целесообразным выделить группу пациентов с низконормальным ТТГ – 0,4–2,5 мМЕ/л, и группу больных с ТТГ $> 7,0$ мМЕ/л. По данным крупного мета-анализа [14] 18 проспективных исследований с обследованием 73000 больных, было показано, что пороговое значение ТТГ $> 7,0$ мМЕ/л ассоциировано с неблагоприятными

сердечно-сосудистыми исходами. В этой связи обследованных больных разделили на две группы: 1-я группа с низконормальным ТТГ (0,4–2,5 мМЕ/л) – ($n=279$), 2-я группа ($n=17$) – ТТГ больше 7,0 мМЕ/л [10]. Результаты представлены в табл. 3.

Таким образом, в группе больных с ТТГ $> 7,0$ мМЕ/л показатели липидного спектра крови были значимо хуже.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты изучения показателей липидного метаболизма в группе больных с гломерулопатиями без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний с сохранной ФВ. В представленной работе у больных с продвинутыми стадиями ХБП было значимое повышение содержания ОХ и ТГ. По остальным показателям значимых различий в зависимости от стадий ХБП получено не было.

В группе больных с нефротическим синдромом показатели липидного спектра крови были значимо выше, что согласуется с данными отечественных и международных исследований.

Представлялось важным, что в данной работе нарушение липидного метаболизма анализировали с учетом функционального состояния щитовидной железы. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют липидный метаболизм [8]. Снижение функциональной активности щитовидной железы предполагает формирование атерогенной дислипидемии, что способствует инициации и акселерации процессов атерогенеза [3, 6]. В ходе исследования было показано, что в группе больных с субклиническим гипотиреозом содержание ОХ, ЛПНП, не-ЛПВП было значимо выше, чем в группе больных с нормальной функцией щитовидной железы. Таким образом, в представленной работе показано, что атерогенная дислипидемия у больных с ХБП в определенной степени опосредуется снижением функциональной активности щитовидной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациентов с ХБП были выявлены нецелые показатели липидограммы. По результатам исследования было выявлено, что продвинутые стадии ХБП характеризуются более худшими показателями липидограммы по сравнению с начальными стадиями ХБП. Субклинический гипотиреоз вносит вклад в формирование атерогенной дислипидемии у больных с ХБП.

Таблица 3 / Table 3

Показатели липидного спектра крови у больных с хронической болезнью почек с эутиреозом и гипотиреозом

Parameters of blood lipid spectrum in patients with chronic kidney disease with euthyroidism and hypothyroidism

Показатели липидного спектра крови	ТТГ (0,4–2,5) мМЕ/л, $n=279$	ТТГ ($> 7,0$) мМЕ/л, $n=17$	p
ОХ, ммоль/л	$5,53 \pm 0,08$	$6,72 \pm 0,37$	0,001
ЛПНП, ммоль/л	$3,26 \pm 0,11$	$4,04 \pm 0,35$	0,026
ТГ, ммоль/л	$2,12 \pm 0,09$	$2,47 \pm 0,22$	0,057
ЛПОНП, ммоль/л	$0,415 \pm 0,01$	$0,493 \pm 0,04$	0,056
не-ЛПВП, ммоль/л	$4,27 \pm 0,12$	$5,13 \pm 0,38$	0,019
Суточная протеинурия, г/сут	$2,84 \pm 0,43$	$4,19 \pm 2,1$	0,558

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
REFERENCES

1. Khatiwada S, Rajendra KC, Gautam S et al. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients. *BMC Endocr Disord* 2015;15:65. doi: 10.1186/s12902-015-0063-9
2. Cappola AR, Desai AS, Medici M et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Thyroid* 2019;29(6):760–777. doi: 10.1089/thy.2018.0416
3. Mikolasevic I, Žuteliya M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:35–45. doi: 10.2147/IJNRD.S101808
4. Duntas L, Brenta G. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents. *Hormones (Athens)* 2016;15(4):500–510. doi: 10.14310/horm.2002.1707
5. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;4:4–26. 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. national guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012;16(1):89–115 (In Russ.)
6. Duntas L, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am* 2012;96(2):269–281. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.012
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney. *Kidney International Supplements* 2013;3, 259–305. doi:10.1038/kisup.2013.42
8. Волкова АР, Дыгун ОД, Лукичев БГ и др. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. *Нефрология* 2018;22(4):40–49. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49>
- Volkova AR, Dygun OD, Lukichev BG et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(4):40–49 (In Russ.)
9. Parmar JA, Joshi AG, Chakrabarti M. Dyslipidemia and chronic kidney disease. *ISRJ* 2014;3:396–397
10. Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология* 2012;8:9–16. doi: 10.4158/EP12280.GL
- Fadeev VV. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Clinical and experimental thyroidology* 2012;8(3):9–16 (In Russ.) doi: 10.4158/EP12280.GL
11. Duntas L, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:511. doi: 10.3389/fendo.2018.00511
12. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment *Nat Rev Nephrol* 2018;14(1):57–70. doi: 10.1038/nrneph.2017.155
13. Catapano AL, Graham I, De Backer G и др. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал* 2017;5:7–77. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Russian Journal of Cardiology* 2017;5:7–77 (In Russ.)
14. Floriani C, Gencer B, Collet T-H, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J* 2018;39(7):503–507. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050

Сведения об авторах:

Абрамова Инна Михайловна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, аспирант. Тел.: (812) 338-66-46; E-mail: vortexgin7@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7508-6561

Алламова Гулбахар Гурбанбаевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, аспирант. Тел.: (812) 338-66-46; E-mail: gulbahara1991@mail.ru ORCID: 0000-0001-6965-684X

Дыгун Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ассистент. Тел.: (812) 338-66-46; E-mail: dod.90@mail.ru ORCID: 0000-0001-8991-0323

Азизова Каринэ Валентиновна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ординатор. Тел.: (812) 338-66-46; E-mail: rika94@yandex.ru ORCID: 0000-0002-2462-3320

Проф. Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: (812) 338-66-46; E-mail: volkovaaa@mail.ru ORCID: 0000-0002-5189-9365

Доц. Волкова Елена Владимировна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: (812) 338-66-46; E-mail: volkovaelena08@mail.ru ORCID: 0000-0002-3393-0218

About the authors:

Inna M. Abramova, MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Faculty Therapy, Postgraduate Student. Phone: (812) 338-66-46; E-mail: vortexgin7@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7508-6561

Gulbahar G. Allamova, MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 11. First

Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Faculty Therapy, Postgraduate Student. Phone: (812) 338-66-46; E-mail: gulbahara1991@mail.ru ORCID: 0000-0001-6965-684X

Olga D. Dygun, MD, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Faculty Therapy, Assistant. Phone: (812) 338-66-46; E-mail: dod.90@mail.ru ORCID: 0000-0001-8991-0323

Karine V. Azizova, MD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Faculty Therapy, Resident. Phone: (812) 338-66-46; E-mail: rika94@yandex.ru ORCID: 0000-0002-2462-3320

Prof. Anna R. Volkova, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Faculty Therapy, Professor. Phone: (812) 338-66-46; E-mail: volkovaa@mail.ru ORCID: 0000-0002-5189-9365

Elena V. Volkova, MD, PhD

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Faculty Therapy, Associate Professor. Phone: (812) 338-66-46; E-mail: volkovaelena08@mail.ru ORCID: 0000-0002-3393-0218

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

Authors contribution: 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 15.06.2021;
одобрена после рецензирования 23.09.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 15.06.2021;
approved after reviewing 23.09.2022;
accepted for publication 28.04.2022

© С.А.Осколков, С.А. Пакетов, В.А. Жмуров, Д.В. Жмуров, П.В. Иванова, М.В. Евсеев, 2022
УДК [616.61-002.3-036.12 +616.12-008.331.1] : 616.1-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-72-76

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И ГЕМОДИНАМИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Сергей Анатольевич Осколков¹, Сергей Анатольевич Пакетов²,
Владимир Александрович Жмуров³, Денис Владимирович Жмуров⁴,
Полина Витальевна Иванова⁵✉, Максим Валерьевич Евсеев⁶*

Кафедра пропедевтической и факультетской терапии, Тюменский государственный медицинский университет, г.Тюмень, Россия

¹ oskolkov65@inbox.ru ORCID: 0000-0002-2026-915x

² paketov1995@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6824-0025

³ zhmurowa@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7228-6197

⁴ zhmdenis@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3167-5310

⁵ ivanovapv00@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3192-2257

⁶ max-evseev72@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3074-1884

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. В последние годы наблюдается увеличение числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе, за счет увеличения распространенности артериальной гипертензии (АГ). При хроническом пиелонефрите ускоренное развитие изменений сердечно-сосудистой системы на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации может быть обусловлено артериальной гипертензией (АГ). **ЦЕЛЬ:** оценить состояние центральной гемодинамики, показатели секреторной и экскреторной функции почек, при сочетании вторичного хронического пиелонефрита и АГ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 81 пациента с вторичным хроническим пиелонефритом, обусловленным нефролитиазом в сочетании с АГ в фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии. Возраст пациентов – от 25 до 60 лет. Были проведены комплексная оценка функционального состояния почек и гемодинамики с учетом данных анамнеза, клинических и параклинических методов обследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По данным динамической нефросцинтиграфии выявлено удлинение экскреторной фазы при сохранности секреторной фазы в обеих почках. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации отмечено уже при АГ 1 степени. По данным эхокардиографии отмечены нарушения диастолической функции ЛЖ при сохранной систолической функции левого желудочка. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мы обнаружили, что при ХБП 1 стадии сохранение секреторной функции сочетается с замедлением экскреторной функции обеих почек, что может быть связано с процессами склерозирования тубуло-интерстициальной зоны почек на фоне хронического воспалительного процесса. Полученные данные позволяют высказать мысль о целесообразности комплексного кардиоренального динамического контроля уже в дебюте ХБП, что будет способствовать улучшению эффективности нефро- и кардиопротективных мероприятий в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, нефролитиаз

Для цитирования: Осколков С.А., Пакетов С.А., Жмуров В.А., Жмуров Д.В., Иванова П.В., Евсеев М.В. Комплексная оценка функционального состояния почек и гемодинамики в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных с хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией. *Нефрология* 2022;26(2):72-76. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-72-76

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS AND HEMODYNAMICS IN THE PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

*Sergey A. Oskolkov¹, Sergey A. Paketov², Vladimir A. Zhmurov³, Denis V. Zhmurov⁴,
Polina V. Ivanova⁵✉, Maxim V. Evseev⁶*

Department of propaedeutic and faculty therapy, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

¹ oskolkov65@inbox.ru ORCID: 0000-0002-2026-915x

² paketov1995@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6824-0025

³ zhmurowva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7228-6197

⁴ zhmdenis@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3167-5310

⁵ ivanovapv00@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3192-2257

⁶ max-evseev72@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3074-1884

ABSTRACT

BACKGROUND. In recent years, there has been an increase in the number of patients with chronic kidney disease (CKD), including due to the prevalence of arterial hypertension (AH). In chronic pyelonephritis, the accelerated development of changes in the cardiovascular system at the background of a decrease in glomerular filtration rate may be due to arterial hypertension (AH). **THE AIM:** to assess the state of central hemodynamics, indicators of secretory and excretory kidney function, in patients with a combination of secondary chronic pyelonephritis and AH. **PATIENTS AND METHODS.** 81 patients with secondary chronic pyelonephritis caused by nephrolithiasis in combination with hypertension in the phase of incomplete clinical and laboratory remission were examined. The age of patients is from 25 to 60 years. A comprehensive assessment of the functional state of the kidneys and hemodynamics was carried out, taking into account the data of anamnesis, clinical and paraclinical examination methods. **RESULTS.** According to the data of dynamic nephroscintigraphy, an elongation of the excretory phase was revealed with the preservation of the secretory phase in both kidneys. A decrease in the estimated glomerular filtration rate was noted already at AG1 degree. According to echocardiography, violations of LV diastolic function were noted with preserved systolic function of the left ventricle. **CONCLUSION.** We found that in stage 1 CKD, the preservation of secretory function is combined with a slowdown in the excretory function of both kidneys, which may be associated with the processes of sclerosis of the tubulo-interstitial zone of the kidneys at the background of a chronic inflammatory process. The data obtained allow us to express the idea of the expediency of complex cardiorenal dynamic control already in the debut of CKD, which will contribute to improving the effectiveness of nephro- and cardioprotective measures in this cohort of patients.

Keywords: chronic kidney disease, nephrolithiasis, chronic pyelonephritis, arterial hypertension

For citation: Oskolkov S.A., Paketov S.A., Zhmurov V.A., Zhmurov D.V., Ivanova P.V., Evseev M.V., Natalya A. Gvarzhets N.A. Comprehensive assessment of the functional state of the kidneys and hemodynamics in the prognosis of cardiovascular risk in patients with chronic pyelonephritis and arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):72-76 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-72-76

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации на долю МКБ в структуре нефрологической заболеваемости приходится от 27,8 до 33,7%. По данным статистических исследований, распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц (пожилые, сахарный диабет II типа). В последние годы наблюдается повышение числа пациентов с хронической почечной недостаточностью, также за счет распространенности артериальной гипертензии (АГ) [1–3]. Причины развития ХБП разнообразны. Бактериальные инфекции считаются угрожающими для жизни и состояния здоровья человека. Одно из лидирующих мест принадлежит инфекциям мочевыводящих путей (ИМП), среди которых именно хронический пиелонефрит (ХрПН) занимает одну из ведущих позиций в структуре ХБП [4–6].

АГ нередко развивается уже в дебюте ХрПН, ускоряя прогрессирование как ХБП, так и изменений сердечно-сосудистой системы [7, 8]. Жесткий контроль артериального давления – модифицируемый фактор риска [9]. Недостижение целевых его значений способствует развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта) и требует не только регулярного контроля и своевременной коррекции не-

посредственно кардиальных факторов риска, но и функций почек [10, 11]. В соответствии с парадигмой кардиоренальных взаимоотношений снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается как признак неблагоприятного прогноза, поэтому, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мероприятий [12]. Цель исследования – комплексная оценка показателей центральной гемодинамики и динамической скинтиграфии у пациентов с вторичным ХрПН в сочетании с артериальной гипертензией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 81 пациент: 47 женщин (58%), 34 мужчины (42%) с ХБП на фоне вторичного ХрПН, обусловленного нефролитиазом и дисметаболической нефропатией, сочетающегося с артериальной гипертензией в фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии, в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст составил $46 \pm 9,0$ лет.

Комплексное скрининговое обследование больных проводилось на базе поликлиники ЧУЗ «КБ РЖД – Медицина на станции Тюмень» и многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава РФ в течение 2018–2020 гг.

Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст 25–60 лет; вторичный ХрПН

на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе неполной ремиссии; ХБП 1–3А стадии; наличие АГ; информированное согласие пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований.

Процесс клинического обследования проводили по общепринятым методикам, включающим: анализ жалоб и анамнестических данных, физикального обследования, клинический минимум, биохимическое исследование крови с определением уровня глюкозы, плазмы, остаточного азота, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, общий анализ мочи, анализ мочи по методу Нечипоренко, посев мочи и определение чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Измерение АД проводилось по стандартной методике с использованием критериев оценки уровня АД, рекомендованных ВНОК (2008). СКФ определяли по формуле CKD-EPI.

Инструментальные методы включали ЭКГ, УЗИ почек, обзорную и экскреторную урографию, нефросцинтиграфию, Эхо-КГ.

Для исключения заболеваний, передающихся преимущественно половым путем, и воспалительных заболеваний репродуктивной системы пациенты осмотрены дерматовенерологом и гинекологом (женщины).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках комплексного клинического обследования пациентов нами был проведен анализ функционального состояния почек по результатам динамической скинтиграфии почек (табл. 1).

На начальных стадиях ХБП отмечался симметричный ход кривых в пределах нормальных значений. Далее при исследовании $T_{1/2}$ периода полувыведения радиофармпрепарата (отражает экскреторную фазу динамической нефросцинтиграфии), наблюдалось увеличение показателя также в обеих почках. Параметр $T_{max} - T_{1/2}$ отражает промежуток между максимальным накоплением и периодом полувыведения препарата у больных в начальных стадиях ХБП, обусловленной ХрПН и артериальной гипертензией, отмечается небольшая тенденция к увеличению указанного показателя. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между $T_{1/2}$ – периодом полувыведения по данным динамической нефропатии и СКФ $r = -0,642$, $p < 0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Показатели динамической нефросцинтиграфии у больных с ХБП на фоне симптоматической артериальной гипертензии, обусловленной ХрПН

Indicators of dynamic nephroscintigraphy in patients with CKD against the background of symptomatic arterial hypertension caused by CrPD

Показатели	Здоровые добровольцы, n=30	Пациенты с ХБП, n=100	p
Левая почка			
Вклад %	50,07±2,99	50,08±18,56	0,999
T_{max}	3,41±0,75	4,19±1,14	0,572
$T_{1/2}$	7,09±1,18	12,51±1,43	0,004
$T_{max} - T_{1/2}$	7,05±0,54	8,31±1,71	0,485
Правая почка			
Вклад %	49,92±2,99	49,92±18,56	0,999
T_{max}	3,34±0,81	4,19±1,15	0,548
$T_{1/2}$	6,59±1,17	12,47±1,29	0,0009
$T_{max} - T_{1/2}$	6,97±0,62	8,26±1,61	0,459

Таблица 2 / Table 2

Показатели центральной гемодинамики

Central hemodynamic parameters

Показатели	Здоровые добровольцы, n=30	Пациенты с ХБП, n=100	p
МЖПс, мм	8,91±1,33	12,58±1,01	0,005
МЖПд, мм	7,69±1,36	12,31±1,36	0,006
ЗС ЛЖс, мм	9,68±1,14	10,18±0,86	0,198
ЗС ЛЖд, мм	8,11±1,15	10,71±0,97	0,004
КСОЛЖ, см ³	34,76±7,98	38,41±6,08	0,209
КДОЛЖ, см ³	106,22±18,45	112,58±20,59	0,176
КСР, мм	29,13±2,72	31,73±2,94	0,005
КДР, мм	48,11±2,94	49,90±3,92	0,076
УО, см ³	73,93±15,96	75,76±14,85	0,387
ФВ, %	67,68±6,37	65,12±4,16	0,054
ИММЛЖ, г/м ²	74,23±15,08	107,93±14,64	0,007

Таблица 3 / Table 3

Показатели трансмитрального кровотока

Indicators of transmitral blood flow

Показатели	Здоровые добровольцы, n=30	Пациенты с ХБП, n=100	p
ПикЕ, м/с	0,74±0,04	0,87±0,09	0,000
ПикА, м/с	0,44±0,05	0,70±0,08	0,000
Е/А	1,59±0,17	1,23±0,10	0,000
IVRT, мс	70,96±4,73	94,97±8,89	0,000

В группе обследованных уровень креатинина в крови не превышал нормативных величин (АГ 1-й степени 86 мкмоль/л, АГ 2-й степени 93,5 мкмоль/л). При этом средние показатели СКФ достоверно отличались в зависимости от степени АГ. При оценке частоты выявления снижения СКФ нарушение функции почек отмечено у 25 % пациентов с АГ 1 степени, а также у 50,2 % при АГ 2 степени.

Показатели Эхо-КГ представлены в табл. 2.

Выявлено достоверное увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) как в систолу, так и в диастолу, а также ИММЛЖ. У больных с ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии отмечается также увеличение задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) как в систолу, так и в диастолу, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ.

Сравнение показателей трансмиссивного кровотока у больных с ХБП на фоне ХрПН, сочетающегося с артериальной гипертензией представлено в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашего исследования при анализе показателей центральной гемодинамики у больных с симптоматической артериальной гипертензией при ХБП, обусловленной вторичным ХрПН по данным ЭхоКГ, уже на начальных этапах заболевания преобладают нарушения диастолической функции левого желудочка (увеличение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка, времени изоволюметрического расслабления и уменьшение соотношения Е/А). Подтверждением данного утверждения является то, что уже на начальных стадиях развития ХБП увеличивается риск поражения сердечно-сосудистой системы. Зафиксировано, по данным литературы, значительное увеличение распространенности факторов риска развития кардиоваскулярной патологии как у мужчин, так и у женщин, при снижении СКФ или увеличении уровня сывороточного креатинина [4, 12, 13, 19]. Нарушение диастолической функции левого желудочка предшествует изменению систолической функции, о чем свидетельствует отсутствие изменений фракции выброса, ударного и минутного объемов крови, сердечного индекса.

Кардиоренальные взаимоотношения при ХБП многообразны. Клиническим их отражением являются гипертрофия левого желудочка и коронарный атеросклероз. Известна прямая корреляция между нарастанием дисфункций почек и сердечно-сосудистым риском [1, 16]. В дальнейшем при исследовании функционального состояния почек у больных с симптоматической артериальной гипертензией на начальных стадиях ХБП нами отмечена диссоциация в виде сохранения у больных секреторной и замедления экскреторной функции обеих почек. Ухудшение экскреции на начальных стадиях ХБП может быть связано с процессами склерозирования тубулоинтерстициальной зоны почки в условиях хронического

микробно-воспалительного процесса, что приводит к нарушению канальцево-клубочковой обратной связи [3, 8]. Полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности контролировать функциональное состояние почек даже при ХБП 1-й стадии при помощи нефросцинтиграфии, а состояние сердечно-сосудистой системы – по данным ЭхоКГ с обязательной оценкой диастолической функции ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных с ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии уже на начальных стадиях заболевания преобладают нарушения диастолической функции ЛЖ. При исследовании функционального состояния почек с помощью динамической нефросцинтиграфии у наблюдаемых больных обнаружено сохранение секреторной и замедление экскреторной функции обеих почек, что может быть связано с процессами склерозирования тубулоинтерстициальной зоны почек на фоне хронического воспалительного процесса. Полученные данные позволяют высказать мысль о целесообразности комплексного кардиоренального динамического контроля уже в дебюте ХБП, что будет способствовать улучшению эффективности нефро- и кардиопротективных мероприятий в данной когорте пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Жмуров ДВ, Парфентева МА, Семенова ЮВ и др. Хроническая болезнь почек. *Colloquium-journal* 2020;12(64). doi: 10.24411/2520-6990-2020-11792
2. Zhmurov DV, Parfentieva MA, Semenova YV et al. Chronic kidney disease. *Colloquium-journal* 2020;12 (64) (In Russ.)
3. Кобалава ЖД, Виллеальде СВ, Ефремовцева МА. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения. *РКЖ* 2013; 4(102)
4. Kobalava ZD, Villevalde SV, Efremovtseva MA. Chronic kidney disease: definition, classification, principles of diagnosis and treatment. *RKZH* 2013; 4(102) (In Russ.)
5. Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ. Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Миклош, М., 2015, 312 с
6. Storozhakov GI, Gendlin GE. The main directions in the treatment of patients with chronic heart failure. Miklosh, M., 2015, 312 p. (In Russ.)
7. Dring B, Hipkiss V. Managing and treating chronic kidney disease. *Nurs Times* 2015 Feb 11–17;111(7):16–19. PMID: 26477181
8. Mendes A. Chronic kidney disease: supporting at-risk and diagnosed patients. *Br J Community Nurs* 2015 Feb;20(2):97–98. doi: 10.12968/bjcn.2015.20.2.97. PMID: 25651285
9. Valenza G. Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community / G. Valenza, S. Nickel, Y. Pfeifer. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(2):1228–1230
10. Ademola B L, Atanda A T, Aji S A, Abdu A. Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An

8-year review. *Niger Postgrad Med J* 2020 Jan-Mar;27(1):37–41. doi: 10.4103/npmj.npmj_109_19. PMID: 32003360

8. Anna Clementi, Grazia Maria Virzi, Ching Yan Goh, Dinna N. Cruz, Antonio Granata, Giorgia Vescovo and Claudio Roncob. Cardioresenal syndrome type 4: a review. *Cardioresenal Med* 2013;3(1):63–70

9. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodriguez-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020 May;16(5):269–288. doi: 10.1038/s41581-019-0248-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060481

10. Nistala R, Savin V. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: role of DPP4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Apr 1;312(4):F661–F670. doi: 10.1152/ajprenal.00316.2016. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122713

11. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017 Nov 23;3:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88. PMID: 29168475

12. Seccia TM, Caroccia B, Maiolino G, Cesari M, Rossi GP. Arterial Hypertension, Aldosterone, and Atrial Fibrillation. *Curr Hypertens Rep* 2019 Nov 18;21(12):94. doi: 10.1007/s11906-019-1001-4. PMID: 31741119

Сведения об авторах:

Проф. Осколков Сергей Анатольевич, д-р мед. наук
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Тюменский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтической и факультетской терапии. Тел.: +79068255742; E-mail: efan_8484@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2026-915x

Проф. Пакетов Сергей Анатольевич
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Тюменский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтической и факультетской терапии. Тел.: +79504978390; E-mail: paketov1995@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6824-0025

Проф. Жмуров Владимир Александрович, д-р мед. наук, академик РАЕ
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Тюменский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтической и факультетской терапии. Тел.: +79044974495; E-mail: zhmuovva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7228-6197

Доц. Жмуров Денис Владимирович, канд. мед. наук
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Тюменский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтической и факультетской терапии. Тел.: +79091813104; E-mail: zhmdenis@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3167-5310

Студ. Иванова Полина Витальевна
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Тюменский государственный медицинский университет. Тел.: +79199337800; E-mail: ivanovavp00@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3192-2257

Студ. Евсеев Максим Валерьевич
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Тюменский государственный медицинский университет. Тел.: +79827820416; E-mail: max-evseev72@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3074-1884.

Студ. Гварждец Наталья Альбертовна
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Тюменский государственный медицинский университет. Тел.: +79829865551; E-mail: gvarzhdets.n@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6147-6262

About the authors:

Prof. Sergey A. Oskolkov MD, PhD, DMedSci
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54. Tyumen State Medical University, Department of Propaedeutic and Faculty Therapy. Phone: +79068255742; E-mail: efan_8484@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2026-915x

Ass. Sergey A. Paketov MD, PhD
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54. Tyumen State Medical University, Department of Propaedeutic and Faculty Therapy. Phone: +79504978390; E-mail: paketov1995@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6824-0025

Prof. Vladimir A. Zhmurov MD, PhD, DMedSci
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54. Tyumen State Medical University, Department of Propaedeutic and Faculty Therapy. Phone: +79044974495; E-mail: zhmuovva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7228-6197

Doc. Denis V. Zhmurov MD, PhD
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54. Tyumen State Medical University, Department of Propaedeutic and Faculty Therapy. Phone: +79091813104; E-mail: zhmdenis@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3167-5310

Stud. Polina V. Ivanova
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54. Tyumen State Medical University. Phone: +79199337800; E-mail: ivanovavp00@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3192-2257

Stud. Maxim V. Evseev
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54. Tyumen State Medical University. Phone: +79827820416; E-mail: max-evseev72@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3074-1884

Stud. Natalya A. Gvarzhdets
625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54. Tyumen State Medical University. Тел.: +79829865551; E-mail: gvarzhdets.n@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6147-6262

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

Статья поступила в редакцию 03.06.2021;
одобрена после рецензирования 15.09.2021;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 03.06.2021;
approved after reviewing 15.09.2021;
accepted for publication 28.04.2022

© А.Ш. Румянцев, П.Ю. Филинюк, А.А. Яковенко, М.Х. Хасун, Н.Ю. Коростелева, И.Ю. Панина, Н.Н. Кулаева, 2022
УДК 616.61-008.64-036.12-06 : 611.73-007.23

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-77-84

САРКОПЕНИЧЕСКОЕ ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*Александр Шаликович Румянцев^{1✉}, Павел Юрьевич Филинюк²,
Александр Александрович Яковенко³, Мохамед Халедович Хасун⁴,
Наталья Юрьевна Коростелева⁵, Ирина Юрьевна Панина⁶,
Наталья Николаевна Кулаева⁷*

^{1,2}Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

^{1,4,6}кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

³кафедра нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹ rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

² pasha.fi.linyuk@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8498-5454>

³ leptin-rulit@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

⁴ nefrolog2013@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

⁵ natkor_spb@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁶ i.u.panina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0586-468X>

⁷ kulaevanat@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2704-679X>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Термин «саркопеническое ожирение» используется не так давно. Эпидемиология данного явления при проведении заместительной почечной терапии в Российской Федерации не изучена. **ЦЕЛЬ:** оценить распространенность саркопенического ожирения у больных на гемодиализе (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 140 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 2-х диализных центрах Санкт-Петербурга, среди них 68 женщин и 72 мужчины, средний возраст составил $56,8 \pm 12,8$ года. Основной причиной развития терминальной почечной недостаточности послужили хронический гломерулонефрит – у 43, аутоиммунно-доминантная поликистозная болезнь почек – у 14, хронический пиелонефрит – у 9, гипертоническая болезнь – у 15, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – у 6 и прочие заболевания – у 53 человек. Распространенность перечисленных патологических состояний у мужчин и женщин не различалась. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8-точечную тактильную тетраполярную мультиметрическую биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате «InBody» (Южная Корея) с диапазоном частот 1 – 1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище) с последующим расчетом индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры. Для диагностики саркопенического ожирения использовали критерии R.N. Baumgartner (2000). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Саркопеническое ожирение было выявлено у 62 пациентов (44,3 %). Взаимосвязи с основной патологией выявлено не было. Пациенты с саркопеническим ожирением отличались более длительным периодом заместительной почечной терапии, более низкими концентрацией креатинина сыворотки и числом баллов физического компонента шкалы SF-36, более высокими уровнем С-реактивного белка, паратиреоидного гормона, индекса HOMA-IR, индекса Чарльсон. Также в этой группе отмечались наиболее низкий балл по шкале двигательной активности IPAQ и наихудшие результаты в тесте с 6-минутной ходьбой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В настоящее время не вполне ясно, что является первичным звеном в развитии саркопенического ожирения, и реально ли его выделить у конкретного пациента. Мы полагаем, что основной причиной развития данного синдрома является ожирение, которое обуславливает экспрессию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность. Наиболее важным модифицируемым фактором риска ожирения считаем гиперкалорийность питания больных, что связано с отсутствием диетологов, имеющих опыт в области нефрологии и индексированием указанного в клинических рекомендациях количества калорий на реальную, а не на рекомендуемую массу тела.

Ключевые слова: гемодиализ, ожирение, саркопения, саркопеническое ожирение, биоимпедансометрия

Для цитирования: Румянцев А.Ш., Филинюк П.Ю., Яковенко А.А., Хасун М.Х., Коростелева Н.Ю., Панина И.Ю., Кулаева Н.Н. Саркопеническое ожирение у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2022;26(2):77-84. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-77-84

SARCOPENIC OBESITY IN PATIENTS RECEIVING TREATMENT WITH PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Alexander Sh. Rumyantsev¹✉, Pavel Yu. Filinyuk², Alexandr A. Jakovenko³,
Khasun H. Mohamad⁴, Natalya Yu. Korosteleva⁵, Irina Yu. Panina⁶, Natalia N. Kulaeva⁷

^{1,2} Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

^{1,4,6} Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

³ Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

⁵ Research Institute of Nephrology, Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

⁷ Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University

¹ rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

² pasha.fi.linyuk@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8498-5454>

³ leptin-rulit@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

⁴ nefrolog2013@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

⁵ natkor_spb@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁶ i.u.panina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0586-468X>

⁷ kulaevanat@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2704-679X>

ABSTRACT

BACKGROUND. The term "sarcopenic obesity" has been used not so long ago. The epidemiology of this phenomenon during renal replacement therapy in the Russian Federation has not been studied. **THE AIM:** to assess the prevalence of sarcopenic obesity in patients on hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 140 patients receiving treatment with programmed bicarbonate HD in 2 dialysis centers of St. Petersburg were examined, among them 68 women and 72 men, the average age was 56.8±12.8 years. The main cause of the development of terminal renal insufficiency was chronic glomerulonephritis – in 43, autosomal dominant polycystic kidney disease – in 14, chronic pyelonephritis – in 9, hypertension – in 15, chronic tubulointerstitial nephritis – in 6 and other diseases – in 53 people. The prevalence of these pathological conditions in men and women did not differ. To assess the component composition of the patient's body, we used: 8-point tactile tetrapolar multi-frequency bioimpedance (BIM) on the InBody device (South Korea) with a frequency range of 1 – 1000 kHz, 10 measurements for each of 6 frequencies for each of 5 body segments (right and left arm, right and left leg, torso), followed by the calculation of the index of appendicular skeletal muscles. The criteria of RN. Baumgartner (2000) were used to diagnose sarcopenic obesity. **RESULTS.** Sarcopenic obesity was detected in 62 patients (44.3%). There was no correlation with the underlying pathology. Patients with sarcopenic obesity were distinguished by a longer period of renal replacement therapy, the lowest concentration of serum creatinine and the number of points of the physical component of the SF-36 scale, higher levels of C-reactive protein, parathyroid hormone, HOMA-IR index, Charleson index. Also in this group, the lowest score on the IPAQ scale of motor activity and the worst results in the 6-minute walking test were noted. **CONCLUSION.** Currently, it is not entirely clear what is the primary link in the development of sarcopenic obesity and whether it is realistic to isolate it in a particular patient. We believe that the main cause of the development of this syndrome is obesity, which causes the expression of pro-inflammatory cytokines and insulin resistance. The most important modifiable risk factor for obesity is considered to be the hypercaloric intake of patients, which is due to the lack of nutritionists with experience in the field of nephrology and indexing the amount of calories indicated in clinical recommendations to the real, and not to the recommended body weight.

Keywords: hemodialysis, obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, bioimpedance

For citation: Rumyantsev A.Sh., Filinyuk P.Yu., Yakovenko A.A., Khasin M.H., Korosteleva N.Yu., Panina I.Yu., Kulaeva N.N. Sarcopenic obesity in patients receiving treatment with programmed hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):77-84 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-77-84

ВВЕДЕНИЕ

Термин «саркопеническое ожирение» объединяет два понятия: саркопения и ожирение. В то время, как ожирение известно достаточно давно, термин «саркопения» предложен Ирвином Розенбергом относительно недавно – в 1989 году [1] и включен в МКБ-10 только в 2016 г. (код M62.5.).

Саркопению определяют как синдром, который характеризуется одним обязательным признаком (снижение массы скелетной мускулатуры) и двумя дополнительными (снижение мышечной силы или работоспособности). В соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группой

по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) [2] выделяют 3 стадии развития саркопении:

- пресаркопения (probable sarcopenia) при снижении только мышечной силы скелетной мускулатуры;

- саркопения при сочетании снижения мышечной силы скелетной мускулатуры и индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры;

- тяжелая саркопения при сочетании снижения мышечной силы скелетной мускулатуры, индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры и работоспособности скелетной мускулатуры.

Эпидемиологии саркопении среди пациентов,

получающих лечение программным гемодиализом (ГД) посвящено много исследований. По данным разных авторов, она варьирует в пределах 30–35 % и ассоциируется с неблагоприятными исходами [3].

Диагностика ожирения основывается чаще всего на величине эпидемиологического показателя – индекса массы тела более 30 кг/м². Отношение к ожирению у ГД пациентов неоднозначное как *per se*, так и в сочетании с саркопенией. Ряд авторов считают, что сочетание этих синдромов определяет более неблагоприятный прогноз в отношении заболеваемости и смертности по сравнению с любым из них по отдельности [4]. Однако высказываются и диаметрально противоположные мнения [5].

В связи с этим целью нашего исследования было изучение распространенности саркопенического ожирения у пациентов, получающих ГД в двух диализных центрах Санкт-Петербурга.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 140 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 2 диализных центрах Санкт-Петербурга, среди них 68 женщин и 72 мужчины, средний возраст составил 56,8±12,8 года. Основной причиной развития терминальной почечной недостаточности послужили хронический гломерулонефрит – у 43, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – у 14, хронический пиелонефрит – у 9, гипертоническая болезнь – у 15, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – у 6 и прочие заболевания – у 53 человек. Распространенность перечисленных патологических состояний у мужчин и женщин не различалась.

Процедуры ГД проводили на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,7–2,1 м². Сеансы гемодиализа выполняли три раза в неделю по 4–5,5 ч. Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование.

Критерии включения в исследование: ХБП С5д, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были: длительность терапии ГД менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, наличие заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, онкопатологии, вирусного гепатита и ВИЧ. Основным

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов в зависимости от наличия ожирения и саркопении Distribution of patients depending on the presence of obesity and sarcopenia

Группа	n	%
1. Нет саркопении и ожирения	15	10,7
2. Есть саркопении и ожирение	62	44,3
3. Есть только саркопении	26	18,5
4. Есть только ожирение	37	26,5
Всего	140	100

Таблица 2 / Table 2

Частота саркопении и ожирения у мужчин и женщин The frequency of sarcopenia and obesity in men and women

Признаки	Мужчины	Женщины	Всего
Саркопении и ожирения нет	8	7	15
% по строкам	53,33%	46,67%	
Саркопении и ожирение есть	33	29	62
% по строкам	53,23%	46,77%	
Есть только саркопении	15	11	26
% по строкам	57,69%	42,31%	
Есть только ожирение	16	21	37
% по строкам	43,24%	56,76%	
Всего	72	68	140

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязь статуса курения, саркопении и ожирения Relationship between smoking status, sarcopenia and obesity

Признак	Никогда не курил	Перестал курить	Курит	Всего
Саркопении и ожирения нет	10	2	3	15
% по строкам	66,67%	13,33%	20,00%	
Саркопении и ожирение есть	31	22	9	62
% по строкам	50,00%	35,48%	14,52%	
Есть только саркопении	16	2	8	26
% по строкам	61,54%	7,69%	30,77%	
Есть только ожирение	19	14	4	37
% по строкам	51,35%	37,84%	10,81%	
Totals	76	40	24	140

заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,4%) ($p<0,001$). Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование.

Оценку наличия саркопении выполняли с помощью метода, рекомендованного EWGSOP [2]. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8-точечную тактильную тетраполярную мультисистотную биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате «InBody» (Южная Корея) с

Таблица 4 / Table 4

**Основные клинико-лабораторные показатели
в зависимости от наличия саркопении и ожирения**

**The main clinical and laboratory parameters depending
on the presence of sarcopenia and obesity**

Показатель	Нет ожирения и саркопении, n=15	Саркопеническое ожирение, n=62	Саркопения, n=26	Ожирение, n=37	p
Возраст, лет	52,3±14,5	58,3±12,7	53,8±17,3	61,3±10,3	$\frac{1}{2}=0,119$ $\frac{1}{3}=0,720$ $\frac{1}{4}=0,028$ $\frac{2}{3}=0,154$ $\frac{2}{4}=0,281$ $\frac{3}{4}=0,030$
Длительность ГД, мес	64,2±62,1	116,7±93,7	84,3±88,7	73,4±69,5	$\frac{1}{2}=0,014$ $\frac{1}{3}=0,175$ $\frac{1}{4}=0,056$ $\frac{2}{3}=0,245$ $\frac{2}{4}=0,547$ $\frac{3}{4}=0,564$
Систолическое АД, мм рт. ст.	134±18	137±18	141±16	135±19	$\frac{1}{2}=0,641$ $\frac{1}{3}=0,268$ $\frac{1}{4}=0,896$ $\frac{2}{3}=0,336$ $\frac{2}{4}=0,649$ $\frac{3}{4}=0,212$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78±5	81±10	78±9	76±9	$\frac{1}{2}=0,315$ $\frac{1}{3}=0,934$ $\frac{1}{4}=0,637$ $\frac{2}{3}=0,177$ $\frac{2}{4}=0,038$ $\frac{3}{4}=0,645$
еКТ/V	1,49±0,16	1,53±0,18	1,56±0,14	1,54±0,15	$\frac{1}{2}=0,704$ $\frac{1}{3}=0,443$ $\frac{1}{4}=0,336$ $\frac{2}{3}=0,723$ $\frac{2}{4}=0,985$ $\frac{3}{4}=0,766$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,6±0,8	3,8±0,5	3,6±0,6	3,6±0,5	$\frac{1}{2}=0,215$ $\frac{1}{3}=0,782$ $\frac{1}{4}=0,715$ $\frac{2}{3}=0,287$ $\frac{2}{4}=0,242$ $\frac{3}{4}=0,943$
Гемоглобин, г/л	113±24	113±9	111±12	110±12	$\frac{1}{2}=0,970$ $\frac{1}{3}=0,641$ $\frac{1}{4}=0,518$ $\frac{2}{3}=0,568$ $\frac{2}{4}=0,385$ $\frac{3}{4}=0,876$
Креатинин, мкмоль/л	1079±325	827±202	899±248	870±236	$\frac{1}{2}=0,001$ $\frac{1}{3}=0,032$ $\frac{1}{4}=0,007$ $\frac{2}{3}=0,244$ $\frac{2}{4}=0,418$ $\frac{3}{4}=0,656$
Альбумин, г/л	40,9±2,2	38,2±2,9	34,1±3,4	39,6±2,6	$\frac{1}{2}=0,001$ $\frac{1}{3}=0,0001$ $\frac{1}{4}=0,094$ $\frac{2}{3}=0,0001$ $\frac{2}{4}=0,017$ $\frac{3}{4}=0,0001$
С-реактивный белок, мг/л	5,3±1,5	10,5±2,3	10,2±2,5	6,3±3,3	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,0001$ $\frac{1}{4}=0,097$ $\frac{2}{3}=0,587$ $\frac{2}{4}=0,0001$ $\frac{3}{4}=0,0001$

диапазоном частот 1 – 1000 кГц по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище) с последующим расчётом индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры [2]. Мышечную силу определяли с помощью количественного динамометра с ручным захватом («Kern», Германия). Измерения были выполнены на доминантной руке, за результат принималось среднее значение трех последовательных измерений. Для диагностики саркопенического ожирения использовали критерии R.N. Baumgartner [6]

Оценку работоспособности скелетной мускулатуры проводили с помощью 6-минутного теста в соответствии с рекомендациям EWGSOP. Нормальными значениями для работоспособности скелетной мускулатуры считали расстояние более 400 м [2].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных 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 междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Рассчитывали показатели значимости диагностических тестов: чувствительность и специфичность. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 8.0» (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от наличия ожирения и саркопении (табл. 1). Признаки саркопении и/или ожирения отсутство-

Продолжение Таблицы 4

Показатель	Нет ожирения и саркопении, n=15	Саркопеническое ожирение, n=62	Саркопения, n=26	Ожирение, n=37	p
Паратиреоидный гормон, пмоль/л	377±324	653±458	597±320	354±283	$\frac{1}{2}=0,039$ $\frac{1}{3}=0,042$ $\frac{1}{4}=0,800$ $\frac{2}{3}=0,556$ $\frac{2}{4}=0,0003$ $\frac{3}{4}=0,002$
Индекс HOMA-IR	2,0±0,9	4,8±2,0	2,1±1,4	4,9±2,5	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,805$ $\frac{1}{4}=0,0001$ $\frac{2}{3}=0,0001$ $\frac{2}{4}=0,827$ $\frac{3}{4}=0,0001$
Индекс Чарльсон, баллы	3,8±1,5	4,9±2,0	4,3±2,5	5,1±1,8	$\frac{1}{2}=0,073$ $\frac{1}{3}=0,440$ $\frac{1}{4}=0,042$ $\frac{2}{3}=0,255$ $\frac{2}{4}=0,597$ $\frac{3}{4}=0,143$
Физический компонент SF-36, баллы	38,4±9,2	36,9±6,7	40,2±9,2	34,8±7,7	$\frac{1}{2}=0,521$ $\frac{1}{3}=0,472$ $\frac{1}{4}=0,144$ $\frac{2}{3}=0,075$ $\frac{2}{4}=0,205$ $\frac{3}{4}=0,008$
Психический компонент SF-36, баллы	42,7±8,7	39,7±7,4	39,9±5,9	38,1±8,5	$\frac{1}{2}=0,176$ $\frac{1}{3}=0,264$ $\frac{1}{4}=0,053$ $\frac{2}{3}=0,899$ $\frac{2}{4}=0,329$ $\frac{3}{4}=0,364$

вали лишь у 15 больных. Саркопеническое ожирение было выявлено у 62 пациентов (44,3 %).

Мы не выявили различий по частоте отклонений от нормы величины мышечной и жировой массы в зависимости от пола пациентов (табл. 2): $\chi^2=1,502$; $p=0,681$.

Также не обнаружено взаимосвязи статуса курения, саркопении и ожирения (табл. 3): $\chi^2=12,281$; $p=0,055$.

В табл. 4 представлены основные клинико-лабораторные показатели в зависимости от наличия саркопении и ожирения.

Средний возраст пациентов вне зависимости от группы в основном находился в пределах 50–60 лет, поэтому, как и ожидалось, старческой саркопении выявлено не было. Пациенты с саркопеническим ожирением отличались более длительным периодом заместительной почечной терапии, наиболее низкой концентрацией креатинина сыворотки, числом баллов физического компонента шкалы SF-36, более высоким уровнем С-реактивного белка, паратиреоидного гормона, индекса HOMA-IR, индексом Чарльсон.

Несмотря на наличие убедительных признаков саркопенического ожирения, по данным биоим-

педансометрии, средняя величина ИМТ и окружности талии представлению об ожирении не соответствовали. Вместе с тем, величина жировой массы, доля жировой массы были наиболее высокими во 2-й группе, так же как и индекс аппендикулярной мышечной массы – наиболее низким. Стоит отметить, что пациенты с саркопеническим ожирением имели наиболее низкий балл по шкале двигательной активности IPAQ и в тесте с 6-минутной ходьбой показали наихудшие результаты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристики состава тела не всегда учитывают при проведении обсервационных исследований у диализных пациентов. В связи с этим истинная распространенность таких синдромов, как ожирение и саркопения, неизвестна. Дополнительные трудности в отношении изучения эпидемиологии создает и отсутствие консенсуса по поводу критериев саркопенического ожирения [7]. Сам термин предполагает сочетание саркопении и ожирения и можно было бы ограничиться просто сочетанием критериев этих состояний. Однако следует принять во внимание то, что любые критерии не могут считаться абсолютными. Это некие цифры, об использовании которых удалось договориться большинству экспертов. Кроме того, предполагается, что саркопеническое ожирение – это качественно новое состояние. Мы использовали критерии R.N. Baumgartner [6] и в соответствии с ними обнаружили, что нормальное соотношение объемов мышечной и жировой ткани отмечается только у 10,7% пациентов. В рамках данной статьи мы не считаем нужным продолжать дискуссию о метаболически здоровом и метаболически нездоровом ожирении. Полагаем, что вряд ли целесообразно при полиорганной недостаточности (а пациенты с терминальной почечной недостаточностью именно таковы) ориентироваться на какой-то один показатель или симптом. Раз имеем дело с системным процессом, то и относится к нему следует системно. Вместе с тем, разрешение большой проблемы всегда проходит легче, когда ее разбивают на относительно небольшие, преодолеть которые вполне реально. При таком подходе наиболее важной трудностью представляется именно оптимальный синтез результатов изучения отдельных

Таблица 5 / Table 5

Показатели саркопении и ожирения**Parameters of sarcopenia and obesity**

Показатель	Нет ожирения и саркопении, n=15	Саркопеническое ожирение, n=62	Саркопения, n=26	Ожирение n=37	p
ИМТ	22,5±1,5	28,3±5,0	21,7±5,0	28,7±4,6	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,465$ $\frac{1}{4}=0,0001$ $\frac{2}{3}=0,0001$ $\frac{2}{4}=0,663$ $\frac{3}{4}=0,0001$
ОТ	89,6±6,9	95,2±13,1	81,0±9,2	98,7±10,3	$\frac{1}{2}=0,085$ $\frac{1}{3}=0,020$ $\frac{1}{4}=0,007$ $\frac{2}{3}=0,009$ $\frac{2}{4}=0,147$ $\frac{3}{4}=0,0001$
Жировая масса тела, кг	16,4±4,4	30,7±9,1	15,7±5,8	29,7±8,1	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,761$ $\frac{1}{4}=0,0001$ $\frac{2}{3}=0,0001$ $\frac{2}{4}=0,576$ $\frac{3}{4}=0,0001$
Жировая масса тела, %	25,7±6,9	38,8±5,9	25,7±8,1	38,4±6,0	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,988$ $\frac{1}{4}=0,0001$ $\frac{2}{3}=0,0001$ $\frac{2}{4}=0,779$ $\frac{3}{4}=0,0001$
Индекс скелетной мышечной массы, кг/м ²	7,2±2,1 15	3,1±0,6 62	3,2±0,8 26	6,5±1,2 37	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,0001$ $\frac{1}{4}=0,135$ $\frac{2}{3}=0,521$ $\frac{2}{4}=0,001$ $\frac{3}{4}=0,0001$
IPAQ	25,6±7,9	16,6±7,8	21,8±11,1	16,5±6,9	$\frac{1}{2}=0,0002$ $\frac{1}{3}=0,164$ $\frac{1}{4}=0,0005$ $\frac{2}{3}=0,008$ $\frac{2}{4}=0,984$ $\frac{3}{4}=0,016$
Тест с 6-минутной ходьбой, м	437±30	401±26	362±25	481±28	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,0001$ $\frac{1}{4}=0,0001$ $\frac{2}{3}=0,0001$ $\frac{2}{4}=0,0001$ $\frac{3}{4}=0,0001$

сторон терминальной почечной недостаточности с учетом особенностей заместительной почечной терапии.

По нашим данным, распространенность саркопенического ожирения у диализных больных составила 44,3 %. Еще раз подчеркнем, что мы не пытаемся абсолютизировать эту цифру, однако, сама ее величина свидетельствует о том, что явление на самом деле достаточно часто встречается для того, чтобы обратить на него внимание. Однако публикаций на данную тему пока немного. Во всяком случае в отечественных научных журналах нам не удалось найти результатов исследований, посвященных этой проблеме у больных на

гемодиализе. Основное число работ посвящены сердечной недостаточности.

Считается, что к механизмам развития саркопенического ожирения могут иметь отношение системное воспаление, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, эндокринные нарушения (в частности, инсулинорезистентность) и гиподинамия. Подобные нарушения изменяют обмен веществ в скелетных мышцах в направлении гиперкатаболизма. В этом отношении ожирение можно рассматривать как одну из возможных причин саркопении, если принимать во внимание спектр провоспалительных цитокинов, которые продуцирует белая жировая ткань.

В нашем исследовании получено косвенное подтверждение активности низкоуровневого системного воспаления. В частности, об этом свидетельствует уровень С-реактивного белка, паратиреоидного гормона. Кроме того, учитывая величину индекса НОМА-IR, отмечено существенное нарушение толерантности к углеводам.

У наших пациентов с саркопеническим ожирением отмечен низкий балл по шкале IPAQ. При этом гиподинамия может иметь двойное значение. С одной стороны, снижение работоспособности скелетных мышц может препятствовать выполнению даже дозированных физических нагрузок. С другой стороны – это способствует созданию дополнительных условий для увеличения жировой массы тела даже при адекватной калорийности питания.

Результаты анализа опросника SF-36 (сходное снижение числа баллов по подшкалам физического и психического компонентов у пациентов с саркопеническим ожирением и без него) наводят на мысли о том, что и сами пациенты не замечают тех качественных изменений, которые с ними происходят. Следовательно, не обращают на это внимание лечащего врача. В связи с чем диагноз саркопенического ожирения становится случайной находкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вполне ясно, что является первичным звеном в развитии саркопенического ожирения и реально ли его выделить у конкретного пациента. Мнение большинства кардиологов, наиболее активно изучавших данную

проблему, сводится к тому, что первична саркопения и в зависимости от динамики жировой массы тела ее прогрессирование может привести либо к кахексии, либо к саркопеническому ожирению [8]. Мы придерживаемся другой точки зрения. В наших предыдущих исследованиях [9] было показано, что ожирение широко распространено среди пациентов на ГД. Наиболее важным модифицируемым фактором риска данного явления считаем гиперкалорийность питания больных, что связано с отсутствием диетологов, имеющих опыт в области нефрологии и индексирования указанного в клинических рекомендациях количества калорий на реальную, а не на рекомендуемую массу тела. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов, а также развитие инсулинорезистентности при ожирении, на наш взгляд, рано или поздно приведут к формированию саркопении. Однако пока это лишь рабочая гипотеза, для подтверждения которой необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):990S–991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 Jan 1;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
3. Shu X, Lin T, Wang H et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022 Feb;13(1):145–158. doi: 10.1002/jcsm.12890
4. Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 Nov;38(8):940–953. doi: 10.1177/0148607114550189
5. Bellafronte NT, Sizoto GR, Vega-Piris L et al. Bed-side measures for diagnosis of low muscle mass, sarcopenia, obesity, and sarcopenic obesity in patients with chronic kidney disease under non-dialysis-dependent, dialysis dependent and kidney transplant therapy. *PLoS One* 2020 Nov 20;15(11):e0242671. doi: 10.1371/journal.pone.0242671
6. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann NY Acad Sci* 2000 May;904:437–448. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x
7. Malhotra R, Deger SM, Salat H, Bian A, Stewart TG, Booker C et al. Sarcopenic obesity definitions by body composition and mortality in the hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2017;27(2):84–90. doi: 10.1053/j.jrn.2016.09.010
8. Carbone S, Lavie CJ, Arena R. Obesity and Heart Failure: Focus on the Obesity Paradox. *Mayo Clin Proc* 2017 Feb;92(2):266–279. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.11.001
9. Филинчук ПЮ, Румянцев АШ. Диагностика ожирения у больных на гемодиализе: биоимпедансометрия и калиперометрия. *Нефрология* 2021;25(2):66–72. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-2-66-72>
- Filinyuk PYu, Rumyantsev AS. Obesity diagnostics in patients with hemodialysis: bioimpedansometry and caliperometry. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):66–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-2-66-72>

Сведения об авторах:

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

Филинчук Павел Юрьевич

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

Доц. Яковенко Александр Александрович, 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 нефрологии и диализа ФПО. Тел.: 8(952)3625464, E-mail: leptinrulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Доц. Хасун Мохаммад Халедович, 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

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

Проф. Панина Ирина Юрьевна, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 906-97-53 E-mail: i.u.panina@mail.ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Доц. Кулаева Наталья Николаевна, канд. мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: 8(812)5430586 E-mail:kulaevanat@mail.ru ORCID: 0000-0003-2704-679X

Author information:

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

Filinyuk Pavel Yuryevich, MD

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

Associate prof. Jakovenko Alexandr A., MD, PhD

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education, associate professor. Phone: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

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

Associate Prof. Khasun H. Mohamad, MD, PhD

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

Prof. Irina Yu. Panina, MD, PhD, DMedSci

197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Peters-

burg, Russian Federation. Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Phone: (812) 906-97-53 E-mail: i.u.panina@mail.ru. ORCID 0000-0002-0586-468X

Associate prof. Natalia N. Kulaeva, MD, PhD

Affiliations: 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Ki-rochnaya street, 41 North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology Phone: +7(812) 326-03-26. E-mail: kulaevanat@mail.ru ORCID: 0000-0003-2704-679X

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 20.12.2021;
одобрена после рецензирования 10.02.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 20.12.2021;
approved after reviewing 10.02.2022;
accepted for publication 28.04.2022

© П.Г. Гаджиева, З.А. Агалапова, М.Д. Гаджиявдибирова, Л.Б. Гасанова, 2022
УДК 616.61-008.64-036.12 + 578.834.1-036.21 (471.67)

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-85-92

ГЕМОДИАЛИЗ И COVID-19 (АНАЛИЗ ПЕРВОГО ГОДА ПАНДЕМИИ В Г. МАХАЧКАЛЕ)

*Патиматзагра Гаджиевна Гаджиева¹✉, Зарема Алимурзаевна Агалапова²,
Мадина Джамалхановна Гаджиявдибирова³, Лейла Билаловна Гасанова⁴*

Отделение гемодиализа, Республиканская клиническая больница им. А.В.Вишневого, Республика Дагестан, г. Махачкала, Россия

¹ gadjieva-05@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8393-1235>

² agalavova67@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6389-8378>

³ madina19101966@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8840-5103>

⁴ Leila_gasanova@icloud.com. <https://orcid.org/0000-0002-1211-2793>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ: больные, получающие лечение программным гемодиализом, входят в группу высокого риска по заболеваемости COVID-19. **ЦЕЛЬ:** анализ клинической картины, особенностей течения, факторов риска и возможностей терапии у больных COVID-19, получавших лечение программным гемодиализом в г.Махачкале. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** под наблюдением с апреля 2019 г. до апреля 2020 г. в ГБУ РД «РКБ» Махачкалы перепрофилированном для оказания медицинской помощи пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, находились 162 пациента (87 мужчин и 75 женщин), получавших лечение ГД по поводу терминальной почечной недостаточности. Исследование было одноцентровым, ретроспективным и неконтролируемым. Конечной точкой наблюдения считали выписку пациента из стационара или смерть. Больные, продолжавшие лечение на момент окончания исследования, из него были исключены. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Инфицирование SARS-CoV-2 у 101 (62,3 %) больных было подтверждено результатами ПЦР, а у остальных – характерной картиной, определяемой при КТ органов грудной клетки. Летальный исход при COVID-19 у больных на ГД был ассоциирован с более тяжелым и распространенным поражением легких (КТ-3 и КТ-4), которое диагностировали достоверно чаще по сравнению с выжившими больными. У значительного числа больных с терминальной стадией ХБП, получавших лечение ГД, отличается тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. В связи с этим существует необходимость поиска эффективных и безопасных методов профилактики и лечения в группах повышенного риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** пациенты с ХБП имеют повышенный риск развития тяжелой формы COVID-19. К этому могут предрасполагать сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Учитывая наличие вакцины или одобренной терапии, нефрологи должны посоветовать пациентам с ХБП следовать рекомендациям социальной изоляции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, COVID-19

Для цитирования: Гаджиева П.Г., Агалапова З.А., Гаджиявдибирова М.Д., Гасанова Л.Б. Гемодиализ и COVID-19 (анализ первого года пандемии в г. Махачкале). *Нефрология* 2022;26(2):85-92. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-85-92

HEMODIALIASIS AND COVID-19 (ANALYSIS OF THE FIRST YEAR OF THE PANDEMIC IN MAKHACHKALA)

*Patimatzagra G. Gadzhieva¹✉, Zarema A. Agalavova², Madina J. Gadzhiyavdibirova³,
Leila B. Gasanova⁴*

Hemodialysis unit, A.V. Vishnevsky Republican Clinical Hospital, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia

¹ gadjieva-05@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8393-1235>

² agalavova67@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6389-8378>

³ madina19101966@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8840-5103>

⁴ Leila_gasanova@icloud.com. <https://orcid.org/0000-0002-1211-2793>

ABSTRACT

BACKGROUND. Patients receiving treatment with programmed hemodialysis are at high risk for the incidence of COVID-19. **THE AIM:** to analyze the clinical picture, features of the course, risk factors and treatment options in COVID-19 patients treated with programmed hemodialysis in Makhachkala. **PATIENTS AND METHODS.** 162 patients (87 men and 75 women) were treated with HD for terminal renal failure were under observation in the GBU RD "RKB" of Makhachkala, repurposed to provide medical care to patients infected with SARS-CoV-2 from April 2019 to April 2020. The study was single-center, retrospective and

uncontrolled. The end point of observation was considered to be the patient's discharge from the hospital or death. Patients who continued treatment at the end of the study were excluded from it. **RESULTS.** Infection with SARS-CoV-2 in 101 (62.3%) patients was confirmed by PCR results, and in the rest – by a characteristic pattern determined by CT of the chest organs. The fatal outcome of COVID-19 in patients with HD was associated with a more severe and widespread lung lesion (CT-3 and CT-4), which was diagnosed significantly more often compared to the surviving patients. In a significant number of patients with end-stage CKD treated with HD, it is characterized by a severe course and an unfavorable prognosis. In this regard, there is a need to search for effective and safe methods of prevention and treatment in groups at increased risk of infection and severe COVID-19. **CONCLUSION.** Patients with CKD have an increased risk of developing severe COVID-19. Concomitant cardiovascular diseases and diabetes mellitus may predispose to this. Given the availability of a vaccine or approved therapy, nephrologists should advise patients with CKD to follow the recommendations of social isolation.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis

For citation: Gadzhieva P.G., Agalavova Z.A., Gadzhievavdibirova M.D., Gasanova L.B. Hemodialysis and COVID-19 (analysis of the first year of the pandemic in Makhachkala). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2): 85-92. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-85-92

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19) – это новое заболевание с высокой степенью передачи и быстрым распространением по всему миру. Вспышка COVID-19, начавшаяся в 2019 г. в Китае, быстро достигла размеров пандемии. В некоторых отчетах показано, что до 80% инфицированных людей имеют симптомы от легкой до умеренной тяжести [1, 2], теоретически представляя когорту, которая может не обращаться за медицинской помощью и, таким образом, не влияет на предполагаемую распространенность, искажающую расчет реального уровня инфицирования. В среднем у 32% больных инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, приобретает тяжелое, а приблизительно у 11% – крайне тяжелое течение. Большинство тяжелых случаев и летальных исходов выявлены у пожилых, а также у людей с хроническими заболеваниями [3].

Хотя COVID-19 в основном характеризуется симптомами со стороны дыхательных путей, ей часто сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и осложнения, которые могут служить непосредственной причиной смерти [4]. Пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) также можно отнести в группу высокого риска, поскольку у них частота инфекций всех типов и распространенность ССЗ выше, чем в общей популяции. Кроме того, они отличаются высокой частотой иммуносупрессивных состояний [5].

Публикаций, посвященных детальному анализу COVID-19 при ХБП, не так много. Анализ 7162 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 в США подтвердил, что ХБП в 12 раз чаще встречается у пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии (ОИТ), и в 9 раз чаще у госпитализированных, не получающих интенсивную терапию пациентов с COVID-19, чем у не госпитализированных. В любом случае

распространенность ХБП в ОИТ была выше по сравнению с другими причинами [6]. Наличие заболевания почек при поступлении 701 пациента, госпитализированного с COVID-19, было связано со значительно более высоким риском госпитальной смерти в скорректированном анализе. Как ни странно, данный показатель оказался наиболее высоким для эритроцитурии (в 3 раза) по сравнению с протеинурией (в 2,1 раза) и уровнем креатинина сыворотки (в 1,8 раза). Риск, связанный с острым повреждением почек (ОПП), был в 1,9–4,4 раза выше в зависимости от степени тяжести ОПП [8]. Однако в дизайне исследования не было возможности выявить различие между предсуществующим ХБП и повреждением почек, непосредственно связанным только с COVID-19.

Чаще всего ОПП наблюдалась в составе полиорганной недостаточности [8]. Среди 701 пациента с COVID-19, госпитализированных в больницу г. Ухани, при поступлении у 44% была протеинурия, у 27% – гематурия и преобладание повышенного уровня креатинина сыворотки, повышенного уровня мочевины и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², что составило 14, 13 и 13% соответственно. ОПП зарегистрировано у 5% пациентов [9]. Однако, как обсуждалось выше, в дизайне исследования нельзя было отличить ситуацию ОПП от ситуации «ОПП на ХБП».

В настоящее время неясно, в какой степени вирус непосредственно повреждает ткани почек, а в какой повреждение является вторичным по отношению к синдрому цитокинового шторма [7]. Показано, что цитокиновый шторм может напрямую вызывать развитие ОПП как это было показано при сепсиса, эндотоксемии, парентеральном введении воспалительных цитокинов и интервенционных исследованиях [10]. Вероятно, взаимодействие обоих механизмов может иметь наиболее разру-

шительные последствия: ранее поврежденные вирусом инфицированные клетки могут быть более чувствительными к вредоносной цитокиновой среде. Доступны данные о 26 патологоанатомических исследованиях пациентов, среди которых в 9 случаях впервые возникли повышение уровня креатинина сыворотки и/или протеинурия. У них было отмечено диффузное повреждение проксимальных канальцев и наличие эритроцитарных цилиндров. При электронной микроскопии выявлены скопления частиц коронавируса в эпителии канальцев и подоцитах [11]. Следует отметить, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в образцах мочи обнаруживалась далеко не всегда [12].

Имеются данные о нескольких механизмах повреждения почек, потенциально зависящих от тяжести инфекции, величины воспалительного ответа и даже генетического фона. Наиболее распространенным механизмом, базирующимся как на клинических характеристиках, так и на результатах морфологических исследований, является острый тубулярный некроз [11]. Однако среди прочего были описаны опосредованное комплектом микрососудистое повреждение, вызванное рабдомиолизом, и коллапсирующая гломерулопатия, связанная с вариантами риска апополипротеина L1 [13].

Считается, что после инфицирования пациентов с ХБП они должны быть помещены в карантин и, если они получают процедуры, ГД у них должен проводить полностью защищенный персонал. Кроме того, они должны быть отделены от пациентов, не инфицированных COVID-19, включая транспортировку в диализный центр и обратно домой. Критерии госпитализации очень разные, зависят от того, перегружены ли больницы пациентами с COVID-19. Как правило, больные с низкой сатурацией кислорода или двусторонней пневмонией, по данным рентгенографии органов грудной клетки, должны быть экстренно госпитализированы. В отношении всех пациентов с острой почечной недостаточностью следует в первую очередь рассмотреть адекватную оксигенацию, поддержание эвolemического состояния, нормализацию показатели центральной гемодинамики [8]. Несмотря на уже практически двухлетний опыт борьбы с COVID-19, научно основанные методы лечения, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований, отсутствуют.

Потенциальные компоненты «терапевтического коктейля» при относительно легкой форме заболевания включают противовирусные, а также не

противовирусные препараты, которые могут снижать репликацию вируса в сочетании с препаратами низкомолекулярного гепарина. Более тяжелые случаи требуют госпитализации и использования различных комбинаций противовоспалительных средств, таких как стероиды или антиинтерлейкиновые средства.

Недавно было высказано предположение о том, что экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) может помочь пациентам за счет неспецифического удаления циркулирующих противовоспалительных цитокинов, вызывающих цитокиновый шторм [14]. По аналогии непрерывная заместительная почечная терапия также может играть важную роль, особенно при синдромом сепсиса.

Среди клинических проявлений наибольшие трудности вызывало развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), реже полиорганной недостаточности или септического шока. Частое вовлечение в патологический процесс почек характеризуется широким диапазоном проявлений – от легкой протеинурии и гематурии до прогрессирующего острого повреждения почек, требующего применения заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Пациенты, получающие ЗПТ в виде программного гемодиализа (ГД) по поводу терминальной почечной недостаточности (тПН), относятся к группе высокого риска инфицирования SARS-CoV-2, что обусловлено присутствием в диализных центрах значительного числа больных и медицинского персонала, некоторые из них могут оказаться вирусоносителями. Более того, больные на гемодиализе, как правило, имеют множество неблагоприятных факторов, осложняющих течение и отягощающих прогноз COVID-19. К таким факторам относят пожилую возраст, иммунодефицит различного генеза, в том числе обусловленный уремией, нарушение нутриционного статуса, а также наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

В публикациях из эпицентра новой коронавирусной инфекции (г. Ухань, Китай) сообщали о высокой частоте инфицирования SARS-CoV-2 в отделениях гемодиализа, достигавшей 14,3 и 16% (по другим данным, от 1,1 до 19,6%), а летальность составила 13,3 и 16,2%, что существенно превышало этот показатель среди населения [15, 16].

Терапевтическая тактика у больных с тяжелым течением COVID-19 до сих пор является предметом дискуссии, хотя был достигнут определенный

консенсус в отношении понимания этапности течения болезни. Во время первой фазы присутствуют эффекты, связанные с непосредственным патологическим воздействием вируса и, соответственно, представляется целесообразным применение противовирусной терапии. Во второй, воспалительной фазе болезни в условиях нарастания угрозы и появления первых признаков цитокинового шторма рассматривается возможность иммуносупрессивной стратегии, в частности, назначение глюкокортикоидов или иммунобиологических препаратов с антицитокиновым эффектом. Третья фаза течения оказывается угрожаемой в отношении развития тяжелых коагуляционных нарушений и/или полиорганной недостаточности [17, 18].

В связи с недостаточным опытом наблюдения за пациентами с тПН и COVID-19 в настоящее время очень мало данных о прогностических критериях тяжести течения и неблагоприятного исхода болезни, а также об оптимальных подходах к лечению в условиях применения ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 162 пациентов, получавших лечение программным гемодиализом по поводу тПН.

Наиболее многочисленную группу составили больные с хроническим гломерулонефритом – 50 (30,8%) и сахарным диабетом – 51 (31,4%). Среди последних сахарный диабет II типа зарегистрирован у 49 человек, сахарный диабет I тип – у 2 (табл. 1).

В соответствии с имевшимися на момент го-

Таблица 1 / Table 1

Причины развития терминальной почечной недостаточности

The reasons for the development of the end stage kidney disease

Нозология	Число больных	
	абс.	%
Хронический гломерулонефрит	50	30,8
Гипертоническая болезнь	10	6,2
Хронический пиелонефрит	9	5,5
Нефропатия неизвестной этиологии	17	10,6
Поликистоз почек	8	4,9
Мочекаменная болезнь	9	5,5
Амилоидоз почек	2	1,2
Атипичный гемолитико-уремический синдром	2	1,2
ВАР	4	2,5
Сахарный диабет I типа	2	1,2
Сахарный диабет II типа	49	30,2
Всего	162	100

спитализации рекомендациями о подходах к лечению COVID-19 все пациенты получали противовирусную терапию лопинавиром (200 мг/сут), бустированным ритонавиром (50 мг/сут) в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг/сут, антибиотиками и низкомолекулярным гепарином. Использовали несколько вариантов комбинаций антибиотиков: при неотягощенном течении заболевания – пенициллины с ингибиторами В-лактамазы + азитромицин, левофлоксацин;

В более тяжелых случаях антибактериальная терапия была усилена антибиотиками других групп.

С целью профилактики тромботических осложнений на начальном этапе лечения больных с COVID-19 использовали профилактические дозы низкомолекулярного гепарина. Однако по мере нарастания числа тромботических осложнений для поддержания адекватного гемостаза дозу антикоагулянтов увеличивали и в дальнейшем корректировали в соответствии с показателями коагулограммы и тромбоэластографии.

Выбор дозы иммунобиологических препаратов, особенно на первом этапе пандемии, проводили эмпирически. Это было связано с неопределенностью показаний к их назначению при тПН и, соответственно, с недостаточным опытом такого лечения у данной категории больных. Это определило использование существенно более низких доз тоцилизумаба (3–6 мг/кг массы тела) по сравнению с рекомендуемыми фирмой-изготовителем для лечения ревматологических заболеваний – целевой нозологии для назначения указанных препаратов. Все пациенты с признаками дыхательной недостаточности получали кислородную поддержку, а в случае ее неэффективности переводились на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Лечение ГД осуществляли в обычном режиме. Пациентам с тяжелым течением COVID-19, состояние которых требовало пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, проводили ежедневный 2-часовой ГД и при необходимости продленную вено-венозную гемодиализацию и реже – сеансы плазмообмена с введением до 2,5 л свежзамороженной плазмы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 101 (62,3%) больного инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено результатами ПЦР, а у остальных 61 (37,7%) – характерной картиной, определяемой при КТ органов грудной клетки.

Средняя продолжительность пребывания па-

Таблица 2 / Table 2

**Лабораторные показатели у пациентов с благоприятным (1-я группа)
и неблагоприятным (2-я группа) исходом**

**Laboratory parameters of patients with favorable (group 1)
and unfavorable (group 2) outcomes**

Параметры	Благоприятный исход, n=119			Неблагоприятный исход, n=43		
	Max	Min	p	Max	Min	p
Гемоглобин, г/л	96,3±3,1	85,7±2,1	< 0,001*	83,6±8,9	74,2±1,1	< 0,01*
Лейкоциты *10 ⁹ /л	7,2±3,1	4,5±	< 0,01*	3,0±1,1	1,6±0,3	< 0,01*
Тромбоциты *10 ⁹ /л	186,0±4,2	142,0±3,2	< 0,01*	141,0±7,3	68,0±2,1	< 0,01*
Лимфоциты, %	18,0±0,01	12,0±0,8	< 0,01*	8,0±0,05	2,0±0,02	< 0,001*
Ферритин, мкг/л	580,0±18,8	296,0±8,3	< 0,001*	2600,0±73,3	687,0±25,5	< 0,05*
Альбумин, г/л	34,0±0,18	32,0±2,5	< 0,05*	27,0±0,4	25,0±1,9	< 0,05*
Глюкоза, ммоль/л	9,6±0,1	7,2±2,0	< 0,05*	15,4±1,3	9,3±0,5	< 0,01*
D-димеры, нг/мл	682,0±68,9	470,0±25,1	< 0,01*	3590,0±174,5	807,0±7,2	< 0,001*
СРБ, мг/л	122,0±3,7	50,0±3,6	< 0,001*	159,0±8,5	98,0±4,1	< 0,05*
АЛТ, ЕД/л	52,0±2,5	40,0±2,1	< 0,05*	88,0±12,1	56,0±4,1	< 0,05*
АСТ, ЕД/л	37,0±2,3	25,0±1,4	< 0,05*	316,0±58,5	62,0±5,4	< 0,001*

циентов в стационаре составила 12,2±6,6 дня. Наиболее часто у больных с COVID-19, получавших лечение ГД, регистрировали лихорадку (96%), выраженную слабость (95%), одышку (70,6%) и кашель (53,3%). По данным КТ органов грудной клетки, у 50 (30,9%) больных были выявлены тяжелая (3-я) степень и крайне тяжелая (4-я) степень 11 (6,8%) поражения легких. Уровень сатурации кислорода в крови (SpO₂) во время болезни был ниже нормы у подавляющего большинства пациентов 136 (83,9%), все они получали респираторную поддержку, в том числе 17 (39,5%) – неинвазивную ИВЛ, а 11 (25%) – ИВЛ.

За время наблюдения умерли 43 (26,5%) пациента. При этом у 20 (46,5%) из них течение болезни было отягощено такими тяжелыми патологическими состояниями, как сердечная или полиорганная недостаточность, тромбоэмболия, сепсис. Еще у 9 больных причиной смерти стали осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и сепсис.

С неблагоприятным исходом были ассоциированы как лейкоцитоз, так и лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия. У умерших больных определяли более высокие значения СРБ, D-димеров, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ и глюкозы.

Оценка связи вариантов терапии COVID-19 с исходом заболевания у больных, получавших лечение ГД, показала, что летальность пациентов не зависела от особенностей антибактериальной терапии: защищенные пенициллины с азитромицином или левофлоксацином; защищенные пенициллины с азитромицином и/или левофлоксацином в комбинации с антибиотиками из других групп.

При степени поражения легких КТ 1–2 большая часть пациентов получали 2 антибактериальных препарата. Независимо от схемы антибактериальной терапии число летальных исходов оказалось примерно одинаковым в этих подгруппах. При степени поражения легких КТ 3–4 большая часть пациентов также получали 2 антибиотика. Число летальных исходов также было одинаковым и не зависело от схемы антибактериальной терапии, однако, умерших с этой степенью поражения легких было больше (43 человека), чем в подгруппе с КТ 1–2 (15 пациентов) (рис. 1, 2).

Проведено сравнение между 1-й и 2-й группами. За время наблюдения умерли 43 (26,5%) пациента. При этом у 20 (46,5%) из них течение болезни было отягощено такими тяжелыми патологическими состояниями, как сердечная или полиорганная недостаточность, тромбоэмболия,

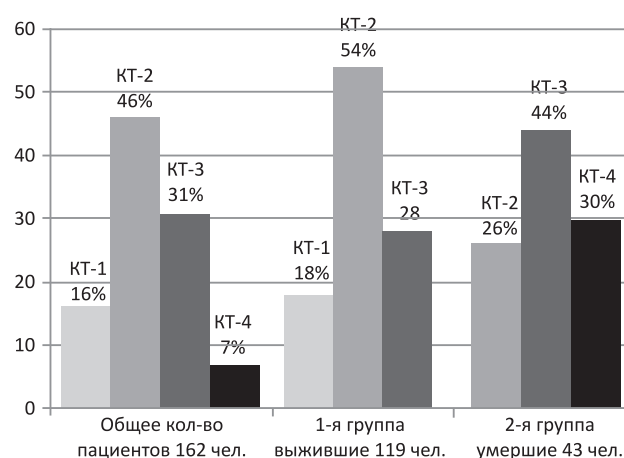


Рисунок 1. Распределение больных по степени тяжести поражения легких, по данным компьютерной томографии (КТ).
Figure 1. Distribution of patients according to the severity of lung damage, according to computed tomography (CT).

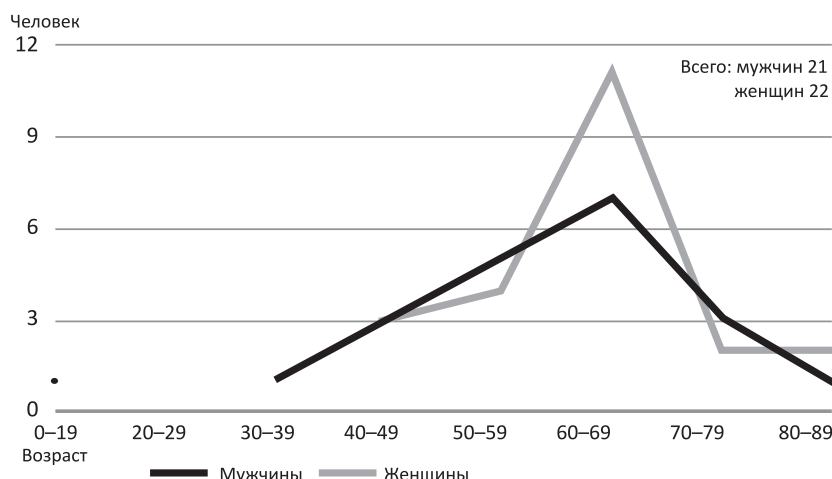


Рисунок 2. Частота летальных исходов у больных на гемодиализе с 1 апреля 2020 г. по 1 апреля 2021 г.

Figure 2. The frequency of deaths in patients on hemodialysis for the period from April 1, 2020 to April 1, 2021.

сепсис. Еще у 9 больных причиной смерти стали осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и сепсис.

Летальный исход при COVID-19 у больных на ГД был ассоциирован с более тяжелым и распространенным поражением легких (КТ-3 и КТ-4), которое диагностировали достоверно чаще по сравнению с выжившими больными. Средний показатель сатурации в этих группах был $66,9 \pm 11,1$ и $87,8 \pm 10,9\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Результаты сравнительного анализа клинических данных в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом представлены на рис. 2.

Данные лабораторных исследований крови пациентов представлены в табл. 2. Обращали на себя внимание сниженные уровни гемоглобина, лимфоцитов и альбумина, а также высокие показатели С-реактивного белка (СРБ), ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратамино-трансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фибриногена и D-димера. Низкий уровень лейкоцитов наблюдался, как правило, в дебюте болезни с тенденцией к превышению нормальных значений в случае развития септических осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности механизмов развития и течения новая коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в разных когортах пациентов пока еще изучены недостаточно. Однако накопленные за этот короткий период наблюдения позволяют утверждать, что наибольшую угрозу она представляет для людей пожилого возраста, а также для пациентов с тяжелыми хроническими забо-

леваниями [19]. По данным Итальянского института здоровья, среди умерших от COVID-19 только 1% не имели сопутствующих болезней, тогда как 26% страдали по крайней мере 1, 26% – 2, а 47% – 3 сопутствующими заболеваниями. Наиболее частыми из них были артериальная гипертензия (70%), другая сердечно-сосудистая патология (38,5%), СД (31,7%), ХБП (23,1%), ХОБЛ (18,1%), наличие активного онкологического процесса в предшествующие 5 лет до инфицирования SARS-CoV-2 (16,8%) и ожирение (10%) [20]. О высокой частоте

сопутствующих болезней почек при COVID-19 также сообщалось в ряде других публикаций. В целом, и развитие острого повреждения почек, и наличие ХБП были признаны независимыми факторами риска неблагоприятного исхода при COVID-19 [21–23]. В частности, было установлено, что среди умерших пациентов более 20% имели ХБП [26], которая, по данным одного из метаанализов, оказалась связана не только с повышенным риском заражения, но и с более тяжелым течением COVID-19 [27]. В то же время, информация о частоте инфицирования, характере течения и прогнозе COVID-19 у больных с терминальной стадией ХБП, получающих лечение ГД, достаточно противоречива. Несмотря на отдельные утверждения об относительно небольшой распространенности этой инфекции и ее благоприятном прогнозе среди пациентов, получающих лечение диализом [24, 25], все же преобладают представления о более высокой предрасположенности гемодиализных больных к заражению SARS-CoV-2 по сравнению с людьми без тПН [28, 29].

У наших пациентов с неблагоприятным прогнозом течения болезни были ассоциированы такие факторы, как лейкоцитоз или лейкопения, лимфопения, гипоальбуминемия, высокие показатели СРБ, D-димеров, активности ЛДГ, а также степень поражения легких КТ 3–4 и использование ИВЛ.

Лечение COVID-19, которое получали пациенты в отделении гемодиализа ГБУ РД «РКБ им. А.В. Вишневского», проводили в полном соответствии с международными, в том числе ВОЗ, рекомендациями, существовавшими на ранней стадии развития пандемии. Такая оценка в полной

мере относится и к подходам по назначению антибактериальных препаратов. Не установлена четкая связь терапии COVID-19 с исходом болезни. Однако, была выявлена тенденция, не подтвержденная статистически, свидетельствующая о возрастающей частоте неблагоприятных исходов по мере увеличения числа применявшихся антибактериальных и иммунобиологических препаратов. Такая тактика была проявлением «терапии отчаяния» у наиболее тяжелых, резистентных к стандартному лечению больных, однако при этом нельзя исключить и негативную роль полипрагмазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение пациенты с ХБП имеют повышенный риск развития тяжелой формы COVID-19. Более того, уровень смертности, по-видимому, выше, чем в общей популяции, и не всегда напрямую вызван тяжестью легочной недостаточности. Это не удивительно, поскольку вирусная или тяжелая инфекция связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий как в общей популяции, так и у пациентов с ХБП. Кроме того, пациенты с ХБП часто имеют сопутствующие ССЗ и сахарный диабет, которые могут независимо друг от друга predispose к тяжелой форме COVID-19.

Нефрологи должны бороться за то, чтобы у гемодиализных пациентов при отсутствии тяжелых противопоказаний проводилась обязательная вакцинация. Однако при этом ХБП не должна считаться сопутствующей патологией, которая снижает шансы пациента на получение доступа к отделению интенсивной терапии или респиратору.

Учитывая все вышесказанное, пациентам с ХБП следует распространять меры социальной изоляции на отделения диализа, где должны быть внедрены высокие показатели «подозрительности» и тестирования на COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Bai Y, Yao L, Wei T et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020 Apr 14;323(14):1406–1407. doi: 10.1001/jama.2020.2565
2. Li R, Pei S, Chen B et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* 2020 May 1;368(6490):489–493. doi: 10.1126/science.abb3221
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, Kurniawan A. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020 Jun 3;29:100557. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100557
5. Rubens JH, Karakousis PC, Jain SK. Stability and Viability of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 May 14;382(20):1962–1963. doi: 10.1056/NEJMc2007942
6. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 Apr 3;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2
7. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020 May;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
8. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020 May;97(5):824–828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001
9. Mancía G, Rea F, Ludergrani M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2006923>
10. Martin-Sanchez D, Fontecha-Barriuso M, Carrasco S et al. TWEAK and RIPK1 mediate a second wave of cell death during AKI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:4182–4187. doi.org/10.1073/pnas.1716578115
11. Su H, Yang M, Wan C et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820303690>
12. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020 Apr;20(4):411–412. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4
13. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep* 2020. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820303690>
14. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif* 2020;49(3):255–258. doi: 10.1159/000507039
15. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan China. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
16. Li C, Yonglong M, Can T, Dongdong M, Sheng W, Haifeng L et al. An Analysis on the clinical features of MHD patients with coronavirus disease 2019: a single center study. 2020. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18043/v1>
17. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, Maffei C, Possenti S, Piva S, Latronico N, Focà E, Castelli F, Gaggia P, Movilli E, Bove S, Malberti F, Farina M, Bracchi M, Costantino EM, Bossini N, Gaggiotti M, Scolari F, Brescia Renal COVID Task Force. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep* 2020 Apr 4;5(5):580–585. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.001
18. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev Med Interne* 2020 Jun;41(6):375–389. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003
19. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113–122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032
20. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med* 2020 Aug 4;9(8):2506. doi: 10.3390/jcm9082506
21. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020 May;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
22. Wang L, Li X, Chen H et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020;51(5):343–348. doi: 10.1159/000507471

23. Zhang J, Litvinova M, Wang W et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis* 2020 Jul;20(7):793–802. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9

24. Wang R, Liao C, He H et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis* 2020 Jul;76(1):141–143. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.009

25. Arslan H, Musabak U, Ayvazoglu Soy EH et al. Incidence and Immunologic Analysis of Coronavirus Disease (COVID-19) in Hemodialysis Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2020 Jun;18(3):275–283. doi: 10.6002/ect.2020.0194

26. Boraschi P. COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia? *Acad Radiol* 2020 Jun;27(6):900. doi: 10.1016/j.acra.2020.04.010

27. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020 Jun;52(6):1193–1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9

28. Xiong F, Tang H, Liu L et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol* 2020 Jul;31(7):1387–1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354

29. Rombolà G, Brunini F. COVID-19 and dialysis: why we should be worried. *J Nephrol* 2020 Jun;33(3):401–403. doi: 10.1007/s40620-020-00737-w

Сведения об авторах:

Гаджиева Патиматзага Гаджиевна

367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Коркмаова, д. 9, кв. 9. Государственное бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневского», отделение гемодиализа, заведующая отделением. Тел.: 8-989-678-75-75; E-mail: gadjieva-05@mail.ru. ORCID-https://orcid.org/0000-0002-8393-1235

Гаджиявдибинова Мадина Джамалхановна

367026, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пр. им. Шамиля, д. 42, кв. 50. Государственное бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневского», отделение гемодиализа, врач-нефролог. Тел.: 8-988-442-46-71; E-mail: madina19101966@mail.ru

Гасанова Лейла Билаловна

367027, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Магомедтагирова, д. 180 «А», кв. 95. Государственное бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневского», отделение гемодиализа, врач-нефролог, тел.: 8-988-467-94-11 E-mail: Leila_gasanova@icloud.com

Агалавова Зарема Алимурзаевна

367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Гусаева, д. 4, кв. 3. Государственное бюджетное учреждение

«Республиканская клиническая больница им. А.В. Вишневского», отделение гемодиализа, врач-нефролог, тел.: 8-989-876-81-33; E-mail: agalavova67@mail.ru

About the authors:

Gadzhieva Patimatzağa Gadzhievna

367000, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Korkmaova str., 9, sq. 9. State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky Republican Clinical Hospital", hemodialysis department, head of the department. Tel.: 8-989-678-75-75; E-mail: gadjieva-05@mail.ru ORCID- https://orcid.org/0000-0002-8393-1235

Gadzhievadibirova Madina Jamalkhanovna

367026, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Shamil ave., 42, sq. 50. State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky Republican Clinical Hospital", hemodialysis department, nephrologist. Tel.: 8-988-442-46-71; E-mail: madina19101966@mail.ru

Hasanova Leila Bilalovna

367027, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Magomedtagirova str., 180 "A", sq. 95. State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky Republican Clinical Hospital", hemodialysis department, nephrologist, tel.: 8-988-467-94-11 E-mail: Leila_gasanova@icloud.com

Agalavova Zarema Alimurzaevna

367000, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, Gusaeva str., house 4, sq.3. State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky Republican Clinical Hospital", hemodialysis department, nephrologist, tel.: 8-989-876-81-33; E-mail: agalavova67@mail.ru

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 22.07.2021;
одобрена после рецензирования 25.10.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 22.07.2021;
approved after reviewing 25.10.2022;
accepted for publication 28.04.2022

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© О.Д. Ягмуров, В.Д. Исаков, В.В. Василенко, 2022
УДК 616.61-089.843 : 340.6 (470.23-2)

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-93-98

К СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

*Оразмурад Джумаевич Ягмуров^{1✉}, Владимир Дмитриевич Исаков²,
Виктор Владимирович Василенко³*

^{1,2,3} Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранением Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург, Россия

¹ sudmed@zdrav.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>

² profivd@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9127-2631>

³ sudmed@zdrav.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4616-0969>

РЕФЕРАТ

Вопросы трансплантации органов и тканей в настоящее время являются одной из актуальных задач клинической медицины. Это касается и практики лечения заболеваний почек, где одним из эффективных методов является пересадка донорского органа. Однако, несмотря на обширную практику, до настоящего времени все проблемы организации этого процесса не решены. Целью работы явилось исследование истории развития и перспектив взаимодействия врачей, трансплантологов и врачей судебно-медицинских экспертов при пересадках почек в Санкт-Петербурге. Анализировался период начала 2000-х годов по настоящее время. В результате исследования выявлены основные трудности такой совместной работы при осуществлении пересадок почек на разных этапах анализируемого периода. Показано, что главными условиями успешной трансплантологической деятельности являются адаптация к требованиям общества, детальное осознание требований законов и других руководящих документов, а также строгое и неукоснительное их соблюдение. Лишь совместные усилия трансплантологов, руководителей здравоохранения города, специалистов Бюро судебно-медицинской экспертизы города и правоохранительных органов позволили создать и развивать действующую, постоянно совершенствующуюся систему посмертного органного донорства. Одним из ключевых понятий в такой системе явилась разработка требований к «судебно-медицинскому обеспечению трансплантации органов». В содружестве с заинтересованными специалистами Санкт-Петербурга в городском Бюро судебно-медицинской экспертизы организованы круглосуточные дежурства врачей судебно-медицинских экспертов. Для них разработаны четкие инструкции с правовыми, медицинскими и судебно-медицинскими противопоказаниями к забору органов и тканей от трупов доноров. Такой вид деятельности Бюро судебно-медицинской экспертизы введен в качестве государственного задания.

Ключевые слова: трансплантация, пересадка почек, судебно-медицинское сопровождение, противопоказания

Для цитирования: Ягмуров О.Д., Исаков В.Д., Василенко В.В. К судебно-медицинскому обеспечению трансплантации почек в Санкт-Петербурге. *Нефрология* 2022;26(2):93-98. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-93-98

TO THE FORENSIC MEDICAL SUPPORT OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN ST. PETERSBURG

Orazmurad D. Yagmurov^{1✉}, Vladimir D. Isakov², Viktor V. Vasilenko³

^{1,2,3} Saint Petersburg State Healthcare Institution Bureau of Forensic Medical Examination, Saint Petersburg, Russia

¹ sudmed@zdrav.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>

² profivd@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9127-2631>

³ sudmed@zdrav.spb.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4616-0969>

ABSTRACT

The issues of organ and tissue transplantation are currently one of the urgent tasks of clinical medicine. This also applies to the practice of treating kidney diseases, where one of the effective methods is the transplantation of a donor organ. However, despite extensive practice to date, all the problems of organizing this process have not been solved. The aim of the work was to

study the history of development and prospects of interaction between transplant doctors and forensic medical experts during kidney transplants in St. Petersburg. The period of the early 2000s to the present was analyzed. As a result of the study, the main difficulties of such joint work in the implementation of kidney transplants at different stages of the analyzed period were revealed. It is shown that the main condition for successful transplantation activity is adaptation to the requirements of society, detailed awareness of the requirements of laws and other governing documents, as well as strict and strict compliance with them. Only the joint efforts of transplantologists, city health managers, specialists of the city's Forensic Medical Examination Bureau and law enforcement agencies made it possible to create and develop an operating, constantly improving system of post-mortem organ donation. One of the key concepts in such a system was the development of requirements for "forensic medical support of organ transplantation". In cooperation with interested specialists of St. Petersburg, the city Bureau of Forensic Medical Examination organized round-the-clock shifts of forensic medical experts. Clear instructions have been developed for them with legal, medical and forensic contraindications to the collection of organs and tissues from the corpses of donors. This type of activity of the Bureau of Forensic Medical Examination was introduced as a state task.

Keywords: transplantation, kidney transplantation, forensic medical support, contraindications

For citation: Yagmurov O.D., Isakov V.D., Vasilenko V.V. To the forensic medical support of kidney transplantation in Saint-Petersburg. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):93-98 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-93-98

Более чем 30-летний опыт совместной практической и научно-методической деятельности сотрудников Бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) и хирургов трансплантологов Санкт-Петербурга (СПб) позволяет нам поделиться некоторыми разработками, которые направлены на дальнейшее развитие трансплантологии, в целом, и судебно-медицинского обеспечения процесса изъятия почек и других органов, а также тканей человека, в частности.

Вначале деятельность судебных медиков для реализации потребностей трансплантологов осуществлялась в рамках приказов и распоряжений Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, а также Бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) на основании федерального закона РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-I «О трансплантации органов и(или) тканей человека». Этот вопрос в то время находился в стадии становления как в Санкт-Петербурге, так и стране в целом.

Впервые БСМЭ Санкт-Петербурга получило лицензию на осуществление данного вида деятельности в 2004 году. Однако в данной лицензии значилось, что её действие распространяется на осуществление *«работы и услуги по забору и заготовке органов и тканей человека»* по адресу расположения БСМЭ.

Эта лицензия была выдана БСМЭ Санкт-Петербурга одной из первых в стране. Как показала дальнейшая практика и тенденции развития представлений о роли судебной медицины в осуществлении трансплантационной деятельности такая формулировка разрешения, указанная в лицензии, не отражала суть вопроса по двум позициям:

– врачи судебно-медицинские эксперты не могут самостоятельно осуществлять работы как по

забору, так и по заготовке органов и тканей человека. Данная задача выходит за пределы компетенции судебных медиков, а БСМЭ не удовлетворяет и не может удовлетворять условиям и требованиям по такому виду деятельности;

– в лицензии оговаривалось, что указанные работы должны осуществляться по адресу расположения БСМЭ. Это также противоречило требованиям организации и выполнения задач по изъятию органов от донора (тела умершего человека) с дальнейшей их пересадкой реципиенту.

Кроме того, в указанный период времени деятельность трансплантологов, особенно в плане забора органов и тканей, была под пристальным контролем правоохранительных органов и вызвала однозначную реакцию в обществе. Были регионы в стране и в Санкт-Петербурге, в частности, где такая деятельность вообще временно приостанавливалась.

Все указанное выше привело к необходимости разработки в БСМЭ чётких критериев, алгоритмов, инструкций по работе врачей судебно-медицинских экспертов для удовлетворения потребностей в трансплантологии в городе. Был предложен и обоснован термин, отражающий цели и задачи судебной медицины в деятельности трансплантологов – судебно-медицинское обеспечение работ по пересадке органов и тканей человека [1–5].

Данная работа выполнялась в условиях активной справочно-консультационной деятельности с руководителями здравоохранения, главным трансплантологом Санкт-Петербурга, городским Центром органного и тканевого донорства, юристами и особенно с представителями Прокуратуры Санкт-Петербурга.

На заключительном этапе по инициативе БСМЭ 22 июля 2004 г. в прокуратуре Санкт-Петербурга

состоялось совместное рабочее совещание по вопросам законодательного обеспечения забора органов и тканей для целей их трансплантации в медицинских учреждениях Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга с участием начальников Бюро Санкт-Петербурга и Ленинградской области, руководителей кафедр судебной медицины и ведущих клинических учреждений, представителя Генеральной прокуратуры РФ СЗФО, юриста Комитета по здравоохранению, руководителя Городского центра органного и тканевого донорства и ряда других специалистов.

На рассмотрение совещания были представлены проект приказа по БСМЭ, содержащий, в том числе: 1) инструкцию по судебно-медицинскому обеспечению изъятия органов и тканей от трупов-доноров после констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга на базе лицензированных организаций здравоохранения Санкт-Петербурга; 2) инструкцию по судебно-медицинскому обеспечению изъятия органов и тканей от трупов-доноров для целей осуществления трансплантации в лицензированных медицинских организациях здравоохранения Санкт-Петербурга; 3) форму отчета о работе бригады судебно-медицинских экспертов по изъятию органных и тканевых трансплантатов от трупов-доноров.

Главным в этих документах было описание показаний и противопоказаний к осуществлению судебно-медицинского обеспечения органного и тканевого донорства на базе лицензированных организаций здравоохранения Санкт-Петербурга.

Подчеркивалось, что судебно-медицинское обеспечение изъятия органов и тканей от трупов-доноров представляет собой комплекс мероприятий, которые выполняются в соответствии с требованиями действующих законов, приказов, распоряжений и инструкций, позволяет дать письменное «Заключение судебно-медицинского эксперта о возможности изъятия органов у трупа для трансплантации». Комплекс таких мероприятий должен обеспечивать:

- соблюдение необходимых требований, условий и порядка посмертной заготовки трансплантатов;
- решение всех экспертных вопросов при дальнейшем исследовании трупа;
- исключение из числа потенциальных трупов-доноров случаев, имеющих правовые, судебно-медицинские и медицинские противопоказания;
- требования по достойному отношению к телу покойного;
- обязательное присутствие судебно-

медицинского эксперта при операции изъятия органов и тканей от трупа-донора.

Изъятие органов и тканей от трупов-доноров осуществляется только в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, имеющих необходимые лицензии и разрешения.

Совместная работа хирургов-трансплантологов и судебно-медицинских экспертов возможна в рамках заключенных договоров между руководителями лицензированных учреждений здравоохранения и БСМЭ Санкт-Петербурга.

Посмертная заготовка органных трансплантатов может начинаться только после письменного разрешения руководителя (ответственного дежурного врача) того медицинского учреждения, на базе которого производится операция изъятия.

Судебно-медицинские эксперты, входящие в состав бригады с хирургами-трансплантологами городского Центра органного и тканевого донорства (ЦОТД), дежурят ежедневно, круглосуточно, включая выходные и праздничные дни, по утвержденному начальником Бюро графику. Дежурные эксперты должны быть в любое время доступны по телефону или мобильной связи. О своем месте нахождения и перемещениях по городу сообщают дежурному врачу-хирургу ЦОТД по выделенному служебному телефону.

Выезд судебно-медицинского эксперта осуществляется по телефонному звонку дежурного врача ЦОТД на автотранспорте центра. По окончании работ в лечебном учреждении судебно-медицинского эксперта доставляют этим же автотранспортом к месту работы или жительства в любое время суток.

Судебно-медицинские эксперты выезжают для совместной работы с хирургами-трансплантологами в медицинские учреждения, перечисленные в Перечне учреждений здравоохранения, в которых разрешено проводить забор донорских органов после констатации смерти человека, утвержденном распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

В случае констатации смерти человека, на основании диагноза смерти мозга, на базе лицензированных организаций здравоохранения Санкт-Петербурга – потенциального донора комиссия врачей (их перечень определен приказом МЗ РФ: в составе лечащего врача-анестезиолога-реаниматолога; врача-невролога; заведующего реанимационным отделением или ответственного дежурного врача больницы; врачей-специалистов по дополнительным методам исследований) устанавливает факт такой смерти и сообщает об этом:

а) в местное территориальное отделение полиции (обычным порядком);

б) специальной бригаде врачей-специалистов по забору органов, которые, в свою очередь, вызывают судебно-медицинского эксперта.

Судебно-медицинский эксперт, вызванный в медицинское учреждение (доставка транспортом ЦОТД), осматривает тело, изучает медицинскую документацию, Протокол установления смерти мозга в 2 экземплярах и определяет отсутствие судебно-медицинских противопоказаний по забору конкретного органа с точки зрения дальнейшей перспективы дальнейшего исследования трупа, оформляя «Заключение судебно-медицинского эксперта о возможности изъятия органов из трупа для трансплантации», заполняемое в 2 экземплярах.

После проведения операции изъятия судебно-медицинский эксперт участвует в оформлении Акта об изъятии почек или других органов и(или) тканей у трупа для трансплантации (в 2 экземплярах) по утвержденной форме. В Акте указывается, кем и какие органы или ткани были изъяты.

Составленные в 2 экземплярах три документа: 1) подшиваются в историю болезни; 2) передаются вместе с изъянными трансплантатами в соответствующее медицинское учреждение.

Судебно-медицинский эксперт письменно уведомляет территориальный орган прокуратуры о факте изъятия из трупа органов с целью трансплантации.

Правовыми, медицинскими и судебно-медицинскими противопоказаниями к забору органов и тканей от трупов доноров являются:

– изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкие родственники или законные представители заявили о своем несогласии на изъятие его органов и(или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту. При этом презумпция согласия предусматривает изъятие органов и тканей у трупа, не требующее обязательного запроса согласия его родственников;

– из числа потенциальных трупов-доноров (в нашей практике) исключаются:

- лица, являющиеся гражданами иностранных государств;
- случаи убийств;
- при выявленных дефектах оказания медицинской помощи и оформления медицинской документации;
- при наличии жалоб на ненадлежащее оказание медицинской помощи в лечебном учреждении;

• при неустановленном диагнозе и неясной причине смерти;

• если посмертное изъятие органов и тканей может препятствовать судебно-медицинской диагностике при проведении экспертизы трупа;

• при наличии подозрений на инфекционные заболевания;

• при наличии механических повреждений в зоне предполагаемой операции изъятия;

• в случаях, когда в ходе операции по изъятию органов и тканей выявляются ранее неизвестные повреждения в области зоны операции или другие обстоятельства, способные помешать дальнейшей судебно-медицинской экспертизе трупа. При этом операцию изъятия прекращают, а операционную рану ушивают;

• в случаях действий хирургов-трансплантологов, приводящих или которые могут привести к обезображиванию тела умершего. С целью предотвращения обезображивания тела умершего хирург-трансплантолог должен предусмотреть и выполнить косметическое протезирование.

О поступившем вызове и результатах выполненной работы дежурный судебно-медицинский эксперт отчитывается перед бригадиром, который ведет журнал выездов экспертов и сведений о проведенных изъятиях органов и тканей от трупов.

Органы и ткани от трупов-доноров, не использованные в медицинских целях при выявлении противопоказаний после изъятия, передаются в патологоанатомические отделения медицинских учреждений или Бюро судебно-медицинской экспертизы для морфологических исследований и последующей утилизации.

В результате обсуждения вопроса об организации оказания трансплантологической помощи жителям Санкт-Петербурга на совещании в прокуратуре предлагаемая форма организации совместной работы судебных медиков и трансплантологов, а также представленные документы были одобрены.

Констатировалось, что содержание документов полностью соответствует требованиям ФЗ РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-I, а также другим документам руководящим и регламентирующим этот вид медицинской деятельности. По результатам обсуждения было принято решение о возможности работ по трансплантации в рамках действующего законодательства, даны разъяснения по отдельным вопросам и был составлен Протокол рабочего совещания с подписью всех участников и визой прокуратуры «Согласовано».

С этого периода времени начался новый более

легитимированный период в совместной работе трансплантологов города и судебных медиков. В БСМЭ в начале каждого года утверждался график недельных суточных дежурств врачей. Каждый из них прошёл специальные курсы обучения по вопросам органного и тканевого донорства, которые были организованы специалистами Городского центра органного и тканевого донорства.

При появлении потенциального органного донора дежурного эксперта оповещали по телефону, а затем (в случае отсутствия клинических и лабораторных противопоказаний) за ним присылали служебный автомобиль для участия в процессе изъятия необходимых органов (преимущественно почек).

Сначала дежурящие врачи судебно-медицинские эксперты являлись совместителями в Городском центре органного и тканевого донорства. Затем, с целью «обеспечения независимости суждений», дежурящие судебные медики обеспечивались ставками Комитета по здравоохранению города. А на последнем, текущем этапе эта деятельность была вменена в обязанность БСМЭ Санкт-Петербурга и осуществляется в рамках отдельного государственного задания при тесном сотрудничестве с главным трансплантологом Комитета по здравоохранению города.

В заключение следует отметить, что описанная форма судебно-медицинского обеспечения посмертной трансплантации почек, сложившаяся в Санкт-Петербурге как комплекс мероприятий, направлена на:

1. Правовую защищенность врачей судебно-медицинских экспертов и других участников процесса трансплантации органов и тканей путем исключения из числа потенциальных трупов доноров, случаев, имеющих правовые и судебно-медицинские противопоказания.

2. Постоянное взаимодействие с правоохранительными органами и другими государственными инстанциями, осуществляющими надзор и контроль за соблюдением законодательства по вопросам трансплантации органов и тканей человека.

3. Обязательное лицензирование БСМЭ на право осуществления медицинской деятельности в виде участия в посмертном заборе (изъятии) органов и тканей человека.

4. Специальную подготовку врачей-экспертов к работе по изъятию органов и тканей на базе кафедр судебной медицины.

5. Неукоснительное соблюдение методических и технологических инструкций, распоряжений и приказов по БСМЭ, регламентирующих рабо-

ту врача судебно-медицинского эксперта на всех этапах его участия в процессе изъятия органов и тканей от трупа-донора.

6. Решение ряда организационно-хозяйственных, финансово-экономических и штатно-кадровых вопросов для создания материально-технической базы и условий, необходимых для выполнения задач БСМЭ по судебно-медицинскому обеспечению трансплантации.

Реализация указанного выше комплекса задач по судебно-медицинскому обеспечению трансплантации позволяет удовлетворять растущую потребность населения Санкт-Петербурга в специализированной медицинской трансплантологической помощи и сократить очереди больных, нуждающихся в указанном эффективном и экономичном методе лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Борт ГС, Исаков ВД. Подбор трупа-донора в условиях крупного города. Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. СПб., 2010. С. 8

Board GS, Isakov VD. Selection of a donor corpse in a large city. Topical issues of tissue and cell transplantation. St. Petersburg, 2010. P. 8

2. Лаврентюк ГП, Василенко ВВ, Исаков ВД. Судебно-медицинское обеспечение трансплантации в Санкт-Петербургском Государственном учреждении здравоохранения Бюро судебно-медицинской экспертизы. Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. СПб., 2010. С. 9

Lavrentyuk GP, Vasilenko VV, Isakov VD. Forensic support of transplantation in the St. Petersburg State Health Institution Bureau of Forensic Medical Examination. Topical issues of tissue and cell transplantation. St. Petersburg, 2010. P. 9

3. Галибин ОВ, Суслов ДН. К вопросу о законодательном обеспечении тканевой и клеточной трансплантации. Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. СПб., 2010. С. 10

Galibin OV, Suslov DN. On the issue of legislative support for tissue and cell transplantation. Topical issues of tissue and cell transplantation. St. Petersburg, 2010. P. 10

4. Горбачева ТВ, Исаков ВД. Возможности судебно-химического отделения БСМЭ для решения вопросов трансплантации. Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. СПб., 2010. С. 11–12

Gorbacheva TV, Isakov VD. Possibilities of the forensic chemical department of the BSME to solve transplantation issues. Topical issues of tissue and cell transplantation. St. Petersburg, 2010. S. 11–12

5. Исаков ИВ. Возможности лабораторной базы биологического отделения БСМЭ в оценке пригодности трупа-донора. Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. СПб., 2010. С. 13–14

Isakov IV. Possibilities of the laboratory base of the biological department of the BSME in assessing the suitability of the donor corpse. Topical issues of tissue and cell transplantation. St. Petersburg, 2010. S. 13–14

Сведения об авторах:

Проф. Ягмуров Оразмурад Джумаевич, д-р мед. наук 195067, Россия, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения Бюро судебно-медицинской экспертизы, началь-

ник бюро. Тел.: (812) 544-17-17; E-mail: sudmed@zdrav.spb.ru. ORCID: 0000-0002-0200-8474

Проф. Исаков Владимир Дмитриевич, д-р мед. наук
195067, Россия, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10.
Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения Бюро судебно-медицинской экспертизы, заведующий методическим кабинетом. Тел.: (812) 544-17-17; E-mail: profivd@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9127-2631

Виктор Владимирович Василенко
195067, Россия, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10.
Санкт-Петербургское Государственное учреждение здравоохранения Бюро судебно-медицинской экспертизы, заведующий отделом экспертизы трупов. Тел.: (812) 544-17-17; E-mail: sudmed@zdrav.spb.ru. ORCID: 0000-0003-4616-0969

About the authors:

Prof. Orazmurad D. Yagmurov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 195067, Russia, St.-Petersburg, Ekaterininsky Ave., 10, St.-Petersburg State Health Institution Bureau of Forensic Medical Examination, head of the methodical office, Head of the Bureau, Phone: (812) 544-17-17; E-mail: sudmed@zdrav.spb.ru. ORCID: 0000-0001-9127-2631

Prof. Vladimir D. Isakov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 195067, Russia, St.-Petersburg, Ekaterininsky Ave.,

10, St.-Petersburg State Health Institution Bureau of Forensic Medical Examination, head of the methodical office, Head of the Department. Phone: (812) 544-17-17; E-mail: profivd@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9127-2631

Viktor V. Vasilenko, MD

Affiliations: 195067, Russia, St.-Petersburg, Ekaterininsky Ave., 10, St.-Petersburg State Health Institution Bureau of Forensic Medical Examination, head of the methodical office, Head of the Department of Examination of Corpses. Phone: (812) 544-17-17; E-mail: sudmed@zdrav.spb.ru. ORCID: 0000-0003-4616-0969

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 04.12.2022;
одобрена после рецензирования 15.02.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 04.12.2022;
approved after reviewing 15.02.2022;
accepted for publication 28.04.2022

© А.И. Неворотин, И.В. Авсиевич, И.М. Суханов, 2022
УДК 61 : 002 : 811.111

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-99-113

ПУБЛИКАЦИЯ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ДЛЯ АНГЛОЯЗЫЧНОГО ЖУРНАЛА. ЧАСТЬ 6

*Алексей Иосифович Неворотин¹, Ирина Владимировна Авсиевич²✉,
Илья Михайлович Суханов³*

¹⁻²Научная лаборатория электронной микроскопии Научно-клинического Центра патоморфологии (НКЦ), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова;

³лаборатория фармакологии поведения Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

¹ nevorotina@1spbgmu.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0631-5751>

² uirkl26@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0631-5751>

³ ilia.sukhanov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-9251-9923>

РЕФЕРАТ

Данная статья является продолжением анализа и обсуждения книги профессора А.И. Неворотина «Матричный фразеологический сборник: пособие по написанию научной статьи на английском языке». Матричный фразеологический сборник – это своеобразный каталог текстовых образцов из статей, отобранных из передовых англоязычных научных журналов и систематизированных таким образом, что при написании статьи на английском языке российские исследователи могут без особых усилий найти примеры, пригодные для трансформации в текст их собственной работы. Кроме того, основой каждого примера из сборника служит матрица, которая может быть преобразована соответствующим образом, сохраняя семантические и синтаксические отношения между элементами и, наконец, вставлена в текст. Шестая часть этой серии статей посвящена самому важному аспекту научной работы – обсуждению полученных результатов. И как частность – особенностям научного мышления. Даны предпочтительные обороты и наиболее уместные термины.

Ключевые слова: англоязычный журнал, научная статья, сравнительная оценка

Для цитирования: Неворотин А.И., Авсиевич И.В., Суханов И.М. Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 6. *Нефрология* 2022;26(2): 99-113. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-99-113

PUBLICATION OF A SCIENTIFIC ARTICLE IN FOR AN ENGLISH-LANGUAGE JOURNAL. PART 6

Alexej I. Nevorotin¹, Irina V. Awsiewitsch²✉, Ilia M. Sukhanov³

¹⁻² Laboratory of Electron Microscopy, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

³ Laboratory of Behavioural Pharmacology Department of Psychopharmacology Valdman Institute of pharmacology, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

¹ nevorotina@1spbgmu.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0631-5751>

² uirkl26@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0631-5751>

³ ilia.sukhanov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-9251-9923>

ABSTRACT

This article is the continuation of analysis and discussion from the book by Professor AI Nevorotin "Matrix phraseological collection: a manual for writing a scientific article in English". The Matrix phraseological collection is a kind of catalog of text samples. The samples were from articles selected from the leading English-language scientific journals and were systematized in such a way that when writing an article in English, a Russian researchers are able easy to find examples suitable for his/her own work. Furthermore, the selected samples can be transformed accordingly saving the semantic and syntactic relations between the elements and, finally, be inserted into the text. The sixth part of this series of articles is devoted to the most important aspect of scientific work: the discussion of the results obtained. And, in particular, the peculiarities of scientific thinking. Preferred phrases and most relevant terms are presented.

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

For citation: Nevorotin AI, Awsiewitsch IV, Sukhanov IM Publication of a scientific article in for an english-language journal. Part 6. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2): 99-113. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-99-113

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (DISCUSSION)

НАУЧНОЕ МЫШЛЕНИЕ (1) (ДУМАТЬ, ПОДРАЗУМЕВАТЬ)

Думать

(думать, обдумывать, рассматривать, считать, рассуждать)

1. **When one thinks of patterns of memory-related blood flow changes, one of the obvious distinctions to consider is that between encoding and retrieval.**

Перевод: Когда думают об образцах..., одним из очевидных различий, (которое следует) учесть, является таковое между...

2. **These observations should re-focus how we think about memory.**

Перевод: Эти наблюдения должны сместить фокус (~ интереса) относительно того, что (как) мы думаем о памяти.

3. **I expect that “real” memory is thought to have a more complicated mechanism.**

Перевод: Я ожидаю, что ...память, как считают, имеет более сложный механизм.

4. **Delta receptor are thought to represent a fourth type of ionotropic glutamate receptors (reviewed by Hollmann and Heinemann, 1994).**

Перевод: ...рецептор, как считают, представляет собой...

5. Each synapse that is capable of responding with plastic changes **contains receptors or channels that can be thought of as ‘fast-acting plasticity processors’ (FAPPs).**

Перевод: ...содержат рецепторы или каналы, которые можно рассматривать в качестве...

6. Synaptic tagging **encourages (allows) us to think of LTP in the context of the entire neuron.**

Перевод: ...побуждает нас (позволяет нам) думать о... в контексте...

7. **A bathtub analogy can be helpful way to think about the steady state model.**

Перевод: Аналогия с ванной может оказаться полезным способом размышления о...

8. **Perfusion of excess inhibitory peptides containing the HAV sequence is thought to be necessary for homophilic cadherin interaction.**

Перевод: Перфузия... как считают, необходима для...

9. **The usual way of thinking about associativity is of two or more inputs.**

Перевод: Обычный путь мышления о... это о двух или более...

10. **We now offer a framework for thinking about memory representation in the cerebral cortex.**

Перевод: А теперь мы предлагаем канву для размышлений о...

11. **In thinking about associativity, we should now recognize that persistence can be v**

Перевод: Думая о..., нам следует признать, что...

12. **However, these diverse findings can be consolidated by thinking about memory as encoded in two general ways. First...**

Перевод: ...эти разнообразные находки могут быть слиты воедино думая (~ если думать) о памяти как о...

13. **Now we consider the question of where path integration might be accomplished in the rodent brain.**

Перевод: А сейчас мы рассмотрим вопрос о том, где...

14. **Consider a case in which only two stimuli are employed as the samples and comparison stimuli.**

Перевод: Рассмотрим случай, в котором...

15. **One can consider this field from a different perspective, however.**

Перевод: Можно рассмотреть эту область с другой стороны...

16. **Difficult problems that must be considered by such an approach include how many different episode memories could be stored in the hippocampus.**

Перевод: Трудные проблемы, которые должны быть рассмотрены с использованием такого подхода, включают в себя то, сколько...

17. **To explain this conclusion further, it is useful to consider brain maps over a longer time scale, that of the evolutionary history that led to specific maps.**

Перевод: Чтобы далее объяснить это заключение, полезно рассмотреть...

18. **In these experiments, the thermocouple probe is considered to be a thin solid cylinder of thermal conductivity much higher than air heated by a constant heat source.**

Перевод: ...зонд рассматривается как тонкий сплошной цилиндр...

19. **This observation led Kandel et al. [11] to consider the possibility that the Aplysia MAP kinase might be an important regulator of LTF.**

Перевод: Это наблюдение привело Kandel et al. [11] к тому, чтобы рассмотреть возможность того, что...

20. **Considering (By considering) the amino acid composition of this segment, a flexible, extended conformation seems the most likely.**

Перевод: Рассматривая... состав этого сегмента, гибкая, растянутая конформация представляется наиболее вероятной.

21. **In considering these factors, it is first important to highlight the features of the primary responses.**

Перевод: При рассмотрении этих факторов прежде всего важно выдвинуть на первый план...

22. The presynaptic input is **an obvious candidate in considering which factors determine** the postsynaptic receptor composition.

Перевод: ... является очевидным кандидатом (~ при рассмотрении) того, какие факторы определяют...

23. **As suggested above, another consideration is that** design features may be linked.

Перевод: Как предположено выше, еще одним рассуждением является то, что...

24. **These considerations suggest that** neuronal coated vesicles partake in a specialized endocytoc pathway.

Перевод: Эти рассуждения наводят на мысль о том, что...

25. **We give extended consideration to the process through which** naive CD4⁺ cells acquire distinct cytokine-producing pattern.

Перевод: Мы даем расширенное рассмотрение (~ обсуждение) того процесса, посредством которого...

26. **This possibility deserves serious consideration because** many CD44 cells in normal mice appear to be locked in G1.

Перевод: Эта возможность заслуживает серьезного (~ рассматривания), поскольку...

27. **Before turning to a consideration of these factors, one very important question to answer is whether** an individual pT_H cell can give rise to cells that produce IL 4.

Перевод: Прежде чем обратиться к рассмотрению этих факторов, один очень важный вопрос состоит в том, чтобы ответить, может ли... дать начало...

28. The lack of higher order structures in the presence of Ca²⁺ is **unexpected from** the Ca²⁺ dependence of cadherin-mediated cell adhesion **and also in consideration of** the physiological function of strand dimers for promoting cell adhesion.

Перевод: ...является неожиданным, исходя из..., а также при рассмотрении...

29. **The present considerations, consistent with** Hebb's (1949) model, **suggest that the memory should be conceived as** intimately intertwined with information processing in the cortex.

Перевод: Представленные рассуждения, согласующиеся с моделью... наводят на мысль о том, что памяти следовало бы быть рассматриваемой (~ память следует рассматривать) как...

30. **Memories are conceived of as** a complex of multidimensional stimuli.

Перевод: Воспоминания рассматриваются как... стимулы...

31. **We reasoned that its active site could possibly be used as** a fixed point of reference against which the position of SP and SA sequences in the translocase can be measured.

Перевод: Мы рассуждали, что его активный сайт мог бы быть использован как...

32. **A similar type (line; way) of reasoning followed when** Adrian [2] showed that the part of the somatotopic maps for sensitive skin are magnified.

Перевод: Подобный тип (линия; способ) рассуждения последовал когда... показал, что...

33. **The reason that** Milner and Penfield focused on the hippocampal region was that the patient had had his temporal lobectomy in two stages.

Перевод: Резон (~ соображение, рассуждение – но не причина как мотив – А. Н.), по которому... сфокусировали внимание на... область, состояла в том, что...

34. **It is reasonable to suppose that,** for many antigens of restricted accessibility, self-ignorance rather than tolerance is the norm.

Перевод: Резонно полагать, что...

35. **Although these methods are reasonable in cost,** they are extremely time consuming and useful only in shallow wound.

Перевод: Хотя эти методы разумны (~ приемлемы) по цене...

36. **They speculated that** this effect is due to plasma shielding, **which also was a reasonable explanation for the present observations in** nail tissues.

Перевод: Они рассуждали (спекулятивно, т. е. чисто умозрительно – А. Н.), что..., что также было разумным (~ резонным) объяснением для представленных наблюдений на...

37. It was demonstrated that **this approach is at least as reasonable as that which suggests** that true forgetting occurs, but certainly more useful.

Перевод: ...этот подход по крайней мере столь же резонен, как и тот, который предполагает...

Подразумевать

(представлять себе, подразумевать, иметь в виду, подозревать)

1. **We can only imply the molecular events that set into motion** the changing state of the cells as they move from one quantal stage to another.

Перевод: Мы можем только представлять себе молекулярные события, которые запускают в действие...

2. **This implies that there is** a leak mechanism that must be accounted for by the model.

Перевод: Это подразумевает, что имеется...

3. **These findings (The present results) imply that** interstitial laser coagulation should be performed with a cylindrical diffusing-tip fiber.

Перевод: Эти данные (настоящие результаты) подразумевают, что...

4. In contrast, TCR transgenic mice usually have no DP cells in the thymus in the presence of cell-MHC plus peptide, **(thus) implying that** negative selection at or before the step of DP blast cells has occurred [22].

Перевод: ...(тем самым) подразумевая, что...

5. **Several studies have implicated cAMP as** a second messenger in presynaptic facilitation.

Перевод: Несколько работ (~ имели в виду причастность, замешанность) cAMP в качестве...

6. Members of two distinct classes of PTKs, of the Src family and of the Syk/ZAP-70 family, **have been implicated in** TCR and BCR signal transduction.

Перевод: ... подразумевались в (~ причастности) к... трансдукции.

7. **Recent studies** in mice, the fruit fly *D. Melanogaster*, and the marine snail *Aplysia californica* **have implicated specific molecules that control** adhesive interactions at the synapse **in the formation of LTP** [3, 14].

Перевод: Недавние работы... установили причастность, (“улучили”, “взяли с поличными” – А. Н.) специфические молекулы, которые контролируют... в формировании...

8. **The implication of this way of looking at things is that** the synthesis of plasticity-related proteins will be continuous rather than phasic.

Перевод: (~ Подразумеваемая вовлеченность) этого (~ взгляда на вещи) состоит в том, что...

9. **What are the implications of variable persistence for the possible role of LTP in memory?**

Перевод: Каковы соображения о варьирующей устойчивости по отношению к возможной роли...?

10. **These new findings in Aplysia may have important implications for other organisms** including insects and mammals.

Перевод: Эти новые данные, возможно, имеют важные причастности (~ причастны) к другим организмам...

11. **The several findings on nondeclarative memory storage carry with them the important implications that** the cellular representation of short-term memory involves co-valent modifications of pre-existing proteins.

Перевод: Несколько данных о... несут с собой важные (~ соображения) о том, что...

12. **The implication extends to standards of care and health policy, and may extend to reimbursement for specifically effective therapeutic modalities.**

Перевод: Эта причастность распространяется на стандарты...

13. **It was implicit in the cognitive approach to behavior that** each perceptual or motor act has an internal representation in the brain.

Перевод: (~ Было принято безоговорочно) в... подходе к поведению, что...

14. **Ideas about memory storage have too often been guided by an implicit view that** memories are entities that can be distinguished from perceptions, actions and thoughts.

Перевод: Идеи о... часто руководствовались безоговорочным взглядом (или – неочевидным, но подразумеваемым всеми взглядом; в данном контексте второе ближе к истине – А. Н.) на то, что...

15. **Before considering DMTS findings, let us be clear about what we mean by** proactive interference.

Перевод: Перед рассмотрением... данных... давайте внесем ясность о том, что мы подразумеваем под...

16. First, the session **built a general definition of what is meant by** combinatorial synthesis, including the issues of molecular diversity and screening strategies.

Перевод: ...выстраивала общее определение о том, что подразумевается под (означает)...

17. **Thus, it has to be born in mind that,** because of their resting state, late memory cells probably give appreciably slower responses to the test antigen than do recent, activated memory cells.

Перевод: Таким образом, следует иметь в виду, что...

18. **Bearing in mind that,** under defined conditions, the clonal elimination of lymphocytes at the end of the primary response is incomplete, memory cell generation could be viewed as a trickle-through of cells that escape antigen-induced death.

Перевод: Имея в виду то, что...

19. **With this in mind,** Heinemann et al. (1992) succeeded in converting a Na⁺ channel into a Ca²⁺-preferring channel by point mutations that increased the negativity of the inner ring.

Перевод: Имея это в виду (~ с этим на уме), Heinemann et al. (1992) преуспел в...

20. **We suspect, however, that no such simple solution is forthcoming.**

Перевод: Мы подозреваем, однако, что ни одного столь простого решения нет на подходе.

21. **It has long been suspected that** self-generated, spontaneous brain oscillations **play a fundamental role in** brain activity.

Перевод: Давно подозревалось, что... играют фундаментальную роль в...

22. **One reason for this variance is suspected to be** uncontrolled mental states of subjects in the imagery task.

Перевод: Одной причиной этого расхождения, как подозревают, являются...

23. In this article, we will review some of the molecules **that are known or suspected of** modulating the lymphocyte response to antigen.

Перевод: ...которые, как о них знают или подозревают, модулируют...

24. **This raises the suspicion that** the maps may generally defined represent average responses, but do not reflect a truly typical individual response to a stimulus.

Перевод: Это вызывает подозрение в том, что...

НАУЧНОЕ МЫШЛЕНИЕ (2)

(ПРЕДЛАГАТЬ НОВОЕ, ОЖИДАТЬ, ПРЕДВИДЕТЬ)

Предлагать новое

(предлагать, выдвигать что-то новое, придумывать)

1. Hebb (1949) **proposed that** the cortex **might sustain** sensory and motor representations at least briefly in reverberating circuits.

Перевод: ...предложил (идею), что... могла бы поддерживать...

2. **We have proposed a model (mechanism) of early** hematopoiesis **wherein** a specific microenvironment for stem cell self-removal of stasis exists (Figure 1) (Uchda et al., 1993).

Перевод: Мы предложили модель (механизм) раннего гемопоэза, в которой...

3. **We proposed that** the lack of sensitivity could be attributed the experimental design.

Перевод: Мы выдвинули (идею) о том, что...

4. Salpeter and colleagues have **proposed** a “saturated disc” **model where** release of Ach from a single vesicle nearly saturate the receptors [Dartols et al., 1991].

Перевод: ...и коллеги предложили модель..., где...

5. **A model has been proposed wherein** leukemogenic retroviruses bind to and stimulate these T cells via their TCR [23, 46].

Перевод: Была предложена модель, в которой...

6. The selective down-**regulation** of the transmembrane apCAM **has been proposed to remove inhibitory constraints on** adhesive contacts between sensory neuron processes that normally inhibit growth.

Перевод: (Идея) – регуляции была предложена с тем, чтобы устранить тормозные ограничения на...

7. **An analogous account in humans has also been proposed** [13].

Перевод: Аналогичный отчет (~ детальное описание) по человеку (как биологическому виду – А. Н.) также был предложен.

8. **It has been proposed that** FDC-bound antigen drives these germinal center B cells and perhaps T cells [Hardie et al., 1993].

Перевод: Была выдвинута идея о том, что...

9. **In one PET study of** neuroanatomical correlates of novelty versus familiarity [68], **it was proposed that** novelty assessment represents an early stage of long-term memory encoding.

Перевод: В одной работе по... была выдвинута идея о том, что...

10. **This proposal leads to the prediction that** experimental modulation of the glutamate profile should have a smaller effect at similar synapses.

Перевод: Эта (выдвинутая идея – не предположение, судя по контексту – А. Н.) ведет к предсказанию того, что...

11. In addition, by varying laser perforation size and number **a new way of controlling** drug delivery way **can be conceived**.

Перевод: ...новый путь контроля... может быть задуман.

12. Rowfarg et al. [243] **conjectured that** spontaneous, repetitive activation of circuitry in the CNS during REM sleep facilitates circuit development and maintenance.

Перевод: ...придумал (в виде конъюнктурной идеи или догадки), что...

13. **In support of this conjecture,** single neurons with endogenous oscillatory properties are of wide taxonomic occurrence.

Перевод: В поддержку этой (~ конъюнктурной) идеи (догадки)...

Ожидать

(ожидать, надеяться)

1. Okadaic acid is a potent inhibitor of PP1, **so we expected this drug to block** the NMDA-stimulated dephosphorylation of the FMPA receptor.

Перевод: ...поэтому мы ожидали, что этот препарат блокирует...

2. **Based on this evidence one should expect to find** striking memory-related neural activity in the hippocampus.

Перевод: На основании этого свидетельства следует ожидать обнаружить (= ждать обнаружения – А. Н.) ...активность...

3. **If this is true, we should expect to get results very similar to those reported above** for both NH₂-terminal and internal topogenic sequences.

Перевод: Будь это так, нам следовало ожидать получить результаты, очень сходные с таковыми, о которых доложено выше...

4. **This is something one could hope for but might not expect to see in practice.**

Перевод: Это нечто, на что можно было бы надеяться, но не ожидать того, чтобы увидеть на практике.

5. **This was expected, because** the folded subunits of MDH will expose some hydrophobic surface until they have bound another subunit.

Перевод: Этого (и) ожидали, поскольку...

6. **This error is expected to be significantly lesser after** automatic edge detection.

Перевод: Эта ошибка (погрешность), как ожидают, будет существенно меньшей после...

7. **It might be expected that** further developments in this field will be driven by technologies that allow investigators to address increasingly large libraries.

Перевод: Можно было бы ожидать, что...

8. **This CDDP reaction would be expected to occur** near the tumor margin in the current study at 45 °C.

Перевод: Эта... реакция, как ожидалось бы, происходит...

9. **In terms of the CaM kinase II model, it would be expected that** kinase II **would be** phosphorylated during LTP.

Перевод: В понятиях... модели... можно было бы ожидать, что... была бы...

10. **The finding that LTD is associated with a selective dephosphorylation of Ser-845 was unexpected.**

Перевод: Находка того, что..., была неожиданной.

11. The statistically significant greater wound strength of the control incisions for each of the time intervals **was not unexpected, especially considering** the energy required to penetrate the rat skin.

Перевод: ...не была неожиданной, особенно принимая во внимание...

12. **LTP saturation may have the expected effect in limited circumstances.**

Перевод: ...возможно имеет ожидаемый эффект в ограниченных условиях.

13. **As expected based on the demonstrated concentration dependency of crowding, this restriction was observed only** in undiluted extracts.

Перевод: Как ожидалось на основании... зависимости от..., это ограничение наблюдалось только...

14. Thus, **our initial expectation was that** LTD would be associated with a dephosphorylation of Ser-831, the CaMKII site on GluRI.

Перевод: ...наше первоначальное ожидание состояло в том, что...

15. **Consistent with these expectations,** in nearly every experiment to date blocking hippocampal LTP results in the same pattern of deficit and spared function.

Перевод: В согласии с этими ожиданиями...

16. Progress in this area has in turn made possible a molecular-based neurology, **a neurology that will, one hopes, finally be able to** address the degenerative diseases of the brain that have for so long eluded our best scientific efforts.

Перевод: ...нейрология, которая, (надо) надеяться, в конечном счёте будет в состоянии...

17. **The experimental tractability of the model organisms, it was hoped, would facilitate elucidation of** the functions of genes and proteins.

Перевод: Экспериментальная (~ подконтрольность, возможность манипулировать)..., как надеялись, способствовала бы выяснению...

Предвидеть

(предвидеть, предсказывать, предчувствовать)

1. **It is anticipated that these general methods will be extended to many** other enzyme targets.

Перевод: Предвидят, что эти общие методы будут распространены на многие...

2. **Anticipated events are sometimes referred to as** prospective memory.

Перевод: На предчувствуемые (так по контексту – А. Н.) события иногда ссылаются как на...

3. **As anticipated, such activation may be induced by the treatment of macrophages with IFN.**

Перевод: Как (и) предвидели, такая активация возможно индуцируется...

4. A set point **model predict that** with overexpression of the VACHT, vesicle would fill more quickly.

Перевод: Модель предсказывает, что...

5. Regardless of the illumination method, **it is difficult to predict** the light intensity distribution in the target **from** the tissue's optical properties.

Перевод: ...трудно предсказать... исходя из...

6. The synaptic-tag **hypothesis also makes a number of other predictions. One is that...**

Перевод: ...гипотеза также делает ряд предсказаний. Одно из них состоит в том, что...

7. **It also makes the false prediction that** application of protein-synthesis inhibitors shortly after LTP induction should have no effect on LTP persistence.

Перевод: Она делает также неверное предсказание о том, что...

8. is critical that we find ways to show real neural activity patterns as well as changes in neural activity associated with learning **that would be predicted by alterations in synaptic weights.**

Перевод: ...которые были бы предсказаны (на основании) изменений в...

9. Thus the contraction rate of a FPCL **can be modulated in a predictable fashion (way)** using ATPL by establishing a relationship between fibroblast viability and phototoxin dose generated.

Перевод: ...может быть смоделирован предсказуемым путем...

10. **It is difficult to envisage how** the strengths of these synapses could be stored in the nucleus.

Перевод: Трудно предвидеть (вообразить, представить мысленно – А. Н.), каким образом...

НАУЧНОЕ МЫШЛЕНИЕ (3)

(ПРЕДПОЛАГАТЬ, ПОЛАГАТЬ, ДОПУСКАТЬ)

Предполагать

1. (предполагать, наводить на мысль) Dederich **suggested** that 99.5% cell kill **requires less than** 200 J/cm² and that sterilization of experimental root canals require kilojoules per cm².

Перевод: ...предположил, что... требует менее, чем...

2. **Our most recent findings suggest** that early LTP can be stabilized and thus transformed into late LTP.

Перевод: Наши самые недавние данные предполагают (= наводят на мысль о том, свидетельствуют о том), что...

3. **In agreement with this assumption, we suggest** that segments of the hippocampal network alternate between read-in mode and read out mode.

Перевод: В согласии с этим допущением мы предполагаем (напрашивается вывод), что...

4. **Summarizing the effect of aminergic innervation on late LTP, we suggest** that strong, artificial stimulation simultaneously activates glutamatergic and aminergic receptors.

Перевод: Суммируя эффект..., мы предполагаем, что...

5. **The authors suggest** that this may be due to oligomerization of the mutant protein with the endogenous *Xenopus* transporters.

Перевод: Авторы предполагают, что это, возможно, происходит благодаря...

6. **This finding led the author to suggest** that hippocampal memory hypothesis must be revised.

Перевод: Этот результат привел автора к тому, чтобы предположить, что гипотеза... должна подвергнуться ревизии.

7. Such behavior **suggests** that the current laser fiber technology is not well optimized since tissue incision depends intimately and apparently solely on degrading the very fiber the surgeon is using.

Перевод: ...наводит на мысль (= предполагает), что современная... технология... не (достаточно) хорошо оптимизирована...

8. **This suggests** that higher amounts of cell-associated conjugate can be obtained by using higher conjugate concentrations.

Перевод: Это наводит на мысль о том, что...

9. **Recent work suggests** that enhancement of the AMPA current by CaM kinase II and by LTP shares a common locus [33, 34].

Перевод: Недавнее исследование наводит на мысль о том (~ вызывает предположение о том), что...

10. **These observations suggest** that the hippocampal code differs substantially from that of the cerebellar cortex.

Перевод: Эти наблюдения вызывают предположение (= наводят на мысль) о том, что...

11. **The present considerations suggest** that memory should be conceived as intimately intertwined with information processing in the cortex.

Перевод: Представленные рассуждения наводят на мысль о том, что память следует рассматривать как...

12. **Collectively, these studies suggest** that Lck plays an important function in the initiation of TCR signal transduction.

Перевод: По совокупности эти исследования вызывают предположение (= наводят на мысль) о том, что...

13. **Taken together, the studies in *Drosophila*, *Aplysia*, and rodents suggest** that these quite different types of memory share a common set of molecular systems for the consolidation of short-term to long-term memory.

Перевод: Взятые вместе исследования на... наводят на мысль о том, что...

14. **It has been suggested** that carbon from desiccated tissues causes the intense heat that then damages the fiber tip [15, 21–25].

Перевод: Предполагалось, что...

15. **From studies of visual system development, it has been suggested** that activity through synaptic NMDA receptors may lead to their down-regulation [61].

Перевод: Из (на основании) исследований развития... было выдвинуто предположение, что...

16. **A possibility to probe SP/SA-translocase interactions in greater detail was suggested by a previous study** where we found that engineered Asn-Ser-Thr glycosylation acceptor sites can be modified by the oligosaccharyl transferase enzyme [14].

Перевод: Возможность прозондировать..., была предложена (~ высказана в виде предположения) предполагающей работой...

17. **Three new reports** in this issue of *Neuron*, each with a distinct approach, **provide clues which suggest** that the cadherin family of cell adhesion molecules **might be involved in** just such a process.

Перевод: Три новых сообщения... дают ключ к разгадке, которая предполагает, что... могло бы быть вовлечено в...

18. Cell viability and contraction rate post-ATPL treatment **were strongly correlated, suggesting** that inhibition of contraction is a direct result of ATPL-mediated fibroblast killing.

Перевод: ...были сильно скоррелированы, вызывая предположение (= наводя на мысль) о том, что...

19. **Suggestive of this**, conversion of the ordinary LTP to a durable form termed L-LTP is blocked by inhibitors of transcription and protein synthesis [12, 22, 33].

Перевод: (~ Исходя из этого предположения), ...

20. **The suggestion is that** the human cross-reacting immunization **raised a population of** cross-reactive B cells.

Перевод: Предположение состоит в том, что... выращивала популяцию...

21. **This is reasonable to propose** that significant degradation of the glass fiber results from the chemical attack described here.

Перевод: Резонно предположить, что...

22. **These proposed benefits of** the Nd:YAG laser in irradiated head and neck surgery **were not evident in the present study**.

Перевод: Эти предполагаемые выгоды от... не были очевидными в настоящем исследовании.

Полагать

(полагать, считать; рассматривать что-то или смотреть на что-то в качестве чего-то; догадываться, ощущать)

1. **In an earlier paper [5] on this problem, I proposed the following solution: suppose** a group of kinase molecules localized at a synapse **became phosphorylated** during a synaptic event that was to be remembered.

Перевод: В более ранней статье по этой проблеме я предложил следующее решение: положим, что группа... стала фосфорилированной...

2. **Based on** the expression pattern and the clone homology to other cadherins, **we suppose that** CNRs **are likely to play a significant role in** axon guidance, target recognition, and synaptogenesis, much like the classical cadherins. **Suppose also that...**

Перевод: На основании... мы допускаем, что... скорее всего играют значительную роль в... Допустим также, что...

3. The synaptic-tag **hypothesis, however, supposes** that the time window arises from the interaction of the decay time course of the tag and kinetics of protein availability.

Перевод: ...гипотеза, однако, допускает, что...

4. **The model supposed the movement of** three gating particles for Na⁺ and for K⁺.

Перевод: Модель допускала (~ предполагала) движение...

5. **Supposing that** memories are encoded by specific neural circuits, the **formation** of memories **must involve** alterations in said circuitry.

Перевод: Допустив, что..., формирование... должно включать в себя...

6. **We believe this scenario to be likely for several reasons**.

Перевод: ...Мы считаем (интуитивно, т.е. верим – А. Н.), что такой сценарий вероятен по нескольким соображениям.

7. **We believe that** constant temperature does not provide a more uniform rate of coagulation and can eliminate carbonization.

Перевод: Мы считаем (= полагаем), что...

8. **We believe that** mail hypothesis is **intrinsically unlikely**.

Перевод: Мы полагаем, что гипотеза... (~ по внутренней сути) маловероятна (неправдоподобна).

9. **If these premises are untrue, as we believe they are**, the question itself, and answers proposed to it, can be viewed as more of a hindrance than an aid to the understanding of the relation between the hippocampus and memory.

Перевод: Если эти предпосылки неверны, как мы и полагаем, то...

10. **Most workers in the field believe that** the synaptic strength increases observed for longer that, say, eight hours after induction are the result of different mechanisms.

Перевод: Большинство исследователей в этой области полагают, что...

11. **It is believed that** the activated T cells stimulate cognate follicular B cells [22].

Перевод: Считается (= полагают), что...

12. **This temperature rise also is believed to oxidize** the optical fiber's acrylic cladding.

Перевод: Этот температурный подъем также, как считают (= полагают), окисляет...

13. **Although it is commonly believed that** silica glass is a very chemically inert material, **it is well known that** it is a very chemically active glass, especially in aqueous systems.

Перевод: Хотя обычно полагают, что..., хорошо известно, что...

14. **We may regard** state-dependent memory **as involving a change in** context.

Перевод: Нам можно рассматривать... память как вовлекающую в себя...

15. **Dreams should be regarded as** essentially inconsequential, excepting possible deleterious influences of nightmares.

Перевод: Сны следует рассматривать как (= смотреть на них как на)...

16. Symmetric particles **were regarded to occur** under nonphysiological conditions or as transient facultative intermediates [23].

Перевод: ...частицы, как их считали (=как на них смотрели), существуют...

17. **It would be sensible to regard these molecules as members of this group.**

Перевод: Было бы благоразумно смотреть на эти молекулы как на...

18. **Regarding clonal energy as a major tolerance mechanism faces another problem.**

Перевод: Рассмотрение энергии... в качестве... механизма наталкивается на еще одну проблему.

19. The distribution of mRNAs encoding Na^+K^+ -ATPase β – subunit isoforms **raises important questions regarding function of the β – subunit.**

Перевод: ...поднимает вопросы, рассматривающие...

20. **One can guess that the conformation of the spacer segment depends on the location of the C end.**

Перевод: Можно полагать, что...

21. **Since we can only guess at the conformation of the segment between the C end and the OT, all we can say is that the difference in physical distance between the active site and the two locations of the C-end in the range of 0.5-1.0 nm.**

Перевод: Поскольку мы можем только догадываться о..., все, что мы можем сказать, это то, что...

22. **We surmise that in novel environments, animals correct for drift due to their path integrator at certain distinguished locations.**

Перевод: Мы полагаем, что...

23. **We also feel that oligodendrocytes have a principal role in clustering sodium channels.**

Перевод: Мы также полагаем (согласно интуиции, чутью – А. Н.), что...

24. **We do not feel competent to judge whether these clusters are positioned by glial processes.**

Перевод: Мы не чувствуем (= считаем себя) компетентными, чтобы судить...

25. **Since the generation of heat does not occur, is felt that any effects seen are due directly to the laser irradiation.**

Перевод: Поскольку... не происходит, возникает ощущение, что...

Допускать

(делать допущение; принимать или признавать нечто как правильное, вероятное)

1. **In the past, it has been (generally) assumed that the primary candidate for regulating arachidonic acid release in the brain is a cPLA_2 .**

Перевод: В прошлом всеми допускалось, что...

2. Thus the thermocouple **temperature** of the medium **can be assumed to be constant** during the time taken for the thermocouple to reach thermal equilibrium.

Перевод: ...температура среды может быть принята как постоянная...

3. **If it is assumed that the effects of phosphorylating the PKA site are saturated under baseline conditions, then synaptic transmission may be modified.**

Перевод: Если принять, что..., то...

4. **Thus, it would be a mistake to assume that any T cell bears only one type of TCR.**

Перевод: Итак, было бы ошибкой принять, что...

5. **Assuming that the cytoplasmic concentration of AcH is relatively constant, then the inflow will be constant.**

Перевод: Принимая (= допуская), что... относительно постоянна, то (в этом случае) ... будет постоянным.

6. **Assuming no binding of conjugate to the cell, a cumulative uptake of $4\text{--}5 \times 10^5$ molecules of conjugate per cell is theoretically possible.**

Перевод: Допуская полное отсутствие связывания, ...теоретически возможен.

7. **Since LTP is saturable, addition of new synapses during L-LTP will provide the means to unsaturate the total synaptic strength, assuming that the new synapses are not already fully potentiated.**

Перевод: Поскольку ... допустив (принимая), что...

8. **We make the assumption that the domains I-VII, the G protein loop, and the C terminus are arranged as described for other receptors [21].**

Перевод: Мы делаем допущение, что...

9. **One assumption is that vesicle size stays constant, but overexpression of the VACHT might somehow increase vesicle size.**

Перевод: Одним допущением является то, что... но (при этом)...

10. **The underlying assumption is that memories can be stored in nerve networks through the changes in the strength of synapses.**

Перевод: Лежащее в основе (этого) допущение состоит в том, что...

11. **These assumptions were accepted based on the demonstration of selective effects of drugs such as AP5 that block the NMDA receptors [28].**

Перевод: Эти допущения были приняты на основании...

12. **This scenario rests on the assumption that naive and memory cells are quite similar in terms of their TCR affinity.**

Перевод: Этот сценарий покоится на допущении того, что...

13. The aberrant sensations **seem best explained by the assumption that** topographic maps of the missing limb are being accessed over new pathways from the trigger zones [27].

Перевод: ...представляются наилучшим образом объяснимыми путем допущения того, что...

14. The hemapoiетins comprise a set of molecules **that were first recognized as** a group owing to the common structure shared by their receptors.

Перевод: ...которые были впервые признаны в качестве...

15. **It is important to recognize that** these secreted T cell-derived cytokines should not be regarded as endocrine hormones.

Перевод: Важно признать, что...

16. **The recognition that** the type of immune response **may directly determine the protective character of this response, has focused great attention to** the factors that control the induction of particular cytokine-producing profiles.

Перевод: Признание того, что... возможно непосредственно определяет защитный характер этого ответа, сконцентрировало очень много внимания на...

17. **In addition, we presume that** the presence of GluR2 and NMDAR1 at the same synapse represent independent oligomeric receptor complexes.

Перевод: Вдобавок мы допускаем, что...

18. Surface potential **recording is presumed to provide a more precise** and interpretative map than surface recording.

Перевод: ...запись, как допускают, обеспечивает более точную...

19. Smooth muscle fibers **are then presumably stimulated to migrate** to the luminal surface and proliferate.

Перевод: ...волокна затем, вероятно, стимулируются с тем, чтобы мигрировать...

20. **A tag will presumably identify** a specific subset of proteins but beyond that, the tag-macromolecule relationship is promiscuous.

Перевод: "Этикетка", вероятно, будет идентифицировать...

21. **It is conceivable that** during the read-in mode of processing, the axonal output of the neuron is relatively unimportant, or even blocked.

Перевод: ...Вероятно (~ допустимо), что...

НАУЧНОЕ МЫШЛЕНИЕ (4)

(АНАЛИЗИРОВАТЬ, ОБСУЖДАТЬ)

Анализировать

(анализировать, анализ)

1. **This is the kind of research that systematically analyzes the** anatomical and behavioral **patterns of interests** in their natural constituent environments.

Перевод: Это – вид исследования, который систематически анализирует... образцы... интересов...

2. **Both class I and class II molecules have been analyzed by** X-ray crystallography.

Перевод: Молекулы как I, так и II классов, были проанализированы с помощью...

3. **As a first step, it will prove useful to analyze LTP in the context of** simple nondeclarative **forms of** memory, such as conditioned eyeblink or conditional fear.

Перевод: В качестве первого шага полезным окажется проанализировать... в контексте простых... форм...

4. **A reasonable conclusion from analyzing these TCR trenagenic models is that it is possible for** either positive or negative selection.

Перевод: Резонным заключением (~ исходя из анализа) этих моделей является то, что таковое (заключение – А. Н.) возможно для...

5. **Applying a molecular genetic approach to this system may prove to be a good initial strategy for analyzing exactly what aspects of LTP are important for** memory storage.

Перевод: Применение... подхода для этой системы, возможно, окажется хорошей исходной стратегией для того, чтобы анализировать точно, какие из аспектов... важны для...

6. **Analysis of the level of TCR expression revealed that** it is not a continuum.

Перевод: Анализ уровня... впервые вскрыл (=показал впервые), что...

7. **Finally, analysis of** mice in which the IL4 gene has been disrupted by gene targeting **revealed that** in response to infection with N.brasilliensis, the amount of IL-5 made by CD⁺ T cell response was 5 -to 10 fold less than in control mice.

Перевод: Наконец, анализ... впервые показал, что...

8. **Statistical analysis of h** region in eukaryotic SP and SA sequences **suggests that** a critical length of $n = 17-18$ residues is not unique to poly-Leu segments.

Перевод: Статистический анализ... наводит на мысль о том, что...

9. **Computer-assisted analysis of** the amino acid sequences of the 5HT_{2c} receptor **predicts that** this protein has eight hydrophobic regions capable of forming helical structures.

Перевод: Компьютерный анализ... предсказывает, что...

10. **The initial analyses in the 1970s focused on** short-term changes.

Перевод: Начальный анализ... фокусировался на...

11. **An alternative analysis of** the observed temperature decrease **should also provide a means of accounting for** the artifact discussed here.

Перевод: Альтернативный анализ... должен также бы предоставить средство для объяснения...

12. **Analyses** of neural activity have focused on the distinct trial periods associated with sample presentation.

Перевод: Анализ (в этом значении множественное число на русском языке неприемлемо – А. Н.) сфокусировался на...

13. The **system analysis**, therefore, can also be applied for porcine fatty tissue.

Перевод: Системный анализ, следовательно, также может быть применен для...

14. The occurrence of so many PLA₂ enzymes complicates the **analysis** of their unction in brain.

Перевод: Наличие столь многих... усложняет анализ...

15. It also will be important to direct this molecular **analysis** to the simpler instances of nondeclarative memory in mice, using fear conditioning.

Перевод: Будет также важно направить этот... анализ на более простые случаи...

16. Gall's **ideas** were **subjected** to experimental **analysis** by Pierre Flourens in France in the late 1920s.

Перевод: Идеи... были подвергнуты экспериментальному анализу...

Обсуждать

(обсуждать, обсуждение)

1. Schwartz [69] has **discussed** the possible relevance of the geometrical properties of cortical maps to perception.

Перевод: ...рассмотрел возможную причастность... к...

2. As we **discussed** earlier, LTP has both early and late phases.

Перевод: Как мы обсуждали (= рассматривали) ранее, ...

3. The co-receptors also contribute to the initiation of the signals, as we will **discuss** below.

Перевод: ...как мы обсудим (=рассмотрим) ниже.

4. Where appropriate and possible, parallels and contrasts with the B cell system will be **discussed**.

Перевод: Там, где уместно и возможно, параллели и контрасты... будут рассматриваться (= обсуждаться).

5. Positive and negative **selections** are **discussed** by von Boehmer (1994) and Nossal (1994).

Перевод: ...отборы рассматриваются (= обсуждаются)...

6. These selection **processes** are **discussed** here with respect to the temporal relationship between them.

Перевод: ...процессы обсуждаются (= рассматриваются) здесь относительно...

7. First, as **discussed**, its recruitment to stimulated TCR is dependent ndent upon Lck, or perhaps, in some T cells, upon Fyn [Chan et al., 1992].

Перевод: Прежде всего, как обсуждалось, ...

8. As **discussed** elsewhere, it is possible that some viruses can avoid compete elimination, but this is by no means an invariable finding. [21, 28, 35].

Перевод: Как обсуждается в своем месте...

9. There has been a considerable **discussion** on the question of what cell actually presents TCR-reactive peptides to the developing T cells to induce negative selection.

Перевод: Имела место значительная дискуссия по вопросу о том, какая...

10. This **discussion** of cell-associated ligands provides the opportunity to propose that these molecules should be regarded as cytoline-like.

Перевод: Это обсуждение... дает возможность выдвинуть предположение о том, что...

11. **Discussion** of memory from a retrospective-prospective viewpoint may be **found** in several recent sources [5, 12, 35].

Перевод: Обсуждение... с ретроспективно-проспективной точки зрения может быть обнаружено в нескольких недавних источниках.

12. Any **discussion** of the ontogeny of the lymphoid system and the level at which commitments occur **should begin with** the most primitive known progenitor of lymphoid cells.

Перевод: Любое обсуждение... следует начинать с...

13. Why is this brief **discussion** of development relevant to understanding the functional significance of map topography?

Перевод: Почему эта краткая дискуссия... имеет отношение (уместна) для понимания...?

14. Gardiner et al. **argued** that the release must be a retrieval effect because it is the only place both groups had the category change information at the same time.

Перевод: ...рассуждали, что...

15. They **argued** that there are circumstances that cause information stored in memory to be irrevocably destroyed.

Перевод: Они рассуждали (обсуждали вопрос о том), что имеются обстоятельства...

16. Memory without record, Bruner **argued**, occurs in the case of experiences that change the nature of the organism, change his skills, or change the rules by which he operates.

Перевод: ...рассуждал Брунер...

17. Behaviorists, notably Watson and Skinner, **argued** that behavior could be studied with the precision achieved in the physical sciences.

Перевод: ...рассуждали о том, что...

НАУЧНОЕ МЫШЛЕНИЕ (5)

(ЗНАТЬ, ПОНИМАТЬ)

Знать

(знать, не знать; осознавать, представлять себе)

1. **We know very little about the origins and functions** of the thymic stromal cells that nurture development, differentiation, positive selection, and negative selection within the thymus.

Перевод: Мы знаем очень мало о происхождении и функциях...

2. **And unless we know the properties of LTP, how can we design experiments** to test whether or not this phenomenon is responsible for memory?

Перевод: А до тех пор, пока мы не будем знать свойства..., как мы сможем планировать эксперименты...?

3. **A big part of the problem is that we really do not know what** the hippocampus is good for.

Перевод: Большая часть проблемы состоит в том, что мы толком не знаем, зачем нужен...

4. **Alternatively, it is known that** in *Aplysia* sensory neurons, PKA activation leads to the phosphorylation of K⁺ channels causing a reduction of K⁺ conductance.

Перевод: С другой стороны – известно, что...

5. **To-date, it is not known whether these mice are predisposed to** autoimmune responses against β – cells.

Перевод: До настоящего времени не известно, предрасположены ли...

6. The precise stoichiometry of the chains within the receptor **remains unknown (is still not known)**.

Перевод: ...остается не известной (все еще не известна).

7. **Whether lipids, as well as proteins, also function in the translocation process**, in particular, in the insertion of membrane proteins, **is still unknown**.

Перевод: Функционируют ли липиды, равно как и белки, в процессе, ...все еще не известно.

8. Originally isolated based on its neuromuscular blocking activity, vesamicol **is now known to be** an allosteric inhibitor of the VACHT [Pearsons et al., 1993].

Перевод: ... как сейчас известно, является...

9. **It would be valuable to know if** the tag downstream of the NMDA receptor, **involves** any interaction with metabotropic glutamate receptors.

Перевод: Было бы ценно (~ полезно) узнать, вовлекает ли...

10. It singles out as special only one of many **structures that are known to be involved in** memory.

Перевод: ...структур, которые, как известно, вовлечены в...

11. **The major known pathway** for protein turnover in the cytoplasm involves proteasomes [22].

Перевод: Основной известный путь...

12. **A number of investigators have demonstrated the existence of** endogenous cell surface superantigen, first termed the *Mis* loci, **later known to be the product of** the variably germline inserted and diversified population of mouse mammary tumor virus-related long terminal repeats containing a single open reading frame [11, 32, 44].

Перевод: Ряд исследователей продемонстрировали существование..., сначала названных..., позже известных как продукт...

13. **To our knowledge, this study provides the first evidence that** amount of clathrin **varies** with a measure of memory in a **brain region known to be storing** information.

Перевод: Насколько нам известно, эта работа дает первое свидетельство того, что... варьирует в области мозга, которая, как известно, складывает (~ накапливает)...

14. **Prior to the present detailed knowledge on antigen presentation, it had long been known that** soluble proteins can be injected into animals and cause tolerance more readily in the T cell population.

Перевод: До настоящего детального знания о..., было давно известно, что...

15. **Our knowledge of positive selection of lymphocytes has progressed significantly through the analysis of** natural and artificial mutant beings.

Перевод: Наше знание позитивной селекции... достигло значительного прогресса посредством анализа...

16. **Knowledge of these events will be helpful in** selection of the appropriate laser dosimetries for therapeutic application.

Перевод: Знание этих событий будет полезным при...

17. **Knowledge about how, when, and where networks of neurons allow synaptic modification might be essential**.

Перевод: Знание о том, каким образом, когда и где..., могло бы оказаться существенным.

18. **Knowledge of the molecular mechanisms by which Ach is packaged into vesicles **has increased greatly**** with the recent cloning of the vesicular Ach transporter [35].

Перевод: Знание молекулярных механизмов... очень сильно увеличилось...

19. **This knowledge was obtained with** naturally occurring mouse mutants that were deficient in TCR and B cell receptor gene rearrangement.

Перевод: Это знание получали (с помощью)...

20. **The need for greater anatomical knowledge led to** a renaissance of neuroanatomy.

Перевод: Необходимость (намного) большего... знания привела к...

21. **It is common knowledge that** secondary immune responses to T-dependent antigens are more intense than primary responses [2, 5, 13].

Перевод: Общим (для всех) знанием является то, что...

22. **We have learned that** in several cases positive selection initiated by receptor ligation involves rescue from cell death.

Перевод: Мы узнали, что...

23. **We are aware of no contradictions to the theory.**

Перевод: Мы осознаем, (что нет никаких) противоречий с теорией.

24. **We are not aware of any such** recordings in rodents.

Перевод: Мы не имеем понятия ни о каких-либо таких...

25. **We are unaware of such** a mechanism functioning in neurons.

Перевод: Мы не знаем (понятия не имеем) о таком...

26. However, the evidence derived from such studies does not seem as compelling as it once did, **in part because we are more aware of what can be done with** surviving remnants of the system.

Перевод: ...отчасти из-за того, что мы больше осознаем то, что может быть сделано с...

27. **As far as we are aware of this problem,** these complementary approaches provide quite compelling evidence to correlate the evoked responses through the auditory pathway with the behavioral state of the animal.

Перевод: Насколько мы представляем себе эту проблему,...

28. **We realize that** some of these situations are beyond the scope of current technologies.

Перевод: Мы осознаем (= отдаем себе отчет о том), что...

29. Hodgkin and Huxley **realized that** channel opening or activation must result from movement of charges within the membrane.

Перевод: ...осознавали (отдавали себе отчет в том), что...

30. **One has to realize, however, that** these latter experiments were conducted by injecting intact thymuses with cells that displayed certain ligands.

Перевод: Следует, однако, отдавать отчет в том, что...

31. **One of the major advances in the study of**

emotion **has been the realization that** the amygdala is critical for its expression.

Перевод: Одним из крупных шагов вперед в этом исследовании о... стало представление о том (= осознание того), что...

Понимать

(понимать, не понимать; постигать)

1. **I expect that each time we understand a type of memory in detail** this type of memory will be dismissed as "primitive".

Перевод: Я ожидаю, что каждый раз, когда мы поймем данный тип памяти в деталях,...

2. **We do not, as yet, understand the functions of** the various subdivisions of the medial temporal-lobe system.

Перевод: Мы до сих пор еще не понимаем функции...

3. Divalent/monovalent **selection thus seems well understood, whereas** monovalent/monovalent **selectivity is at best understood in principle.**

Перевод: ...отбор, таким образом, представляется хорошо понятным, тогда как... избирательность в лучшем случае понятна (лишь) в принципе.

4. **The role of** the vascular CD34 molecule in lymphocyte homing to lymph nodes and lymphocyte traffic to other vessels, perhaps during inflammation, **is still not understood.**

Перевод: Роль... все еще не понятна.

5. The increase in cAMP activates the PCA, which then enhance transmitter release **by acting directly in ways that are not yet (fully) understood.**

Перевод: ...действуя непосредственно такими путями, которые все еще не (полностью) понятны.

6. **To understand the development of CD4+ T cells** expressing T_{H1}-like characteristics, **one needs to review** some of the properties of naive, activated, and memory T cells.

Перевод: Чтобы понять..., необходимо сделать обзор...

7. **The problem is to understand how** a brief pulse of Ca²⁺ entering across the plasma membrane can bring about the delayed release of Ca²⁺ from the internal stores.

Перевод: Проблема состоит в том, чтобы понять, каким образом...

8. **This kind of research attempts to understand how** the parts function and interact together to create memory.

Перевод: Этот тип исследования делает попытку понять, каким образом...

9. **The mechanism of clustering by PDZ-containing proteins is important to understand because** PDZ do-

mains are found singly or multiply in a wide variety of proteins.

Перевод: Механизм... является важным для того, чтобы (его) понять, поскольку...

10. **Our understanding of the detailed intermolecular connections between the early events and later cellular responses is rapidly evolving.**

Перевод: Наше понимание детальных... быстро развивается (= эволюционирует).

11. **Our understanding of the complex nature of the laser-tissue interaction has allowed these devices to be used in many innovative and beneficial ways.**

Перевод: Наше понимание... природы... позволило...

12. **We now have a good understanding of the mechanisms contributing to spike broadening and the related excitability change.**

Перевод: У нас есть хорошее понимание механизмов...

13. **Our understanding of this interaction has been improved by one of the more important recent conceptual advances known as selective photothermolysis.**

Перевод: Наше понимание этого взаимодействия улучшилось посредством одного из самых важных концептуальных достижений, известных как...

14. **The data provided by this study add to our understanding of thermal injury in the human prostate with lasers.**

Перевод: Данные, предоставленные этой работой, добавляют к нашему пониманию...

15. **CaM kinase II is a large, multi-subunit enzyme and we still lack a clear understanding of how it works** (for review, see Ref. 62).

Перевод: И нам все еще не хватает понимания того, как он работает...

16. **An understanding of the spectral properties of the various chromophores in the target is also a prerequisite for maximizing the precision of the laser-tissue interaction.**

Перевод: Понимание... является также предпосылкой (предварительным необходимым условием) для...

17. **Understanding the biochemical signaling pathways may allow such agents to be identified by intention.**

Перевод: Понимание... путей, возможно, позволит...

18. **The object of extensive research during the past ten years has been an understanding of how platelets adhere to the endothelium.**

Перевод: Объектом интенсивного исследования в течение последних 10 лет является понимание того, каким образом...

19. **A major step forward in understanding how**

class I selectively acquire these peptides **came from the studies of** mutant cells with defective class I heavy chain -2m assembly in the ER.

Перевод: Крупный шаг вперед (~ большой прогресс) в понимании того, как..., пришел (возник) из работ о...

20. **The remarkable advance in the cellular understanding of the organization of the somatosensory and visual system have helped turn our interest to perception and in a broader sense in cognitive psychology.**

Перевод: Примечательный (~ сдвиг) в... понимании... помог обратить наш интерес к...

21. **Here we focus on recent progress in understanding how T cell antigen receptors (TCRs) initiate single transduction events that lead to cellular responses.**

Перевод: Здесь мы сосредотачиваем свое внимание на понимании того, каким образом...

22. **To develop understanding of how this is achieved, we have developed a computational theory of the operation of the hippocampus.**

Перевод: Чтобы развить далее понимание того, каким образом это достигается...

23. **For these efforts to prove successful, a better understanding is needed of the tissue effects produced by low energy density.**

Перевод: Для того, чтобы эти усилия оказались успешными, нужно лучшее понимание тканевых эффектов...

24. **Many years later, with additional experimental work, it was possible to arrive at a different understanding of Lashley's famous conclusion.**

Перевод: ...стало возможным прийти к (~ достичь) иному пониманию знаменитого заключения...

25. **The mammalian immune system can only be understood if two central concept are appreciated.**

Перевод: ...могут стать понятными, если (только) две центральные концепции будут глубоко поняты (= постигнуты).

26. **The consequences of systematic, cell-to-cell variation along the cochlea can be appreciated by considering the chicken's cochlea.**

Перевод: Последствия... могут стать понятными (= постигнутыми) путем рассмотрения...

27. **Appreciation of the special role of class I molecules in presentation of peptides derived from cytosolic proteins emerged (came) from three lines of evidence: first,...; second,...; and third,...**

Перевод: Постигание особой роли... возникло (пришло) из трех рядов свидетельств: первое, ...второе, ... и третье,...

28. **Some insight may be gained by examining place and head direction cell activity in situations with conflicting reference frames.**

Перевод: Некоторое постижение (~ глубокое понимание сущности) может быть достигнуто посредством изучения...

29. **The first insight to emerge from this approach was purely behavioral.**

Перевод: Первое постижение, которое появилось из этого подхода, было чисто...

30. **These studies therefore provided the first clear insight that** the organization and implementation of non declarative memory is different from declarative memory where a whole neural system is needed to ensure the remembrance of the past.

Перевод: Эти исследования, следовательно, дали первое глубокое (чёткое) понимание того, что...

31. In the process of testing and updating the models, **several important new insights have emerged.**

Перевод: Несколько важных новых (проникновенных в сущность) появились.

32. **Insight into this comes from experiments that examined** the reversibility of the effect of inhibitors of protein synthesis on memory process in behaving animals.

Перевод: Постигание этого (~ проникновение в этот вопрос) исходит из экспериментов, которые исследовали...

33. **Insights into identifying** single gene influences in human complex behavioral disorders **have come from** family, twin and adoption studies.

Перевод: (~ Глубокие мысли об) идентификации... пришли из исследований...

34. **These several findings have given us a new set of insights into both** memory storage and into the evolutionary conservation underlying the molecular underpinnings of mental processes.

Перевод: Несколько этих данных дали нам новый набор глубоких пониманий (~ взглядов) как на..., так и на...

35. These potential benefits should **spur the search for genes whose variants can provide (grant) insights into these important aspects** of the human condition.

Перевод: ...подстегнуть поиск генов, варианты которых могут дать (даровать) проникновение в эти важные аспекты...

36. At present, we have **little insight into the functional significance** of the enzyme isoenzyme diversity.

Перевод: В настоящее время у нас мало глубокого понимания (~ проникновения в суть) функционального значения...

37. **Many other insightful experiments support** the proposed topology [11, 14].

Перевод: Многие другие глубокие (по мысли) эксперименты поддерживают...

Сведения об авторах:

Проф. Неворотин Алексей Иосифович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра. Тел.: +7(812)338-70-44; E-mail: nevorotina@1spbgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Авсиевич Ирина Владимировна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, лаборатория электронной микроскопии отдела патологии Научно-исследовательского центра, старший лаборант. Тел.: +7(911)250-13-69; E-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Суханов Илья Михайлович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 28. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория фармакологии поведения отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана. Тел.: +7(903)098-42-45; E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

About the authors:

Prof. Alexej I. Nevorotin, MD, PhD. DMedSci
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, build. 28, Saint Petersburg, Russian Federation. Laboratory of Electron Microscopy. Phone: +7(812)338-70-44; E-mail: nevorotina@1spbgmu.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Irina V. Awsiewitsch
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, build. 28, Saint Petersburg, Russian Federation. Laboratory of Electron Microscopy, senior assistant. Phone: +7(911)250-13-69; E-mail: uirk126@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0631-5751

Ilia M. Sukhanov, MD, PhD
Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, build. 28, Saint Petersburg, Russian Federation. Valdman Institute of pharmacology, Department of Psychopharmacology Laboratory of Behavioural Pharmacology. Phone: +7(903)098-42-45; E-mail: ilia.sukhanov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9251-9923

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 29.12.2021;
одобрена после рецензирования 24.01.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 29.12.2021;
approved after reviewing 24.01.2022;
accepted for publication 28.04.2022

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.61 (092) Ватазин

doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-2-114-115

ПРОФЕССОР АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ВАТАЗИН (к 65-летию со дня рождения)

Для цитирования: Профессор Андрей Владимирович Ватазин (к 65-летию со дня рождения). *Нефрология* 2022;26(2):114-115. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-114-115

PROFESSOR ANDREY VLADIMIROVICH VATAZIN (to the 65-th birthday)

For citation: Professor Andrey Vladimirovich Vatazin (to the 65-th birthday). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):114-115 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-114-115

Исполнилось 65 лет Андрею Владимировичу Ватазину – доктору медицинских наук профессору, заслуженному врачу Российской Федерации, заслуженному деятелю науки Российской Федерации. Вся научная и практическая деятельность А.В. Ватазина связана с Московским областным научно-исследовательским клиническим институтом им. М.Ф. Владимирского, в котором он прошел путь от клинического ординатора до руководителя отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции. В результате активной научной деятельности отдел превращен в самостоятельный научный центр, в котором под руководством проф. А.В. Ватазина защищены 10 докторских и 30 кандидатских диссертаций.

А.В. Ватазин внес существенный вклад в разработку целого ряда приоритетных направлений в науке, стоял у истоков разработки и внедрения в клиническую практику методов детоксикации организма, которые нашли широкое применение в клинической практике. Андрей Владимирович является инициатором развития нового научного направления в трансплантологии – трансляционной клеточной иммунотерапии, открывающей перспективы формирования тканевой толерантности у реципиентов. Он – автор более 650 научных трудов, среди которых 8 монографий, более 25 авторских свидетельств на изобретения и патентов.

На клинической базе отдела А.В. Ватазин создал кафедру трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. В настоящее время



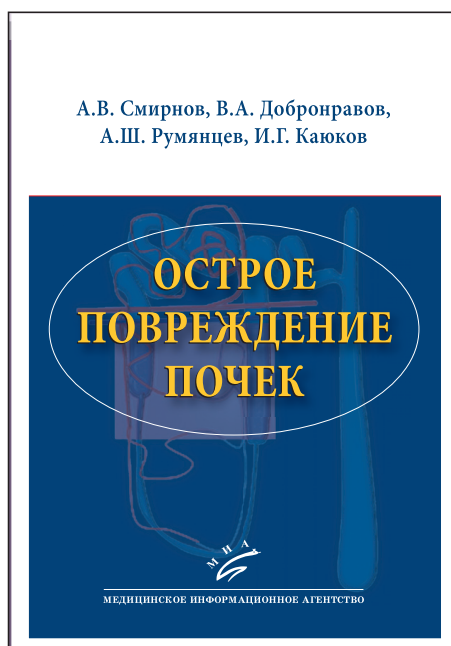
на руководимой им кафедре в качестве преподавателей работают 6 профессоров и докторов медицинских наук, все являются его учениками. В результате работы кафедры по подготовке специалистов-нефрологов на территории Московской области сформирована система оказания нефрологической помощи, созданы более 40 региональных диализных центров, что позволило децентрализовать диализную службу и приблизить ее к пациенту.

В настоящее время Андрей Владимирович является президентом Национальной ассоциации нефрологов, которая объединяет профильных специалистов по всей стране, активно взаимодействует с профильными организациями стран СНГ. Под руководством А.В. Ватазина подготовлены клинические рекомендации по лечению различных заболеваний почек.

Редакция журнала «Нефрология» желает Андрею Владимировичу долголетия и крепкого здо-

ровья, энергии в достижении поставленных целей и дальнейших творческих успехов!

Статья поступила в редакцию 16.04.2022;
одобрена после рецензирования 20.04.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 16.04.2022;
approved after reviewing 20.04.2022;
accepted for publication 28.04.2022



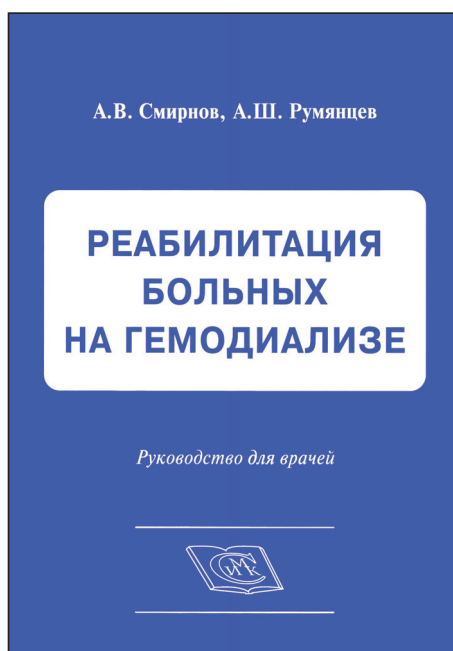
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, 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 2022 года в связи с появлением ГОСТ Р 7.0.7–2021 в Правила для авторов внесён ряд изменений. Перед загрузкой файлов статьи на сайт журнала «Нефрология» просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, рассматриваться не будут.

Для удобства Вашей работы на нашем сайте размещен ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Статьи могут быть представлены в одном из следующих разделов:

- передовые;
- обзоры и лекции;
- оригинальные (клинические или экспериментальные исследования);
- наблюдения из практики;
- наблюдения из практики;
- методические сообщения;
- дискуссия;
- материалы для последипломного образования по нефрологии;
- информация (официальные документы, 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.);
- 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 она не представлена для рассмотрения к публикации в другом журнале и не была ранее опубликована полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма). Первая страница статьи должна быть заверена гербовой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает свои авторские права журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть размещены на сайте журнала «Нефрология» 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 (текст, таблицы, рисунки, фотографии) должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman 12 кегля через 2 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи, заверенная гербовой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) благодарности (если применимо); 5) финансирование (если применимо); 6) сведения об авторах; 7) текст статьи; 8) таблицы; 9) иллюстрации; 10) список источников; 11) сведения о конфликте интересов; 12) вклад авторов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов, адреса электронных почт авторов, ORCID каждого автора; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения, 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) автор, ответственный за переписку помечается звездочкой. При отсутствии кода ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

Шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать пять обязательных рубрик: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объёму 200–250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Рефераты обзоров, лекций и др. материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.

Далее указываются Благодарности и финансирование, если применимо.

Благодарности: автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную материальную поддержку. В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточ-

ным 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.

Финансирование: здесь можно раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

Шаблон оформления реферата 2021.

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*.

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, профессор. 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 (материалы 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 публикации, 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.). Упоминаются 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.

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 список источников 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.). Недопустимо представлять статистическую значимость, как « $p < 0,05$ », необходимо приводить абсолютную величину показателя. 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 импрегнация. Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.

Иллюстрации бесплатно публикуются только 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.

Список источников размещается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в по-

рядке 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 опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 40, в лекциях и обзорах – до 150 источников. Рекомендуемая доля источников литературы не старше 5 лет – не менее 30% (за исключением исторических обзоров), доля самоцитирования – не более 20%.

Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20% от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления 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 де-

фис, 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 непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках []. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). DOI (при наличии) следует указывать перед англоязычной частью ссылки.

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

2. [Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21. (In Russ.)] doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом 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 автор 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: двустороннеприспособления. 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 сердечнососудистой 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

Вклад авторов. После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т. д.). Допустима формулировка «Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals 2018 (<http://www.icmje.org/recommendations/>) конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания,

рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

- За публикацию цветных иллюстраций.
- При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
- За публикацию статей, носящих рекламный характер.
- За процесс ускоренной публикации

Авторы оплачивают публикацию только после того, как статья прошла процедуру рецензирования, рекомендована рецензентами к печати и принята к печати. Оплата публикации включает техническую и литературную правку, форматирование текста и рисунков согласно требованиям типографии.

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»).

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Направляя статью в Редакцию, автор(ы) принимает положения Этики и Политики Журнала Нефрология.

3. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word.

4. Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.

5. Текст набран с двойным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.

6. Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».

7. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то выполнены требования документа Обеспечение слепого рецензирования.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY NC ND), которая позволяет другим распространять данную работу в неизменном виде и в некоммерческих целях с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

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