

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ  
*Actual problems of glomerulopathy*

УРОБИОМ И УРОВИРОМ  
*Urobiome and urovirome*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПОЧЕК  
*Functional reserve of the kidneys*

МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХБП  
*Mineral and bone disorders in CKD*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
*Experimental studies*

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ  
*Practical notes*

ЮБИЛЕЙ  
*Anniversary*

НЕКРОЛОГ  
*Obituary*

3

2022

ТОМ 26  
VOL. 26

# НЕФРОЛОГИЯ

# NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

---

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science. Журнал индексируется в международных базах данных Scopus, EBSCO и ряде других.

Подробная информация о журнале, включая цели и задачи, состав редколлегии и редсовета, политику редакции, представлена на сайте журнала: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>.

«Nephrology (Saint-Petersburg)» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD, DMedSci) dissertations should be published (01.12.2018 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia. The journal is indexed in the international databases Scopus, EBSCO and a number of others.

Detailed information about the Journal including Aims&Scope, Editorial Board, Policies etc. is present at the Journal's site: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

---

NATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY  
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY  
SPC "Nephron"

# NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE  
LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF  
SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED  
(01.12.2018 YEAR)

## EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia)

## VICE EDITORS

Prof. 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»

Volume 26 • № 3 • 2022

ST.PETERSBURG • 2022

# НЕФРОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

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

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург, 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; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; 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 01.08.2022. Подписан в печать 09.09.2022.

Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Печ. л. 15,5. 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](http://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](mailto: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](mailto: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](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Болезнь с антителами к гломерулярной базальной мембране с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и геморрагическим альвеолитом у педиатрических пациентов (обзор литературы)  
*Савенкова Надежда Дмитриевна, Папаян Карина Альбертовна*

Атипичный гемолитико-уремический синдром: эволюция лечения и влияние клинико-генетических характеристик на возможность отмены экулизумаба  
*Прокопенко Елена Ивановна*

Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией: по-прежнему актуальная проблема?  
*Милованова Светлана Юрьевна, Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна, Милованова Людмила Юрьевна, Абдурахманов Джамал Тинович, Таранова Марина Владимировна, Волков Алексей Владимирович*

Полиморфизм генов иммуно-воспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей (обзор литературы)  
*Вялкова Альбина Александровна, Зорин Игорь Владимирович, Карымова Гузель Корганбековна, Чеснокова Светлана Александровна*

Бактерии и вирусы в моче в норме и при патологии (уробиом и уровиом)  
*Куприенко Наталья Борисовна, Смирнова Наталия Николаевна*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования

Оценка функционального резерва почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19  
*Гадаев Абдигаффар Гадаевич, Туракулов Рустам Исматуллаевич, Пирматова Нигора Викторовна, Хужакулова Фарида Исмоиловна*

Подходы к прогнозированию риска развития острого нарушения мозгового кровообращения у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии и минерально-костными нарушениями  
*Мамбетова Анета Мухамедовна, Гатураева Шамсия Нажмудиевна, Семенова Ирина Леонидовна*

## REVIEWS AND LECTURES

9 Anti-glomerular basement membrane disease with rapidly progressive glomerulonephritis and hemorrhagic alveolitis in pediatric patients (review of literature)  
*Savenkova Nadezhda D., Papayan Karina A.*

19 Atypical hemolytic-uremic syndrome: evolution of treatment and impact of clinical and genetic characteristics on possibility of eculizumab withdrawal  
*Prokopenko Elena I.*

30 Cryoglobulinemic vasculitis associated with HCV infection: still a problem?  
*Milovanova Svetlana Yu., Lysenko (Kozlovskaya) Lidia V., Milovanova Ludmila Yu., Abdurahmanov Dgamal T., Taranova Marina V., Volkov Alexey V.*

40 Polymorphism of genes of immune-inflammatory response, thrombophilia, and arterial hypertension in kidney diseases in children (literature review)  
*Vyalkova Albina A., Zorin Igor V., Karymova Guzel K., Chesnokova Svetlana A.*

52 Bacteria and viruses in urine in normal and pathology (urobiome and urovirome)  
*Kuprienko Natalya B., Smirnova Natalia N.*

ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations

59 Evaluation the functional reserve of the kidneys in patients with chronic heart failure who have had the COVID-19 infection  
*Gadaev Abdigaffar G., Turakulov Rustam I., Pirmatova Nigora V., Hudjakulova Farida I.*

66 Approaches to predicting the risk of acute cerebrovascular accident in patients with stage 5 chronic kidney disease and bone mineral disorders  
*Mambetova Aneta M., Gutaraeva Shamsia N., Semyonova Irina L.*

Дисбаланс эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона связан с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин, получающих лечение программным гемодиализом

*Малахова Нина Геннадиевна, Дзгоева Фатима Урузмаговна, Ремизов Олег Валерьевич, Боцьева Виктория Хадзибатовна, Икоева Зарина Руслановна, Голоева Виктория Герсановна, Гиреева Елена Юрьевна, Цаллагова Лариса Владимировна, Гурина Алла Евгеньевна*

Сравнительная эффективность микофеноловой кислоты и циклоспорина А в лечении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

*Русакова Екатерина Сергеевна, Петросян Эдита Константиновна, Молчанова Мария Сергеевна, Гаврилова Валерия Аркадьевна, Рыжова Анастасия Вадимовна, Кушнир Берта Леонидовна, Повилайте Патриция Эдмундовна, Шумилов Петр Валентинович*

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

Роль  $BK_{Ca}$  - и  $IK_{Ca}$  -каналов в  $H_2S$ -индуцированной дилатации пилальных артерий крыс после нефрэктомии

*Соколова Ирина Борисовна, Иванова Галина Тажимовна*

### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Случай первичной мембранозной нефропатии в сочетании с поражением мышц и периферических нервов

*Кочоян Зинаида Шакроевна, Быстрова Ольга Борисовна, Добронравов Владимир Александрович*

### ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

Как определиться с прогнозом функции почек при ХБП?

*Гоженко Анатолий Иванович, Иванов Дмитрий Дмитриевич*

### ЮБИЛЕИ

Профессор Сальман Хасунович Аль-Шукри

### НЕКРОЛОГ

Академик Александр Васильевич Сукало

### ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

72

Estradiol and follicle-stimulating hormone imbalance associated with mineral-bone metabolism disturbances and cardiovascular complications in women on hemodialysis

*Malakhova Nina G., Dzgoeva Fatima U., Remizov Oleg V., Botsieva Victoria H., Ikoeva Zarina R., Goloeva Victoria G., Gireyeva Elena Yu., Tsallagova Larisa V., Gurina Alla E.*

80

Comparative efficacy of mycophenolic acid and cyclosporine A in treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome

*Rusakova Ekaterina S., Petrosyan Edita K., Molchanova Maria S., Gavrilova Valeriya A., Ryzhova Anastasiya V., Kushnir Berta L., Povilaitite Patrisia E., Shumilov Pyotr V.*

### ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

88

The role of  $BK_{Ca}$  and  $IK_{Ca}$  channels in  $H_2S$ -induced dilatation of pial arteries in rats after nephrectomy

*Sokolova Irina B., Ivanova Galina T.*

### PRACTICAL NOTES

95

Case report of primary membranous nephropathy associated with muscle and peripheral nerve damage

*Kochoyan Zinaida Sh., Bystrova Olga B., Dobronravov Vladimir A.*

### PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

102

How to determine the prognosis of renal function in CKD?

*Gozhenko Anatoly I., Ivanov Dmitry D.*

### ANNIVERSARIES

110

Professor Salman H. Al-Shukri (To the 75-th anniversary)

### OBITUARY

112

Academician Alexander Vasilievich Sukalo

119

GUIDELINES FOR AUTHORS

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

## REVIEWS AND LECTURES

© Н.Д. Савенкова, К.А. Папаян, 2022  
УДК [616.611-002 +616.133.286] : 611.611-097.3-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-9-18

# БОЛЕЗНЬ С АНТИТЕЛАМИ К ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ С БЫСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ АЛЬВЕОЛИТОМ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Надежда Дмитриевна Савенкова<sup>1✉</sup>, Карина Альбертовна Папаян<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup> Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

<sup>2</sup> papaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

### РЕФЕРАТ

Статья содержит обзор литературы по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, стратегии терапии, исходу аутоиммунного васкулита сосудов малого диаметра – болезни с антителами (АТ) к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), манифестирующей быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) с острым повреждением почек и геморрагическим альвеолитом у педиатрических пациентов. Представлена по S.P. McAdoo and C.D. Pusey систематика болезни с антителами к ГБМ: аутоиммунная болезнь с АТ к ГБМ; с одновременным повышением титра АТ к ГБМ и цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA); пост-трансплантационный нефрит с АТ к ГБМ при синдроме Альпорта (Alport). В обзоре дана классификация БПГН с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов: идиопатического аутоиммунного с АТ к ГБМ; комбинированного с АТ к ГБМ и цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA); болезни «de-novo» с АТ к ГБМ в трансплантате при синдроме Альпорт (Alport) [9, 25]. Статья демонстрирует особенности патогенеза, клинической манифестации, лечения, исхода и прогноза болезни с АТ к ГБМ: идиопатической болезни с АТ класса IgG (IgG1 и IgG3) против неколлагенового домена-1 (NC1)  $\alpha$ 3-цепи коллагена IV типа ГБМ (аутоантигена Гудпасчера; Goodpasture); с одновременным повышением титра АТ к ГБМ и цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA); болезни «de-novo» с АТ к цепям  $\alpha$ 5(IV) и  $\alpha$ 3(IV) коллагена IV типа ГБМ в трансплантате почки при синдроме Альпорта (Alport) у педиатрических пациентов.

**Ключевые слова:** болезнь с антителами к гломерулярной базальной мембране, синдром/болезнь Гудпасчера, антитела к гломерулярной базальной мембране, антитела к цитоплазме нейтрофилов, дети и подростки

**Для цитирования:** Савенкова Н.Д., Папаян К.А. Болезнь с антителами к гломерулярной базальной мембране с быстро прогрессирующим гломерулонефритом и геморрагическим альвеолитом у педиатрических пациентов (обзор литературы). *Нефрология* 2022;26(3):9-18. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-9-18

# ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE WITH RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS AND HEMORRHAGIC ALVEOLITIS IN PEDIATRIC PATIENTS (REVIEW OF LITERATURE)

Nadezhda D. Savenkova<sup>1✉</sup>, Karina A. Papayan<sup>2</sup>

<sup>1-2</sup>Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>1</sup> savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

<sup>2</sup> papaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

### ABSTRACT

A brief literature presents of the etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy strategy and outcome of the rare small vessel vasculitis–disease with antibodies to the glomerular basement membrane (GBM) manifesting rapidly progressive glomerulonephritis with acute kidney injury and hemorrhagic alveolitis in pediatric patients. The article presented the Classification of Anti-GBM–Antibody disease: autoimmune disease with antibodies to GBM; with a Double–Seropositive antibodies to GBM and Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); post-transplant «de novo» disease with antibodies to GBM in Alport syndrome by S.P. McAdoo and C.D. Pusey. The article presents the Classification of rapidly progressive glomerulonephritis with Anti-GBM Antibody: Idiopathic autoimmune anti-GBM antibodies; with Double–Seropositive anti-GBM and ANCA; «de-novo» disease after renal transplantation in Alport syndrome. The article demonstrates the features of pathogenesis, clinical manifestation, treatment, outcome and prognosis of the disease with antibodies to GBM: idiopathic disease with antibodies class IgG (IgG1 and IgG3) directed against the

non-collagen domain-1 (NC1)  $\alpha 3$  chain of GBM type IV collagen (Goodpasture autoantigen); with Double-Seropositive antibodies to GBM and ANCA; «de-novo» disease with antibodies to GBM in renal graft in Alport syndrome in pediatric patients.

**Keywords:** Anti-glomerular basement membrane disease, Goodpasture's syndrome/ disease, anti-GBM antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, children and adolescent

**For citation:** Savenkova N.D., Papayan K.A. Anti-glomerular basement membrane disease with rapidly progressive glomerulonephritis and hemorrhagic alveolitis in pediatric patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26 (3):9-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-3-9-18>

## Определение

Болезнь с антителами (АТ) к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) является аутоиммунным васкулитом сосудов малого диаметра с АТ класса IgG к изоформам коллагена IV типа гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и мембраны легочных альвеол [1–7]. Выделяют 3 формы болезни с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов: аутоиммунная болезнь с АТ к ГБМ, с одновременным повышением АТ к ГБМ и АТ к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), пост-трансплантационный нефрит с АТ к ГБМ при синдроме Альпорта [1–7].

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) характеризуется клинической манифестацией нефритического или нефротического синдрома с гематурией, артериальной гипертензией, морфологической картиной экстракапиллярных полулуний (50–100%) в форме полумесяца в капсуле Боумена, острым повреждением почек (ОПП), высоким риском исхода в терминальную почечную недостаточность (ТПН) в течение нескольких недель или месяцев [1–7]. БПГН с АТ к ГБМ, клинически характеризующийся нефритическим или нефротическим синдромом с гематурией, артериальной гипертензией и ОПП, анемией,

геморрагическим альвеолитом с одышкой, кашлем и кровохарканьем, получил название синдром или болезнь Гудпасчера (Goodpasture's syndrome or Goodpasture disease), болезнь с антителами к ГБМ (Antiglomerular basement membrane antibody disease or anti-GBM disease) [1–7].

## Терминология

В литературе используется различная терминология. Термин «синдром Гудпасчера» был применен С. Stanton, J.D. Tange в 1958 г. для описания пульмоно-ренальных-гастроинтестинальных клинических проявлений, о которых впервые сообщил E.W. Goodpasture в 1919 г. [3–5]. В 21 веке в литературу введена новая терминология: болезнь с антителами к ГБМ (anti-GBM disease). Т. Hellmark, М. Segelmark (2014) [7] считают, что с учетом патогенеза предпочтительной является терминология «болезнь с АТ к ГБМ или анти-ГБМ болезнь» («antiglomerular basement membrane antibody disease or anti-GBM disease»), чем «синдром или болезнь Гудпасчера». Как отмечают S.P. McAdoo and C.D. Pusey (2017) [6], термин «болезнь Гудпасчера» сохранился, как правило, для пациентов с выявленными антителами к ГБМ, в то время как «синдром Гудпасчера» может использоваться для описания гломерулонефрита с легочным кровотечением любой причины. Авторы используют термин «анти-ГБМ БПГН», когда речь идет конкретно о поражении почек при быстро прогрессирующем гломерулонефрите (БПГН), и «анти-ГБМ заболевание» – когда речь идет широком спектре заболеваний почек и легких.

## Классификации

По номенклатуре и классификации васкулитов, принятых International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012), болезнь с АТ к ГБМ классифицируют васкулитом сосудов малого диаметра [8] (таблица 1).

S.P. McAdoo, C.D. Pusey (2017) [6] систематизируют болезнь с АТ к ГБМ (Anti-Glomerular Basement Membrane Disease): аутоиммунная болезнь с АТ к ГБМ (autoimmune anti-GBM disease); другие формы болезни с АТ к ГБМ (Other Variant Forms of Anti-GBM Disease): гломерулонефрит ассоциированный с сочетанием АТ к ГБМ и АНЦА (Double-Seropositive Anti-GBM and ANCA-Associated glomerulonephritis); пост-трансплантационный анти-ГБМ-нефрит (post-transplantant anti-GBM-nephritis). Представленная S.P. McAdoo and

Таблица 1 / Table 1

## Номенклатура и классификация васкулитов, принятая International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [8]

### Nomenclature and classifications for vasculitides adopted by the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (2012) [8]

#### Васкулит сосудов большого диаметра

Артериит Такаясу (Takayasu)  
Гигантоклеточный артериит  
Васкулит сосудов среднего диаметра  
Узелковый полиартериит  
Болезнь Кавасаки (Kawasaki)

#### Васкулит сосудов малого диаметра

##### ANCA-ассоциированный васкулит

Микроскопический полиангиит  
Гранулематоз с полиангиитом Вегенера (Wegener)  
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга – Стросс/ Churg-Strauss)

##### Иммунокомплексный васкулит

Криоглобулинемический васкулит  
Болезнь с АТ к ГБМ  
Ig A-васкулит Шенлейна-Геноха (Henoch-Schonlein)  
Гипокомплементарный уртикарный васкулит (Анти – C1q васкулит)

Таблица 2 / Table 2

**Классификация БПГН, ассоциированного с антителами к ГБМ [9]****Classification of Anti-GBM Antibody-associated RPGN [9]**

1. Идиопатический или аутоиммунный с АТ к ГБМ (Idiopathic or autoimmune anti-GBM antibodies)
2. При синдроме Альпорта после трансплантации почки (After renal transplantation in Alport syndrome with anti-GBM antibodies)
3. Комбинированный с АТ к ГБМ и АНЦА (Combined anti-GBM antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibody)

C.D. Pusey (2017) [6] систематика болезни с АТ к ГБМ, безусловно, прогрессивна и практична.

F. Iorember and V. M. Vehaskari (2017) [9] в классификации БПГН, ассоциированного с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов, выделяют 3 клинические формы: идиопатический–аутоиммунный с АТ к ГБМ; после трансплантации почки при синдроме Альпорта с АТ к ГБМ; комбинированный с АТ к ГБМ и АНЦА (таблица 2).

В педиатрической литературе описаны формы БПГН: аутоиммунного, ассоциированного с АТ к ГБМ; при синдроме Альпорта после трансплантации с АТ к ГБМ почки; комбинированного с АТ к ГБМ и АНЦА (ANCA) [1–7, 9].

**Идиопатический аутоиммунный БПГН, ассоциированный с антителами к ГБМ у педиатрических пациентов (Idiopathic-autoimmune rapidly progressive glomerulonephritis associated of Anti-GBM Antibody in pediatric patients)**

Болезнь с АТ к ГБМ (Goodpasture disease) является аутоиммунным васкулитом сосудов малого диаметра, в основном поражает капиллярные русла почек и легких. У пациентов с болезнью АТ к ГБМ образуются экстракапиллярные полулуния (50–100%) в форме полумесяца в пространстве капсулы Боумена с компрессией сосудистого клубочка, клиникой БПГН с тяжелой артериальной гипертензией, анемией, ОПП. В 40–60% случаев сопровождается геморрагическим альвеолитом с кровохарканьем и легочным кровотечением вследствие образования аутоантител класса IgG к изоформе  $\alpha 3$  (IV) коллагена IV типа ГБМ [1–7, 9].

Синдром Гудпасчера (Goodpasture's syndrome) или болезнь с АТ к ГБМ (anti-glomerular basement membrane antibody disease) – аутоиммунный васкулит сосудов малого диаметра, обусловленный образованием АТ класса IgG к неколлагеновому домену-1  $\alpha 3$ -цепи ( $\alpha 3$ NC1) коллагена IV типа ГБМ [1–7].

Как известно, в иммуногенетике связь генов HLA и болезней рассматривается как генетическая детерминированность и ассоциация. Болезнь с АТ к ГБМ имеет сильную ассоциацию с генами HLA II класса. Примерно 80% пациентов наследуют гаплотип HLA-DR2 [6, 10]. При аутоиммунной болезни Гудпасчера пациенты демонстрируют

сильную ассоциацию с геном DRB1 HLA II класса [1, 6, 10]. Результаты указывают на то, что ассоциации генов HLA II класса и болезни Гудпасчера отражают способность определенных молекул HLA II класса связывать и представлять пептиды из аутоантигена Т-хелперным клеткам [1, 4, 6, 7, 10].

Нефритогенное аутоантитело – комплемент связывающий подтип IgG1 и IgG3 направлено против неколлагенового домена-1 (NC1)  $\alpha 3$ -цепи ( $\alpha 3$ NC1) коллагена IV типа ГБМ клубочка (аутоантигена Гудпасчера). Аутоантитела класса IgG1 и IgG3 образуются против антигена  $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа альвеолярных, клубочковых и дистальных канальцев базальных мембран [1–7]. Известно, что изоформы коллагена  $\alpha 3$  (IV) присутствуют в клубочковых ГБМ и капсуле Боумена, базальной мембране дистальных канальцев, слуховом спиральном анализаторе, базилярной мембране. Общее присутствие изоформы  $\alpha 3$  коллагена IV типа в базальных мембранах капилляров клубочков и канальцев почек, альвеол легких объясняет развитие пульмоно-ренального синдрома при болезни Гудпасчера.

Механизмы активации системы комплемента по классическому, альтернативному и лектиновому пути у пациентов с васкулитом, анти-ГБМ нефритом активно изучаются [11, 12].

R. Ma et al. (2013) [12] опубликовали результаты исследования уровней компонентов системы комплемента в плазме и моче (C1q, лектина, связывающего маннозу, фактора В (Ba), C3, C3a, C4, C4a, C5, C5a и растворимого C5b-9 (sC5b-9) методом ИФА) у 20 пациентов с анти-ГБМ нефритом, подтвержденным биопсией почки. Авторы установили у всех повышение компонента комплемента в плазме и моче sC5b-9, нормальные уровни C3 и C4 в плазме. Выявлено повышение в плазме компонентов комплемента C5a у 15% и sC5b-9 у 30% пациентов, в моче обнаружено повышение C5a в 100% и sC5b-9 в 92% случаев. Выявлены положительные корреляции уровней sC5b-9 в плазме и C5a в моче с креатинином сыворотки ( $r=0,56$ ,  $P=0,01$ ;  $r=0,68$ ,  $P=0,02$  соответственно) и процентом экстракапиллярных полулуний в клубочках ( $r=0,60$ ,  $P=0,005$ ;  $r=0,75$ ,  $P=0,005$  соответственно). Повышение компонента sC5b-9 в плазме авторами идентифицировано предиктором почечной недостаточности (ОР 1,46; 95% ДИ 1,12–1,90;  $P=0,005$ ). Исследователи R. Ma et al. (2013) [12] считают, что активация системы комплемента играет роль в патогенезе повреждения почек у пациентов с болезнью с АТ к ГБМ за счет эффекта C5a и/или C5b-9, приводящего к лизису клеток. Авторы предположили активацию системы комплемента по альтернативному пути у пациентов с болезнью с АТ к ГБМ, указывая на необходимость дальнейшего исследования почечной ткани с целью установле-

ния роли классического и/или лектинового пути активации системы комплемента.

В дальнейшем R. Ma et al. (2014) [13] по результатам иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного исследования биоптатов почек у 10 пациентов с болезнью с АТ к ГБМ обнаружили линейные отложения компонентов комплемента C1q, C3d, C4d и C5b-9, фактора В, пропердина вдоль ГБМ клубочка. Кроме того, C1q, фактор В и пропердин были локализованы совместно с C5b-9. Интенсивность отложений фактора В (3,3 против 1,2,  $P < 0,001$ ) и C5b-9 (3,2 против 1,6,  $P < 0,001$ ) оказалась значительно выше в клубочках с экстракапиллярными полулуниями по сравнению с таковыми без полулуний. Авторы пришли к заключению, при анти-ГБМ-болезни система комплемента активируется как альтернативным, так и классическим путем в почках [13].

J. O. Flynn, J. Kotimaa, R. Faber-Krol et al. (2018) [14] подтвердили активацию системы комплемента по классическому и альтернативному пути в экспериментальной модели болезни с АТ к ГБМ у мышей на основании отложения пропердина, C3 и C9 в клубочках [14].

Болезнь Goodpasture встречается у взрослых с частотой менее 1,0 или 1,64 на 1 миллион населения по данным морфологических исследований биоптатов почек или обнаружения повышения анти-ГБМ АТ класса IgG в крови [3–7] и очень редко у детей и подростков [1–4]. Среди БПГН анти-ГБМ-нефрит (Anti-GBM-nephritis) диагностируют у педиатрических пациентов в 3–12% и взрослых в 10–15% случаев [1, 4, 6, 7].

Принято считать, что чаще болезнь с АТ к ГБМ (болезнь Гудпасчера) поражает мальчиков в подростковом возрасте. G. Dorval et al. (2017) [4] при анализе данных литературы опровергли это положение у педиатрических у пациентов с болезнью Гудпасчера, определив среди 31 зарегистрированного редкого случая средний возраст детей к моменту диагностики  $9,2 \pm 4,6$  г., преобладание девочек (соотношение мальчиков и девочек 1:4).

Этиологическими факторами, предшествующими развитию болезни Гудпасчера с АТ к ГБМ, считают курение сигарет, вдыхание углеводородов и токсинов, тяжелых металлов, вирусные и бактериальные инфекции у пациентов [1–7, 9].

Данные литературы свидетельствуют, что клиническая манифестация аутоиммунной болезни Goodpasture с АТ к ГБМ у детей и подростков характеризуется пульмоно-ренальным синдромом, либо изолированными БПГН или альвеолитом с легочным кровотечением [1–7]. У педиатрических пациентов признаки геморрагического альвеолита (одышка, кашель и кровохарканье), лихорадка и недомогание часто предшествуют клинике БПГН за несколько месяцев или недель.

T. Şişmanlar-Eyüboğlu et al. (2019) [15] опубликовали наблюдение 14-летнего подростка с синдромом Goodpasture, который характеризовался изолированным поражением легких с альвеолярным кровотечением без БПГН. В других исследованиях описан изолированный анти-ГБМ-нефрит. S. Nagano et al. (2015) [16] диагностировали анти-ГБМ-нефрит с повышением АТ к ГБМ и нормальной функцией почек у 8-летней девочки с персистирующим мочевым синдромом (гематурия и протеинурия, высокий мочевого протеин/креатининовый индекс), при нормальных показателях артериального давления, сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Иммунофлуоресцентное исследование биоптатов почки показало линейное отложение IgG вдоль ГБМ клубочков. Компьютерная томография (КТ) легких не выявила патологических изменений. Лечение плазмаферезом и пульс-терапией внутривенно (в/в) метилпреднизолоном, циклофосфамидом дало клинический эффект и отрицательные тесты на АТ к ГБМ и протеинурию. У пациентов болезнью Гудпасчера описан аутоиммунный васкулит центральной нервной системы с судорожным синдромом, внутреннего уха с потерей слуха, шумом в ушах и головокружением [17], что можно объяснить присутствием изоформы  $\alpha 3$  коллагена IV типа не только в базальных мембранах почек, легких, но и внутреннего уха.

У пациентов с болезнью с АТ к ГБМ при манифестацией геморрагического альвеолита с кашлем с кровохарканьем и одышкой диагностируют при бронхоскопии альвеолярное кровотечение из базальных отделов, бронхо-альвеолярный лаваж содержит макрофаги, насыщенные гемосидерином, что является характерной особенностью альвеолярного кровотечения [1–7, 9]. При рентгенографии легких у пациентов выявляют рассеянные очаги уплотнения легочной ткани, затемнения с нечеткими контурами в обоих легких, чаще в прикорневой и срединной зонах. При геморрагическом альвеолите у пациентов с болезнью Гудпасчера с АТ к ГБМ по результатам КТ легких обнаруживает в обоих легких неравномерное уплотнение легочной ткани диффузного характера, затемнения в виде «матового стекла», в хронической стадии – признаки фиброза легких [3–7].

Болезнь с АТ к ГБМ у педиатрических пациентов характеризуется клинической манифестацией БПГН с нефритического или нефротического синдрома с гематурией, артериальной гипертензией, анемией и ОПП на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом или перитонеальным диализом, исходом в ТПН в течение нескольких недель или месяцев, редкими случаями ОПП с восстановлением функции [1–7].

Микроскопия биоптатов почки при синдроме

Goodpasture демонстрирует гломерулонефрит с экстракапиллярными полулуниями 50–100%, разрывы ГБМ, фибриноидный некроз, тубулоинтерстициальные изменения, при иммунофлуоресцентном и иммуногистохимическом исследовании – линейные депозиты IgG, C3, C5a и C5b-9 компонентов комплемента вдоль ГБМ клубочков, капсулы Боумена, базальных мембран дистальных канальцев [1, 3–7, 12, 13]. Считают, что электронная микроскопия биоптатов имеет ограниченную дополнительную ценность в диагностике болезни Гудпасчера, показывая неспецифические особенности экстракапиллярного БПГН с полулуниями [6].

Диагноз идиопатической болезни Гудпасчера у детей и подростков устанавливают на основании клинических проявлений БПГН с нефритического или нефротического синдрома с гематурией, артериальной гипертензией и ОПП, анемии, геморрагического альвеолита с кровотечением, обнаружения при ИФА повышения анти-ГБМ АТ класса IgG1, IgG3, C5b-9, нормальных уровней C3 и C4 компонентов комплемента в крови; морфологической картины БПГН некротизирующего с экстракапиллярными полулуниями 50–100%, при иммунофлуоресцентном исследовании линейных IgG отложений вдоль клубочковых и альвеолярных базальных мембран по биопсии почки или легких [1–7].

У больных с болезнью Гудпасчера с АТ к ГБМ при манифестации БПГН с ОПП и геморрагического альвеолита с кровотечением выявляют внутрисосудистую активацию тромбообразования с высоким уровнем D-димера и нормальным фибриногена, тромбоцитов, МНО, или системную коагулопатию потребления со снижением факторов свертывания крови, тромбоцитов [1, 18].

S.R. Williamson et al. (2011) [18] показали клинико-иммунологические и морфологические особенности болезни с АТ к ГБМ с манифестацией БПГН с экстракапиллярными полулуниями и ОПП, и геморрагического альвеолита у троих мальчиков 17, 10 и 10 лет. Проводимая пациентам пульс-терапия метилпреднизолоном в сочетании с плазмаферезом, циклофосфаном, заместительная почечная терапия (ЗПТ) перитонеальным диализом дала клинический эффект и отрицательный тест на АТ к ГБМ, но без восстановления функции с исходом в терминальную ХБП. Двоим детям с манифестацией болезни в 10 лет с отрицательным тестом на АТ к ГБМ в течение 12 месяцев была успешно осуществлена трансплантация донорской почки с функционирующим аллогraftом 2 года и 3,5 лет.

C.P. Menzi et al. (2018) [19] представили данные катмнеза (в среднем 3,8 лет) 24 детей с манифестацией болезни Goodpasture в возрасте от 2,75 лет до 16 лет, из них 46% девочек и 54% мальчиков. Начальные проявления болезни у детей характеризова-

лись пульмоно-ренальным синдромом в 75% и ренальным в 25% случаев. У 24 пациентов с болезнью Goodpasture выявлены ренальные симптомы (91%), легочные (63%), АТ к ГБМ (100%), двойное совпадение АТ к ГБМ и ANCA (25%). Результаты биопсии почки у 24 пациентов показали экстракапиллярные полулуния менее 50% в 23%, 50–90% в 41%, более 90% в 36% случаев. Лечение плазмаферезом и пульс-терапией циклофосфамидом, диализом (из них 17 гемодиализом и 2 перитонеальным диализом) получили из 24 пациентов 19 (80%). Одному ребенку назначали микофенолат мофетил, азатиоприн, ритуксимаб. Авторы выявили у ребенка 2 лет особенность течения болезни Goodpasture без легочных симптомов. Катмнез детей с болезнью с АТ к ГБМ показал прогрессирование до терминальной стадии ХБП в более 50%, у 5 летальный исход [19].

**Комбинированный БПГН с антителами к ГБМ и к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) у педиатрических пациентов (Combined rapidly progressive glomerulonephritis with anti-GBM and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in pediatric patients)**

У педиатрических пациентов с болезнью Goodpasture с антителами к ГБМ в 20–30% выявляют наличие АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов [1–7, 9, 20]. В литературе используется терминология: БПГН с АТ к ГБМ и МРО нейтрофильных гранулоцитов или анти-ГБМ-болезнь с АНЦА (Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) или анти-ГБМ-болезнь с АНЦА, комбинированный анти-ГБМ и АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (Double-Positive Anti-GBM and ANCA-associated glomerulonephritis [1–7, 20, 20].

J.Yuan et al. (2013) [22] в патогенезе АНЦА-ассоциированного васкулита отводят центральную роль активации системы комплемента по альтернативному пути с образованием C5a, взаимодействию C5a и C5aR. Повреждение эндотелия сосудов мелкого калибра при АНЦА-ассоциированном васкулите (микроскопическом полиангиите) у педиатрических и взрослых пациентов объясняют образованием аутоантител к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, активации системы комплемента по альтернативному пути, взаимодействием C5a и C5aR [21].

Обнаружение у педиатрических пациентов одновременно высокого титра аутоантител к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов считают фактором плохого прогноза из-за более тяжелых клинических проявлений пульмоно-ренального синдрома, рефрактерности к терапии, рецидивов, исхода в терминальную почечную недостаточность, характерных для АНЦА-ассоциированного микроскопического полиангиита [1–6, 20, 22, 23]. Признано, что одновременное

определение высокого титра аутоантител к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов (МПО-ANCA) и анти-ГБМ АТ у педиатрических и взрослых пациентов происходит с большей частотой, чем считалось ранее [1–6, 7, 20].

М. Canney, M.A. Little (2017) [20] в ретроспективном исследовании оценили клинические особенности и долгосрочные результаты из четырех европейских центров у 568 взрослых пациентов с васкулитом, ассоциированным с АНЦА, у 41 пациента с анти-ГБМ-заболеванием и у 37 пациентов с высоким титром АНЦА и анти-ГБМ АТ. Такие пациенты имели характеристики васкулита, ассоциированного с АНЦА, такие как распределение по возрасту и более длительная продолжительность симптомов до постановки диагноза, а также особенности заболевания, вызванного анти-ГБМ АТ, такие как тяжелое поражение почек с ОПП и высокая частота легочных кровотечений. Общая выживаемость пациентов оказалась одинаковой во всех трех группах. Препаратами плохой выживаемости пациентов явились пожилой возраст, тяжелая почечная недостаточность и легочное кровотечение. Ни у одного пациента только с аутоиммунным анти-ГБМ-нефритом не было рецидива заболевания, в то время как у половины выживших пациентов только с АНЦА-васкулитом, с высоким титром АНЦА и АТ к ГБМ регистрировали рецидивы в течение периода наблюдения (в среднем 4,8 г.). Авторы заключили, что пациенты с одновременным повышением к АНЦА и АТ ГБМ имеют гибридный фенотип заболевания, требующий иммуносупрессивной терапии и тщательного долгосрочного наблюдения [20]. Напротив, P.G. Balderia et al. (2019) [23] в сравнительном исследовании у 13 взрослых пациентов с изолированным анти-ГБМ-заболеванием (6) и комбинированным с АНЦА-васкулитом (7) не выявили существенной разницы в клинической картине, кроме рецидивов болезни у 2 из 7 пациентов с двойным совпадением антител. У всех 13 пациентов констатированы прогрессирование ОПП в тПН в течение первого года от клинической манифестации, летальный исход в течение 5 лет у 2 из 6 пациентов с анти-ГБМ-болезнью, у 2 из 7 пациентов с анти-ГБМ-болезнью и АНЦА. S.P. McAdoo et al. (2017) [23] указывают на то, что пациенты с васкулитом сосудов малого диаметра с высоким титром одновременно аутоантител к ГБМ и миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, демонстрируют тяжелое течение БПН с исходом в тПН, рецидивами требуют более тщательного долгосрочного наблюдения и поддерживающей иммуносупрессивной терапии в отличие от таковых с только анти-ГБМ болезнью.

**Болезнь «de novo» с антителами к ГБМ у педиатрических пациентов с синдромом Альпорта после трансплантации почек («de novo» anti-**

### **GBM-disease post-renal transplantation in pediatric patients with Alport syndrome)**

В литературе используется терминология пост-трансплантационный анти-ГБМ-нефрит или болезнь «de novo» с АТ к ГБМ при синдроме Альпорта после трансплантации («de novo» anti-GBM-disease post-renal transplantation in Alport syndrome); пост-трансплантационный анти-ГБМ нефрит (post-transplantat anti-GBM nephritis); анти-ГБМ болезнь при синдроме Альпорта (anti-GBM-disease in Alport syndrome).

M.N. Rheault and C.E. Kashtan (2016) [24] представили данные, показывающие отсутствие признаков ХБП у пациентов обоих полов в возрасте менее и более 30 лет с мутацией гена *COL4A5*, имеющих гематурию, а у пациентов обоих полов в возрасте менее и более 30 лет, имеющих гематурию и протеинурию, исход в ХБП. У пациентов мужского пола с синдромом Альпорта с X-сцепленным типом наследования устанавливают прогрессирование в тПН в 50% до 25 летнего возраста, в 80% – до 60 лет, в 100% – старше 60 лет. Пациенты женского пола с синдромом Альпорта имеют риск прогрессирования в тПН в 12% в возрасте до 45 лет, в 30% – до 60 лет, в 40% – до 80 лет [24]. Как видно, у педиатрических пациентов в отличие от взрослых с синдромом Alport, с учетом возраста реже возникает прогрессирование в тПН. M.N. Rheault and C.E. Kashtan (2016) [25], C.E. Kashtan (2018) [25] демонстрируют особенности развития пост-трансплантационного анти-ГБМ нефрита у пациентов с синдромом Альпорта. Пострадавшими пациентами оказываются мужчины с X-сцепленным синдромом Альпорта, описаны редкие случаи у женщин с аутосомно-рецессивной формой. Анти-ГБМ-болезнь «de novo» с АТ против изоформы  $\alpha 5(\text{IV})$  коллагена IV типа ГБМ устанавливают у пациентов мужского пола с X-сцепленным типом наследования синдромом Альпорта вследствие мутации гена *COL4A5* в 2–3% или 3–5% в течение первого года после трансплантации, что приводит к необратимой потере функции трансплантата в течение нескольких недель или месяцев. В случаях развития пост-трансплантационного нефрита с АТ к ГБМ у пациентов женского и мужского пола с аутосомно-рецессивным синдромом Alport вследствие мутации гена *COL4A3* мишенью АТ является  $\alpha 3$  цепь коллагена IV типа [24, 25]. Пациенты с аутосомно-рецессивным типом наследования синдрома, у которых диагностируют анти-ГБМ нефрит в трансплантированной нормальной почке, имеют АТ к изоформе  $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа, связанного с идиопатическим анти-ГБМ синдромом Goodpasture [24, 25].

S.P. McAdoo and C.D. Pusey (2017) [6] указывают, после трансплантации почки у пациентов с синдромом Альпорта могут образоваться АТ к ГБМ в каче-

стве аутоиммунного ответа на антигены, содержащиеся в «нормальных» цепях  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  коллагена IV типа в аллотрансплантате почки. АТ к ГБМ могут быть обнаружены у 5–10% пациентов с синдромом Альпорта после трансплантации, однако развитие нефрита в аллотрансплантате встречается редко вследствие эффекта иммуносупрессивной терапии.

Анти-ГБМ-болезнь приводит к более агрессивному рецидиву заболевания и быстрой потере почечного трансплантата у взрослых пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта. Рецидив повторится в последующих трансплантациях почки у мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта при мутации гена *COL4A5*, при котором мишенью АТ против ГБМ является цепь  $\alpha 5(IV)$  коллагена IV типа. Выбор живых родственных доноров для пациентов с синдромом Альпорта проводят на основе генотипа, тщательного рассмотрения степени риска развития анти-ГБМ нефрита и терминальной стадии ХБП. Пациенты с синдромом Альпорта, которые потеряли почку из-за развития пост-трансплантационного анти-ГБМ нефрита, могут получить повторную трансплантацию с учетом индивидуальной оценки генотипа и фенотипа реципиента и живого донора [6, 24, 25].

#### **Стратегия терапии болезни с антителами к ГБМ у детей и подростков**

Педиатрические и взрослые пациенты с болезнью Гудпасчера с БПГН и ОПП, легочным кровотечением имеют высокий риск смертности, поэтому терапию рекомендуют начинать независимо от тяжести ОПП [1–6, 10]. Из-за нередко возникающих молниеносного течения болезни с АТ к ГБМ и высокой смертности пациентов лечение начинают еще до окончательного диагностического подтверждения и до развития анурической ОПП [1, 2, 9, 26, 27]. Лечение БПГН у пациентов с АТ к ГБМ рекомендуют в двух последовательных фазах: индукция ремиссии и поддерживающая терапия для предотвращения рецидивов [2]. Индукция ремиссии: лечение пациентов с болезнью Гудпасчера направлено на удаление и предотвращение образования новых аутоантител класса IgG к неколлагеновому домену-1  $\alpha 3$ -цепи ( $\alpha 3NC1$ ) коллагена IV типа ГБМ, что достигается в результате применения комбинации плазмафереза и пульс-терапии метилпреднизолоном [1, 2, 9, 26, 27]. Первой линией лечения БПГН у педиатрических пациентов являются пульс-терапия кортикостероидами (метипред, солумедрол) в синхронизации с плазмаферезом, цитостатическая циклофосфамидом [1, 2]. В большинстве случаев начинается лечение педиатрических пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом или болезнью с АТ к ГБМ с пульс-терапии метилпреднизолона (15–30 мг/кг, не более 1 г) внутривенно в течение 1 часа, курс осуществляют 3–5 дней подряд, далее продолжают че-

рез рот преднизолонотерапию в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) с переходом на минимальную терапевтическую дозу 1,0–0,5 мг/кг в альтернирующем режиме в течение нескольких месяцев [1, 2, 9].

Плазмаферез в комбинации с иммуносупрессивной терапией впервые был предложен С. Locwood et al. (1977) [27] при синдроме Гудпасчера, его успешно используют более 44 лет. Эффективность плазмафереза при болезни с АТ к ГБМ у взрослых и педиатрических пациентов доказана [1, 2, 9, 26]. При болезни Гудпасчера разработана методика проведения сеансов плазмафереза с последующим внутривенным введением высоких доз метилпреднизолона (20 мг/кг) поочередно до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут обнаруживать в крови (в среднем 4 нед) [1, 2, 18, 19, 26]. Пациентам с геморрагическим альвеолитом с кровотечением обосновано проведение не менее 14 сеансов плазмафереза или до отрицательных анализов на АТ к ГБМ. Педиатрическим пациентам с болезнью Гудпасчера проводят 7–14 сеансов плазмафереза (2 объемами плазмафереза с 4,5% раствором альбумина) [1–6, 18, 19, 26]. Обоснованы внутривенные инфузии раствора альбумина, а при снижении уровня факторов свертывания крови – свежезамороженной плазмы. L. Butani (2019) [1] применяют свежезамороженную плазму в конце обмена у пациентов с легочным кровотечением с целью восполнения факторов свертывания крови. Важное значение для восстановления функции почек у пациентов с ОПП на гемодиализе имеет синхронная терапия плазмаферезом с пульс-терапией высокими дозами метилпреднизолона [3, 4].

Плазмаферез рекомендован пациентам при манифестации болезни Гудпасчера с БПГН и ОПП при уровне креатинина сыворотки более 400–500 мкг/л, альвеолярных геморрагий, рефрактерности к терапии [1, 2, 9, 18, 19]. Рекомендуют в лечении пациентов с АТ к ГБМ использовать плазмаферез и иммуносупрессивные препараты [1, 2, 9, 18, 19, 27]. В литературе обсуждают альтернативный метод иммуноадсорбции (ИАС) – специфического очищения, при котором удаление аутоантител класса IgG из кровообращения не требует вливаний плазмы, в отличие от плазмаобмена [28]. G. Dorval et al (2017) [29] сообщили о первом педиатрическом случае, успешно пролеченном иммуноадсорбцией в сочетании с иммуносупрессивными препаратами у 7-летней девочки с АТ к ГБМ и ОПП (СКФ составила 38 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Биопсия почки выявила многочисленные экстракапиллярные полулуния (80%) и линейные отложения IgG вдоль ГБМ. Десять сеансов иммуноадсорбции привели к быстрому и устойчивому снижению аутоантител и улучшению функции почек, через 21 месяц после начала заболевания СКФ составила 87 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Никаких побочных эффектов не отмечено. Эта

публикация убедительно показывает терапевтическую эффективность иммуноадсорбции, как альтернативного плазмообмену метода лечения при васкулите мелкого калибра с АТ к ГБМ [28].

L. Butani (2019) [1], обобщив данные литературы, рекомендует проводить у детей и подростков при диализе независимом БПГН с АТ к ГБМ при < 100% экстракапиллярных полулуний в биоптатах почки внутривенную инфузию метилпреднизолона 30 мг/кг/сут (не более 1 г) в течение 3–5 дней, затем преднизолон 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) через рот с медленным снижением в течение 6–9 месяцев. У пациентов с диализом независимым БПГН с антителами к ГБМ и < 100% экстракапиллярных полулуний в биоптатах почки осуществляют внутривенные инфузии циклофосфамида в дозе 500–1000 мг/м<sup>2</sup>/ежемесячно в течение 3 месяцев или циклофосфамид 2 мг /кг/сут (per os) в течение 3 месяцев либо введение ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 4 недель.

Терапия БПГН, включающая индукцию ремиссии, поддерживающую, рефрактерности к лечению, представлена по A. Bagga and S. Menon (2016) [2] (таблица 2).

Пациентам с БПГН с АТ к ГБМ, плохо реагирующим на пульс-терапию циклофосфамидом из-за его значительной токсичности, назначают комбинированное лечение стероидами и плазмаферезом, ритуксимабом или микофенолат мофетиллом [1, 2, 6, 9, 18, 29–31].

Поддерживающую терапию проводят с целью предотвращения рецидивов анти-GBM васкулита преднизолонотерапией, цитостатической майфортиком/ММФ или азатиоприном, циклофосфаном через рот [2]. При рефрактерности к терапии рекомендуют внутривенные инфузии иммуноглобулинов, антитела к TNF- $\alpha$  (infliximab /инфликсимаб), антитела к CD 20 В-лимфоцитов [2, 7, 18, 29–31].

В течение многих лет у взрослых успешно применяются альтернативные методы лечения, такие как специфические антитела к CD20-поверхностному антигену В-лимфоцитов [29–31].

M. Touzot et al (2015) [31] у 7 из 8 пациентов АТ к ГБМ наблюдали ремиссию через 3 месяца после терапии ритуксимабом. В течение 25,6 месяцев (диапазон 4–93) наблюдения выживаемость пациентов и почечная выживаемость составили 100% и 75% соответственно, но применение ритуксимаба не улучшило СКФ.

Протокол терапии АНЦА-ассоциированного васкулита, разработанный EULAR (2009) для взрослых пациентов с учетом тяжести, с выделением индукции ремиссии и поддерживающей терапии, был модифицирован для детей L.A. Plumb, L. Oni, S.D. Marks, K. Tullus (2018) [32]. Алгоритм терапии АНЦА-ассоциированного васкулита у де-

тей, предложенный L.A. Plumb, L. Oni, S.D. Marks, K. Tullus (2018) [33], обсужден в отечественной литературе и принят к использованию [33]. Применение плазмафереза в сочетании с иммуносупрессивной терапией стероидными гормонами и цитостатиками, ритуксимабом оказывается эффективным у педиатрических пациентов как при болезни с АТ к ГБМ [1–6, 32–34], так и при АНЦА-ассоциированном васкулите [32–34]. Протоколы лечения АНЦА-ассоциированного васкулита по L.A. Plumb, L. Oni, S.D. Marks, K. Tullus (2018) [32] и БПГН по A. Bagga and S. Menon (2016) [2] могут быть успешно применены у педиатрических пациентов с васкулитом мелкого калибра при одновременном выявлении высоких титров АТ к ГБМ и АНЦА.

Внутривенные инфузии иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней (тотальная доза 2 г/кг) эффективны как при АНЦА-ассоциированном васкулите, как при идиопатическом БПГН с АТ к ГБМ, так и при комбинации анти-ГБМ-болезни и АНЦА-ассоциированного васкулита у педиатрических пациентов [1, 19, 32, 33].

Если пациентам с болезнью с АТ к ГБМ рано начинают лечение, направленное на быстрое удаление и снижение продукции аутоантител с использованием плазмафереза в сочетании с иммуносупрессивной терапией стероидами и цитостатиками, то в ряде случаев возможно добиться исхода в ремиссию с полным или частичным восстановлением функции почек [1, 2, 6]. Взрослым и педиатрическим пациентам с болезнью с АТ к ГБМ или двойным совпадением аутоантител к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, имеющим высокий процент клубочковых экстракапиллярных полулуний и/

Таблица 2 / Table 2

### Терапия быстро прогрессирующего гломерулонефрита [2]

#### Treatment of crescentic glomerulonephritis [2]

##### Индукция ремиссии:

Метилпреднизолон/Methylprednisolone 15–20 мг/кг (не более 1 г) ежедневно внутривенные инфузии №3.

Далее преднизолон 1,5–2 мг/кг/сут через рот ежедневно в течение 4 нед; снижая до 0,5 мг/кг/сут в течение 3 мес; затем 0,5–1 мг/кг в альтернирующем режиме через день в течение 3 мес.

Циклофосфан/Cyclophosphamide 500–750 мг/м<sup>2</sup> внутривенные инфузии через 3–4 недели № 6. Плазмообмен (двойной объем) поочередно в течение 2 нед.

Ритуксимаб/Rituximab 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 4 нед.

##### Поддерживающая терапия:

Азатиоприн/Azathioprine 1,5–2,5 мг/кг/сут в течение 12–18 мес в комбинации с преднизолоном в альтернирующем режиме. Микофенолат мофетил (1000–1200 мг/м<sup>2</sup> в день) или Циклоспорин (при отсутствии эффекта от терапии Азатиоприном).

##### Средства при рефрактерности к терапии:

Внутривенная инфузия иммуноглобулинов.

Антитела к TNF- $\alpha$ /TNF- $\alpha$  antibody (infliximab /инфликсимаб).

Антитела к CD 20 В-лимфоцитов Ритуксимаб/rituximab.

или тПН, получающим диализ, показана трансплантация почки [1, 2, 6, 23].

D. Chittka et al (2020) [31] описали рецидив болезни с АТ к ГБМ у 17-летнего подростка, несмотря на стандартную терапию (плазмаферез и стероиды, циклофосфамид). Биопсия почки с выявлением линейного отложения IgG вдоль ГБМ и серологическое тестирование с обнаружением высокого титра антител к ГБМ болезнь авторы считают стандартом диагностики. Применение ритуксимаба у пациента полностью купировало рецидив заболевания с АТ к ГБМ.

В нашем наблюдении подростка 17 лет с синдромом Гудпасчера с АТ к ГБМ, манифестирующим геморрагическим альвеолитом с кровотечением, затем БПГН с ОПП, исходом в ХБП С5, получающего гемодиализ, в результате терапии плазмаферезом и в/в пульс-метилпреднизолоном, циклофосфаном №2, иммуноглобулинами, АТ к CD20 В-лимфоцитов достигнута экстраренальная ремиссия с отсутствием АТ к ГБМ, заболевание новой коронавирусной инфекцией COVID19 не привело к рецидиву, констатируется выздоровление от COVID19.

J.G. Maliakkal et al. (2020) [35] при ретроспективном исследовании 305 пациентов детского и подросткового возраста из 15 центров с БПГН и терминальной ХБП (средний возраст на момент биопсии составил 11 лет, диапазон 1–21) установили процент экстракапиллярных полулуний 3–100% (медиана 20%). Этиологическая структура БПГН включала IgA-нефропатию (23%), люпус нефрит (21%), васкулит IgA (19%) и ассоциированный с АНЦА (13%), постинфекционный (5%) и анти-ГБМ (3%). Исход в тПН составил 12% в течение одного года и 16% при последнем наблюдении (медиана – 3 года, диапазон 1–11). В исследовании авторов БПГН с АТ к ГБМ отмечен лишь в 3%, поэтому оценивать частоту исхода в терминальную ХБП затруднительно.

В связи с редкостью случаев идиопатического БПГН с АТ к ГБМ и комбинированного БПГН с АТ к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов у педиатрических пациентов не опубликовано результатов сравнительного исследования эффективности терапии и выживаемости. В основном исследования проводились на большой когорте взрослых пациентов. Направление дальнейших многоцентровых исследований эффективности терапии васкулита мелкого калибра с АТ к ГБМ или комбинированного с АТ к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов представляется важным для педиатрической нефрологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы демонстрируют особенности этиологии, патогенеза, клинической манифестации, лечения, прогноза болезни с АТ к ГБМ:

идиопатической болезни с АТ класса IgG (IgG1 и IgG3) против неколлагенового домена-1 (NC1)  $\alpha$ 3-цепи коллагена IV типа ГБМ (аутоантигена Гудпасчера); с одновременным повышением АТ к ГБМ и АНЦА; болезни «de-novo» с АТ к цепям  $\alpha$ 5(IV) и  $\alpha$ 3(IV) коллагена IV типа ГБМ в почечном трансплантате при синдроме Альпорта. Идиопатическую болезнь Гудпасчера с АТ к ГБМ диагностируют как у девочек, так и мальчиков в детском и подростковом возрасте. Педиатрические пациенты, имеющие одновременное повышение титров аутоантител к ГБМ и АНЦА к миелопероксидазе нейтрофильных гранулоцитов, демонстрируют тяжелое течение болезни с рецидивами, требуют длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии в отличие от таковых с одной положительной анти-ГБМ болезнью. С целью снижения частоты пост-трансплантационных рецидивов рекомендуют у педиатрических пациентов с идиопатической болезнью с АТ к ГБМ с БПГН и исходом в тПН, находящихся на программном гемодиализе, трансплантацию почки проводить при экстраренальной ремиссии и отсутствии обнаружения АТ к ГБМ в течение 12 месяцев. У пациентов с идиопатической болезнью с АТ к ГБМ и тПН вследствие тяжелого течения БПГН с ОПП, леченных плазмаферезом в синхронизации с пульс-терапией стероидами, цитостатиками, АТ к CD20 В-лимфоцитов-ритуксимабом и внутривенно иммуноглобулинами, рецидивы после трансплантации почки встречаются редко в отличие от таковых с болезнью «de novo» с антителами к ГБМ при синдроме Альпорта после трансплантации.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Butani L. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Adolescents with Chronic Kidney Disease. From Diagnosis to End-Stage Disease*. Eds: Maha N. Haddad, Erica Winnicki, Stephanie Nguyen. Springer Nature Switzerland AG 2019; 93–106. doi.org/10.1007/978-3-319-97220-6
2. Bagga A and Shina M. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. Eds: Denis F. Geary and Franz Schaefer. *Pediatric Kidney Disease*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg. 2016. doi: 10.1007/978-3-662-529720\_22
3. Bayat A, Kamperis K, Herlin T. Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1745–1751. doi.org/10.1007/s10067-012-2062-9
4. Dorval G, Guérin S, Berteloot L et al. Syndrome de Goodpasture et maladie des anticorps anti-membrane basale chez l'enfant : revue de la littérature *Archives de Pédiatrie* 2017;24 (10):101–91028. doi: 10.1016/j.arcped.2017.07.013
5. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):246–253
6. McAdoo SP and Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12 (7):1162–1172. doi: 10.2215/CJN.01380217
7. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014;48–49:108–12. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.024
8. Jenette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:60–606. doi:10.1007/s10157-013-0869-6
9. Iorembere F and Vehaskari VM. Rapidly Progressive Glomeru-

lonephritis and vasculitis. In *Clinical Pediatric Nephrology*. Eds. K.K. Kher, H.W. Schnaper, L.A. Greenbaum. Third Edition CRC Press Taylor & Francis Group. 2017;419–434. International Standard Book Number-13: 978-1-4822-1462-8

10. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int* 1997; 51(1):222–229

11. Licht C and Kirschfink M. The Role of Complement in Disease. *Pediatric Kidney Disease*. Denis F. Geary and Franz Schaefer (eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0\_23

12. Ma R, Cui Z, Liao YH, Zhao M-H. Complement activation contributes to the injury and outcome of kidney in human anti-glomerular basement membrane disease. *J Clin Immunol* 2013; 33:172–178. doi: 10.1007/s10875-012-9772-2

13. Ma R, Zhao H-Z, Hu S-Yi et al. The Alternative Pathway of Complement Activation May Be Involved in the Renal Damage of Human Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *PLoS One* 2014; 9(3): e91250. doi: 10.1371/journal.pone.0091250

14. Flynn JO, Kotimaa J, Faber-Krol R et al. Properdin binds independent of complement activation in an in vivo model of anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int*. 2018; doi: 10.1016/j.kint.2018.06.030

15. Şişmanlar-Eyüboğlu T, Aslan AT, Gezgin-Yıldırım D et al. What triggered massive hemoptysis in Goodpasture syndrome with isolated pulmonary involvement in a 14-year-old boy? *Turk J Pediatr* 2019; 61:611–614. doi: 10.24953/turkjped.2019.04.022. PMID: 31990483

16. Nagano C, Goto Y, Kasahara K, Kuroyanagi Y. Case report: anti-glomerular basement membrane antibody disease with normal renal function. *BMC Nephrol* 2015;4(16):185. doi: 10.1186/s12882-015-0179-1

17. Gittins N, Basu A, Eyre J et al. Cerebral vasculitis in a teenager with Goodpasture's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3168–71

18. Williams S.R, Phillips CL, Andreoli SP, Naillesseu C. A 25-year experience anti-glomerular basement membrane disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:85–91. doi: 10.1007/s00467-010-1663-2

19. Menzi CP, Bucher BS, Bianchetti MG et al. Management and outcomes of childhood Goodpasture's disease. *Pediatr Res* 2018;83(4):813–817. doi: 10.1038/pr.2017.315

20. Canney M, Little MA. ANCA in anti-GBM disease: moving beyond a one-dimensional clinical phenotype. *Kidney Int* 2017; 92(3):544–546. doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.014

21. Yuan J, Chen M, Zhao V-H. Complement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:642–645. Doi: 10.1007/s10157-012-0700-9

22. Balderia P G, Jonathan N, Jefferson A. Characteristics and Outcomes of Patients with Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Disease and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Curr Rheumatol Rev* 2019;15(3):224–228. doi: 10.2174/1573397114666180516131240

23. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017; 92(3):693–702. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.014

24. Rheault MN and Kashtan C E. Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *Pediatric Kidney Disease*. Denis F. Geary and Franz Schaefer (eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0\_18

25. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018 Oct 16;11:267–270. doi: 10.2147/IJNRD.S150539

26. Lookwood CM, Pinching AJ, Sweny P et al. Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis. *Lancet* 1977; 1:63–67

27. Huart A, Josse AG, Chauveau D et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun*. 2016;73:24–29. doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.015.

28. Dorval G, Lion M, Guérin S et al. Immunoabsorption in anti-GBM glomerulonephritis: case report in a child and literature review. *Pediatrics* 2017;140(5)20161733.doi10/1542/Peds/2016-1733

29. Guileven L. Treatment of primary systemic necrotizing vasculitides: the role of biotherapies. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:627–606.

doi:10.1007/s10157-013-0860-2

30. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: a retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun* 2015; 60:74–79. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003

31. Chittka D, Lennartz L, Jung B et al. Erfolgreiche Rituximab therapie des Rezidivs einer Glomerulonephritis assoziiert mit Antikörpern gegen die glomeruläre Basal membran. *Internist* 2020; 61(4): 416–423. doi.org/10.1007/s001

32. Plumb LA, Oni L, Marks SD, Tullus K. Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated vasculitis: an update on renal management. *Pediatr Nephrol* 2018;33(1):25–39. doi:10.1007/s00467-016-3559-2

33. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии ANCA-ассоциированных васкулитов у детей и подростков. *Нефрология* 2019; 23(5):107–115. doi:10.24884/1561-6274-19-23-5107-115

Savenkova N.D. Treatment strategy ANCA-associated renal vasculitides in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(5):107–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-107-115>

34. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2016;31:217–225. doi: 10.1007/s00467-014-3038-6

35. Maliakkal JG, Hicks MJ, Michael M et al. Renal Survival in Children with Glomerulonephritis with Crescents: A Pediatric Nephrology Research Consortium Cohort Study. *J Clin Med*. 2020; 9(8):2385. doi: 10.3390/jcm9082385.PMID: 32722612

#### Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: (812) 4165286; E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Доцент Папаян Карина Альбертовна, канд. мед наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8(812) 416-52-86, E-mail: papaya@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

#### About the authors:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatric, Head of the department. Phone: 8(812) 416-52-86, E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Associate professor Karina A. Papayan MD, PhD Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatric. Phone: 8(812) 416-52-86, E-mail: papaya@inbox.ru <https://orcid.org/0000-0001-8692-0315>

**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 interest.**

Статья поступила в редакцию 07.03.2022;  
одобрена после рецензирования 10.06.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 07.03.2022;  
approved after reviewing 10.06.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

© Е.И. Прокопенко, 2022  
УДК 616.63-008.6-08-03

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-19-29

## АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА ВОЗМОЖНОСТЬ ОТМЕНЫ ЭКУЛИЗУМАБА

*Елена Ивановна Прокопенко*

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

renalnephron@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

### РЕФЕРАТ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкий вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированный с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента из-за мутаций генов, кодирующих регуляторные белки комплемента, или образования антител к некоторым из этих регуляторов. Триггерами клинической манифестации аГУС могут быть инфекции, сепсис, беременность, аутоиммунные заболевания, трансплантация органов и другие комплемент-активирующие состояния. Ранее единственным вариантом терапии аГУС была плазматерапия – инфузии свежзамороженной плазмы или плазмаобмен, однако, эффективность плазматерапии была недостаточной. В настоящее время появилось таргетное лечение – препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител против белка комплемента C5 экулизумаб, показавший в ряде исследований высокую эффективность в достижении ремиссии аГУС, восстановлении почечной функции, профилактике ТМА при трансплантации почки. Долгое время оставался нерешенным вопрос об оптимальной продолжительности лечения и возможности отмены экулизумаба у пациентов с ремиссией. Было показано, что после отмены комплемент-блокирующей терапии рецидивы аГУС развивались у 20-35% пациентов. В статье обсуждаются результаты большого числа публикаций, посвященных лечению экулизумабом и возможности его отмены, в том числе – французского проспективного открытого многоцентрового исследования, выявившего следующие факторы риска рецидива аГУС после отмены экулизумаба: наличие редких вариантов генов комплемента, женский пол, повышенный уровень в плазме растворимого C5b-9 в момент отмены препарата. У пациентов, не имевших редких генетических вариантов, риск рецидива составлял менее 5%. В целом отмена экулизумаба после достижения полной ремиссии аГУС и восстановления функции почек при низком риске рецидива может обеспечить лучшую переносимость поддерживающего лечения, уменьшение частоты инфекционных осложнений и существенное снижение финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, активация комплемента, экулизумаб, отмена экулизумаба

Для цитирования: Прокопенко Е.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром: эволюция лечения и влияние клинико-генетических характеристик на возможность отмены экулизумаба. *Нефрология* 2022;26(3):19-29. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-19-29

## ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME: EVOLUTION OF TREATMENT AND IMPACT OF CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS ON POSSIBILITY OF ECULIZUMAB WITHDRAWAL

*Elena I. Prokopenko*

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Postgraduate Medical Faculty, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

renalnephron@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

### ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare variant of thrombotic microangiopathy (TMA) associated with uncontrolled activation of alternative complement pathway due to mutations in complement regulatory protein genes or antibodies formation to regulators. Clinical manifestations of aHUS can be triggered by infections, sepsis, pregnancy, autoimmune diseases, organ transplantation, and other complement-activating conditions. Previously, the only treatment option for aHUS was plasma therapy – fresh frozen plasma infusions or plasma exchange, but its effectiveness was insufficient. Currently, targeted treatment available – recombinant monoclonal antibodies against complement C5 protein – eculizumab with high efficiency in achieving aHUS remission, renal function recovery, and preventing TMA at kidney transplantation. For a long time, the question of the optimal duration of treatment and the possibility of eculizumab discontinuing remained unresolved. It was shown that

aHUS relapses developed in 20-35% of patients after discontinuation of complement-blocking therapy. The article presents an overview of a large number of studies of eculizumab treatment outcomes and the possibility of its withdrawal, including a French prospective multicenter study that identified risk factors for aHUS relapse after eculizumab discontinuation: the presence of rare variants of complement genes, female gender, increased soluble C5b-9 plasma level. In patients who did not have rare genetic variants, the risk of relapse was less than 5%. In general, eculizumab discontinuation after achieving complete remission of aHUS and renal function recovery in patients with low risk of recurrence can provide better tolerability of maintenance treatment, and decrease the incidence of infectious complications and the financial burden on the healthcare system.

**Keywords:** thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, complement activation, eculizumab, eculizumab withdrawal

**For citation:** Prokopenko E.I. Atypical hemolytic-uremic syndrome: evolution of treatment and impact of clinical and genetic characteristics on possibility of eculizumab withdrawal. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3): 19-29 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-19-29

## ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) представляет собой редкий вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированный с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента, приводящей к повреждению эндотелия и образованию тромбов в сосудах микроциркуляторного русла [1–3]. Чрезмерная активация системы комплемента при этом заболевании вызвана мутациями генов, кодирующих регуляторные белки комплемента, или образованием антител к некоторым из них. Развитие аГУС ассоциировано с мутациями с потерей функции генов, кодирующих фактор H (CFH), фактор I (CFI), мембранный кофакторный протеин (MCP), тромбомодулин (THBD), а также с генетическими вариантами с усилением функции третьего компонента комплемента (C3) и фактора В (CFB) – двух основных составляющих C3-конвертазы альтернативного пути активации комплемента [4–8]. Кроме перечисленного выше, патогенетическим фактором аГУС может быть образование аутоантител IgG к CFH, связывающихся с C-терминальным фрагментом CFH и нарушающих его регуляторную функцию [9–11]. Антитела к фактору H являются причиной аГУС в среднем в 10 % всех случаев, хотя распространенность антительного аГУС может сильно колебаться в различных регионах мира: в Европе данный показатель составляет 5–25 %, в Корее – достигает 29 %, а в Индии – 50 % [12–14]. В части случаев причиной выработки анти-CFH-антител является появление гибридных генов между фактором H и связанными с CFH белками (CFHR), реаранжировок или гомозиготных делеций, преимущественно в генах *CFHR1* и *CFHR3* [15, 16]. В последние годы выделяют также «комплемент-независимый» аГУС, связанный с мутациями генов, кодирующих не относящиеся непосредственно к системе комплемента белки, а именно, кобаламин C (cblC), плазминоген (PLG),

инвертированный формин-2 (INF2), диацилглицеролкиназу (DGKE) [17–20]. По понятным причинам комплемент-блокирующая терапия не эффективна или, по крайней мере, менее эффективна при данных формах заболевания по сравнению с аГУС, ассоциированным с мутациями регуляторов комплемента.

Редкие варианты генов, связанные с развитием аГУС, обнаруживаются у 26–61 % пациентов, при этом различия в частоте обусловлены тем, что некоторые генетические исследования включали пациентов с вторичными формами аГУС [8, 21–24]. В настоящее время общепризнано, что обнаружение редких вариантов генов, связанных с нарушением регуляции активности комплемента, не является обязательным для диагностики заболевания в острой его фазе: аГУС остается клиническим диагнозом и диагнозом исключения других форм ТМА [3, 25, 26]. С другой стороны – генетическое тестирование необходимо для подтверждения диагноза в сложных случаях (например при неполной картине ТМА), а также для определения тактики ведения пациентов, особенно при планировании беременности или выполнении трансплантации почки.

## Особенности клинического течения атипичного гемолитико-уремического синдрома

В большинстве случаев, примерно у 70 % пациентов, клинической манифестации заболевания способствуют определенные триггеры, которыми могут быть инфекции (в том числе вирусные, кишечные), сепсис, беременность, аутоиммунные заболевания, трансплантация органов и другие комплемент-активирующие состояния [27–32]. Появились свидетельства, что SARS-CoV-2 – этиологический фактор COVID-19 – также может выступать в качестве триггера как первичной манифестации, так и рецидива аГУС [33, 34]. Наличие мощных комплемент-активирующих факторов зачастую затрудняет дифференциальную диагностику аГУС и многообразных вторичных форм

ТМА, что требует всестороннего обследования пациента с подозрением на аГУС.

аГУС – заболевание со склонностью к развитию рецидивов и серьезным прогнозом: ранее, когда в арсенале средств лечения была только плазматерапия, летальность у пациентов с аГУС достигала 25%, а частота наступления терминальной почечной недостаточности (тПН) в течение года – 50% [12]. Болеют аГУС чаще дети и молодые люди, хотя описаны случаи заболевания и в старшей возрастной группе [35, 36]. В настоящее время результаты лечения пациентов с аГУС улучшились, в частности, одно из национальных исследований с включением 118 пациентов показало, что общая частота летальных исходов при аГУС составила 5,4%, а частота почечной смерти – 15% [в данной когорте 72% больных получали лечение свежезамороженной плазмой (СЗП), а 42% – специфическую комплемент-блокирующую терапию экулизумабом] [37]. В группе пациентов из Канады, включенных в глобальный регистр аГУС, 5-летняя почечная выживаемость составила 56% у взрослых и 93% – у детей [38]. Тем не менее, исходы у пациентов, страдающих аГУС, пока далеки от удовлетворительных, особенно в случаях акушерского аГУС, отличающегося наиболее тяжелым течением [39, 40].

При аГУС комплемент-опосредованная ТМА практически у всех пациентов поражает почки, приводя к развитию острого повреждения почек (ОПП) и/или ХБП, однако, нередко развиваются и тяжелые экстраренальные повреждения – центральной нервной системы (ЦНС), сетчатки глаза, легких, желудочно-кишечного тракта, сердца, периферических сосудов с развитием гангрены пальцев кистей и стоп [41–48]. Экстраренальные проявления аГУС наблюдаются у 20–50% пациентов аГУС, при этом, как и поражение почек, они могут возникнуть не только в остром периоде заболевания, но и через многие годы после острого эпизода, что объясняется постоянной дисрегуляцией системы комплемента [42, 49].

#### **Эволюция лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома**

Ранее единственным вариантом терапии аГУС была плазматерапия – инфузии свежезамороженной плазмы (ИП) или плазмаобмен (ПО), которая начала активно применяться с начала 1990-х годов и позволила снизить летальность пациентов с данным заболеванием. ИП обеспечивают организм нормальными регуляторами комплемента, а ПО удаляет аномальные белки-регуляторы, однако, плазматерапия не обеспечивает адекватного

подавления чрезмерной активации комплемента. У немалой части пациентов развиваются непереносимость плазматерапии или рецидив аГУС при ее отмене [50]. В целом эффективность ИП/ПО в лечении аГУС нельзя было назвать удовлетворительной: пациенты с генетическими вариантами регуляторов комплемента в 70% случаев погибали или достигали тПН во время первого эпизода, или в течение первых трех лет наблюдения [21, 27]. Исходы зависели от генетической предрасположенности – носители мутаций CFH имели наиболее высокий риск развития тХПН и рецидивов после трансплантации почки, а у пациентов с вариантами MCP или у тех, у кого мутации не были обнаружены, прогноз был более благоприятным. Использование других видов терапии – кортикостероидов, антитромбоцитарных препаратов, тромболитиков – не показало значимого улучшения исходов у пациентов с аГУС.

Можно считать, что новая эра в лечении аГУС началась в 2009 г., когда экулизумаб, препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител против белка комплемента C5, был впервые и практически одновременно успешно применен у двух пациентов – 37-летней женщины с рецидивом аГУС после повторной трансплантации почки (первый трансплантат был потерян из-за ТМА, резистентной к плазматерапии) и у 18-месячного мальчика с четвертым рецидивом аГУС, получившего 32 сеанса ПО без клинического улучшения [51, 52]. В обоих случаях лечение экулизумабом привело к быстрому развитию ремиссии аГУС, прекращению гемолиза и восстановлению почечной функции. Результаты клинических испытаний фазы 2 показали, что как у взрослых, так и у подростков с аГУС применение экулизумаба приводило к значительному улучшению функции почек, росту количества тромбоцитов, снижению частоты тромботических событий и улучшению качества жизни [53], поэтому в сентябре 2011 г. экулизумаб (препарат «Солирис»®) получил ускоренное одобрение FDA применения при аГУС, а в 2014 году это одобрение было преобразовано в постоянное. В 2013 году препарат был зарегистрирован для лечения пациентов с аГУС в РФ, хотя впервые в нашей стране экулизумаб был применен 10.06.2012 г. в Детской городской клинической больнице святого Владимира (Москва) для лечения пациентки 2 лет с новой мутацией фактора H, имевшей диализ-зависимую почечную недостаточность и кардиомиопатию, несмотря на проводимые сеансы ПО [54]. Результатом таргетной терапии стало полное восстанов-

ление функции сердца и значимое улучшение почечной функции, что позволило прекратить диализ через 10 мес после его начала. В марте 2019 г. в РФ был зарегистрирован первый в мире биоаналог экулизумаба (препарат «Элизария»®) [55, 56], и с апреля 2019 г. началось его широкое применение в клинической практике у пациентов с аГУС [57, 58].

Проспективные исследования, проведенные после регистрации экулизумаба у взрослых пациентов и детей, подтвердили его эффективность: улучшение гематологических параметров, показателей почечной функции, качества жизни, возможность прекращения диализа на фоне лечения и защиту ренального трансплантата от ТМА [59–61]. Было убедительно продемонстрировано, что именно раннее назначение экулизумаба при аГУС приводило к наиболее полному восстановлению функции почек [53, 61]. Однако зависимость пациента от диализа не означает невозможности значимого улучшения почечной функции даже при отсроченном начале лечения экулизумабом. Описаны клинические случаи, когда на фоне комплемент-блокирующего лечения удавалось прекратить диализ у больных после нескольких месяцев и даже лет непрерывной заместительной почечной терапии [54, 62, 63].

Дозирование экулизумаба у педиатрических пациентов с аГУС производится в соответствии с массой тела, а у детей с массой тела более 40 кг и взрослых дозы являются стандартными: в начальной 4-недельной фазе экулизумаб вводят по 900 мг в/в еженедельно, а во время поддерживающей фазы 1200 мг в/в на 5-й неделе и с этого момента и далее по 1200 мг каждые  $14 \pm 2$  дня [64]. Однако у некоторых пациентов клинический эффект стандартных доз по не всегда ясным причинам является недостаточным, и этим больным может потребоваться индивидуализация терапии – увеличение доз или укорочение интервалов между введениями препарата [65, 66].

Лечение аГУС, ассоциированного с антителами к фактору Н, имеет свои особенности, поскольку важной его целью, наряду с достижением ремиссии заболевания, является исчезновение или значимое снижение титра антител к CFH, чего невозможно добиться только с помощью ингибирования комплемента [11]. Поэтому в терапии антительного аГУС важнейшую роль продолжает играть ПО, обеспечивающий удаление циркулирующих антител, а также иммуносупрессивная терапия (кортикостероиды, циклофосфамид, ритуксимаб), подавляющая их выработку [67, 68]. Иммуносупрессия позволяет отменять ПО после

достижения ремиссии и исчезновения или существенного снижения титра антител. Экулизумаб тоже применяется при антительном аГУС, преимущественно при тяжелом течении заболевания с серьезными экстраренальными поражениями, но в сочетании с иммуносупрессивными препаратами [кортикостероидами и/или микофенолата мофетилом (ММФ) и др.] и иногда даже в комбинации с ПО, что значительно увеличивает стоимость лечения, так как при введении плазмы требуется увеличение дозы экулизумаба [68, 69].

Существуют свидетельства эффективности экулизумаба при аГУС, ассоциированном с беременностью, при этом не выявлено отрицательного влияния препарата на здоровье детей, рожденных женщинами, получавшими его в период гестации [39, 40, 70–73]. Терапия экулизумабом при акушерском аГУС, особенно рано начатая (в течение первых 7–14 дней клинической манифестации), позволяет не только спасти пациенткам жизнь, но и восстановить функцию почек [39, 40, 74, 75]. Риск развития тХПН при аГУС, ассоциированном с беременностью, значимо ниже у женщин, получавших комплемент-блокирующую терапию в сравнении с пациентками, которым лечение экулизумабом не проводилось [72].

Особая группа пациентов с аГУС – это больные после трансплантации почки (ТП). Ранее существовало мнение, что ТП противопоказана при аГУС, поскольку потеря ренальных трансплантатов (преимущественно из-за развития рецидива болезни) до введения в практику комплемент-блокирующих препаратов была крайне высока, а проведение плазматерапии значимо не улучшало исходы [76]. Однако в последние годы была разработана стратегия профилактики рецидива аГУС после ТП, основанная на стратификации риска с учетом клинических и генетических особенностей пациента (таблица) [77].

Как показал опыт отдельных центров, анализ данных регистров и мета-анализ 18 исследований и серий случаев в группах среднего и высокого риска возврата аГУС при ТП профилактическое применение экулизумаба ассоциировано со значимым снижением риска рецидивов ТМА и потерь ренального трансплантата (по сравнению с отсутствием профилактики и лечением уже развившегося рецидива) [78–82]. У пациентов с высоким риском рецидива аГУС применение экулизумаба продолжается в течение всего срока функционирования трансплантата, а у больных со средним риском не ранее чем через 12 мес после ТП может быть предпринята попытка

Таблица / Table

**Профилактика рецидива аГУС в трансплантате на основе оценки риска [77]**  
**Prophylaxis against aHUS recurrence in allografts based on a risk-assessment strategy [77]**

| Риск рецидива                                                                                                                                                                                                                         | Режим терапии                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Высокий риск (50–100 %):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• предшествующий ранний рецидив</li> <li>• патогенная мутация</li> <li>• мутация с усилением функции</li> </ul>                                                | Профилактика экулизумабом: начало в день трансплантации из-за возможности тяжелого рецидива и ограниченной возможности восстановления функции почечного трансплантата по сравнению с нативными почками |
| <b>Умеренный риск</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• мутация не обнаружена</li> <li>• изолированная мутация CFI</li> <li>• мутация с неизвестным эффектом</li> <li>• персистирование низких титров антител к CFH</li> </ul> | Профилактика экулизумабом или плазмаобменом                                                                                                                                                            |
| <b>Низкий риск (&lt;10 %)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• изолированная мутация MCP</li> <li>• длительное отсутствие антител к CFH</li> </ul>                                                                            | Профилактика не требуется                                                                                                                                                                              |

ка контролируемой отмены, но только в отсутствие даже субклинических рецидивов ТМА [83].

Авторы кокрейновского обзора «Вмешательства при атипичном гемолитико-уремическом синдроме» делают вывод, что, несмотря на низкое качество доказательств (а при аГУС вряд ли когда-либо будут проведены рандомизированные контролируемые исследования из-за орфанного характера заболевания и по этическим причинам), лучшие из имеющихся данных свидетельствуют о том, что лечение экулизумабом или равулизумабом эффективно у пациентов с аГУС и, по-видимому, превосходит исторические варианты терапии [84]. Следует отметить, что согласно отечественным рекомендациям «Атипичный гемолитико-уремический синдром у взрослых», у пациентов с предполагаемым диагнозом аГУС или рецидивом ТМА предлагается проводить плазматерапию в режиме ПО или трансфузий свежезамороженной плазмы в ожидании результатов обследования на STEC- ГУС и определения ADAMTS13 (Ассоциация нефрологов: [сайт]. URL: <https://rusnephrology.org>). Таким образом, на начальном этапе диагностики и неотложного лечения плазматерапия сохраняет свою значимость, однако, в дальнейшем, при подтверждении комплемент-опосредованного характера ТМА, лечение экулизумабом выходит на первый план.

#### **Возможность и условия отмены терапии экулизумабом**

Одним из самых сложных и дискуссионных вопросов, касающихся лечения аГУС, является вопрос о продолжительности комплемент-блокирующей терапии и возможности ее прекращения. Поначалу предполагалось, что всем пациентам с аГУС после достижения ремиссии ТМА необходимо пожизненное применение экулизумаба с целью предотвращения угрожающих жизни рецидивов, однако, накапливающийся

клинический опыт и проведенные исследования показали, что возможен дифференцированный подход к определению длительности комплемент-блокирующей терапии. Попытки отмены экулизумаба, а также увеличения интервалов между введениями предпринимаются с целью как снизить стоимость дорогостоящего лечения, так и освободить пациентов от частых инфузий и уменьшить риск аллергических реакций [3, 68, 85]. Не следует также забывать, что длительная блокада комплемента повышает риск инфекций, вызванных инкапсулированными микроорганизмами, прежде всего – менингококком. Это обуславливает необходимость обязательной вакцинации против менингококка и ревакцинации при продолжительном лечении экулизумабом, а иногда – профилактического применения антибиотиков. Случаи менингококковой инфекции, хотя и редкие, описаны у пациентов с аГУС, получающих экулизумаб [86, 87].

В международных рекомендациях по лечению детей с аГУС подчеркивается, что увеличение интервала между дозами (или уменьшение дозы) следует рассматривать только у пациентов, которые поддерживают активность комплемента  $CH50 < 10\%$ , несмотря на более длительные интервалы или более низкие дозы [68]. В обычной клинической практике увеличение времени между введениями препарата или уменьшение его дозы без мониторинга активности комплемента, скорее всего, спровоцирует появление периодов неадекватной блокады комплемента и повышение риска рецидива ТМА. Более рациональным подходом является либо продолжение лечения пациента по обычной схеме, либо полное прекращение терапии, если клиницисты считают это возможным [68].

Опубликованы десятки описаний клинических случаев и несколько серий наблюдений, показавших, что у значительной части пациентов с аГУС и отменой экулизумаба после достижения ремис-

сии ТМА дальнейшее клиническое течение было благополучным, однако, в 20–35% случаев развивались рецидивы аГУС. Так, среди 52 пациентов (описанных до 2015 г.), которым экулизумаб был отменен после неоднократных введений, у 16 (31%) после отмены препарата в разные сроки манифестировала ТМА [88]. В серии случаев М. Масиа и соавт. описаны 6 пациентов (у двух из них мутаций не выявлено, у одного – была мутация С3, у остальных – мутация МСР), которым экулизумаб был отменен по причине клинического улучшения или требованию самих пациентов, при этом рецидив аГУС развился в 4 случаях из 6 (67%) в интервале от 2 до 12 мес после отмены, что потребовало срочного возобновления лечения экулизумабом [88]. G. Ardisino и соавт. сообщили о десяти, а позже – еще о шести случаях отмены экулизумаба: в период наблюдения от 4 дней до 40 мес 5 из 16 пациентов (31%) продемонстрировали рецидив ТМА [89, 90]. Всем пяти пациентам комплемент-блокирующая терапия была срочно возобновлена, и почечная функция восстановилась до исходного уровня. Опыт британских специалистов показал, что рецидив аГУС после отмены экулизумаба произошел у 3 из 14 (21%) пациентов, при этом у 2 пациентов наблюдались экстраренальные поражения; всем пациентам снова начали лечение [91]. Еще до появления результатов проспективных исследований, в которых изучалась возможность прекращения комплемент-блокирующей терапии, эксперты полагали, что отмену экулизумаба можно рассматривать у отдельных пациентов, продолжавших лечение не менее 6–12 мес, при нормальной почечной функции (или стабильной остаточной функции почек) по крайней мере в течение 3 мес, исключая детей до 3-летнего возраста и реципиентов почечного трансплантата [68, 77, 92]. Важно, что отсутствие немедленного улучшения почечной функции не следует использовать в качестве основания для отмены терапии, поскольку длительное наблюдение за пациентами, участвовавшими в регистрационном исследовании, показало постоянное нарастание расчетной СКФ без достижения плато в течение 2 лет лечения экулизумабом [61].

Ограниченность данных о долгосрочных исходах у пациентов с аГУС на экулизумабе послужила стимулом для проведения продолжительного проспективного обсервационного многоцентрового исследования, в которое были включены 93 пациента (39 детей/подростков и 54 взрослых), начавших лечение экулизумабом в рамках пяти первичных клинических исследований [93]. Из

93 пациентов 51 (55%) оставались на терапии экулизумабом, а у 42 (45%) – препарат был отменен. Однако у 21 (50%) из этих 42 больных лечение экулизумабом было инициировано повторно, при этом причинами повторного назначения препарата в 11 случаях (52%) были рецидив ТМА или ухудшение почечной функции, в 5 (24%) – подготовка к трансплантации, в остальных 5 (24%) случаях – другие причины, в том числе административные. Все рецидивы ТМА были диагностированы в первые 30 мес после отмены комплемент-блокирующей терапии. Продолжительность лечения экулизумабом до первой отмены составила 19,6 (0,2, 86,9) мес, а время до повторного назначения – 4,7 (0,7, 69,3) мес. У пациентов, продолжавших терапию экулизумабом, после первичного быстрого улучшения почечная функция оставалась стабильной до 6 лет наблюдения, в то время как после отмены препарата наблюдалась тенденция к снижению СКФ. Результаты исследования также показали, что частота развития ТМА после отмены экулизумаба была выше у пациентов, которым аГУС был диагностирован в возрасте моложе 18 лет, с выявленными генетическими/аутоиммунными аномалиями комплемента, множественными эпизодами ТМА до начала комплемент-блокирующей терапии. Авторы делают вывод, что прекращение лечения экулизумабом может осуществляться при условии тщательного мониторинга у отдельных больных с учетом предпочтений пациента, нормализации функции органов и описанных выше факторов риска рецидива [93].

При аГУС, ассоциированном с антителами к фактору H, в случае тяжелого течения может применяться экулизумаб. Информации о возможности и сроках отмены экулизумаба при антительном аГУС пока мало, однако, появились первые описания клинических случаев с успешной отменой экулизумаба на фоне иммуносупрессивной терапии и устойчивого снижения уровня антител. В одном наблюдении у 6-летней девочки с антительным аГУС экулизумаб был отменен через 8,3 мес после начала терапии (после отмены был продолжен прием кортикостероидов и ММФ), в другом – у 6-летнего мальчика блокада комплемента была прекращена через 14 мес в связи с менингококцемией, и последующее назначение преднизолона и ММФ позволило предотвратить рецидивы [94, 95].

Представляется интересным и клинически важным, что частота рецидивов аГУС зависит от причины прекращения терапии – плановой отмены в соответствии с клиническим протоколом

или завершения лечения из-за некомплаентности пациента. S. Chaturvedi et al. показали, что частота рецидивов аГУС после отмены экулизумаба составила 2 из 18 (11,1 %) среди пациентов, прекративших терапию по рекомендации и под контролем врача, и 3 из 7 (42,8 %) – среди больных, которым терапия была вынужденно прекращена из-за неприверженности пациентов к лечению. Неприверженность к терапии в данном исследовании была значимо ассоциирована с рецидивом ТМА после окончания терапии: отношение шансов (ОШ) 8,25; 95 % ДИ 1,02–66,19;  $p = 0,047$  [96].

У пациенток с акушерским аГУС оптимальная продолжительность терапии экулизумабом пока остается неясной, и клинические решения, как отмечается в отчете международной рабочей группы по аГУС, должны быть индивидуализированы [97]. Наличие патогенных вариантов генов комплемента является фактором риска рецидива ТМА после отмены анти-С5-терапии, в том числе – при акушерском аГУС [74, 98].

Совсем недавно были опубликованы результаты французского национального открытого многоцентрового исследования четвертой фазы, посвященного результатам отмены экулизумаба и включавшего 55 пациентов с аГУС, в том числе – 19 детей, средняя продолжительность лечения которых составила 16,5 мес [99]. У 51 % больных с аГУС, вошедших в исследование, имелись редкие варианты генов комплемента, преимущественно *МСР* (22 %), *CFH* (11 %) и *CFI* (10 %). В исследование включались пациенты, у которых аГУС был диагностирован после исключения вторичных ТМА, с продолжительностью терапии экулизумабом не менее 6 мес (3 мес для пациентов с изолированной мутацией *МСР*) и полной ремиссией аГУС на момент отмены экулизумаба с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и отношением белок/креатинин мочи < 0,05 г/ммоль либо со стабильной почечной функцией в течение 6 мес и более. В процессе наблюдения у 13 (23,6 %) пациентов (6 детей и 7 взрослых) развился рецидив ТМА, всего было 14 рецидивов. В однофакторном анализе у пациентов с рецидивом аГУС после прекращения медикаментозной блокады комплемента по сравнению с больными, имевшими стойкую ремиссию, более высокой была доля женщин (69 % против 36 %;  $p = 0,03$ ), чаще встречались рецидивы аГУС в анамнезе (38 % против 7 %;  $p = 0,01$ ) и варианты генов комплемента (92 % против 25 %;  $p = 0,0009$ ), а также был выше уровень растворимого мембраноатакующего комплекса sC5b-9 в момент включения в исследование (92 % против

55 %;  $p = 0,02$ ). Из 13 пациентов, продемонстрировавших рецидивы, у 12 имелись мутации генов комплемента, а у единственного пациента с рецидивом, не имевшего мутаций, при дополнительном обследовании был обнаружен ранее не диагностированный наследственный дефицит металлопротеазы ADAMTS13. Многофакторный анализ показал, что наличие редких генетических вариантов комплемента было связано со статистически значимым повышением риска рецидива аГУС: ОШ составило 16,20 [1,78;147,73],  $p = 0,0135$ . Во втором варианте многофакторного анализа, не включавшем генетические данные, уровень sC5b-9  $\geq 300$  нг/мл на момент отмены терапии был независимо ассоциирован с рецидивом – ОШ 20,96 [1,76;250,12],  $p = 0,0162$  [99]. Из 13 пациентов с рецидивами аГУС, которым была повторно начата терапия экулизумабом в течение 7 дней с момента появления симптомов рецидива, у 11 – удалось восстановить почечную функцию до исходного уровня, а у 2 – наблюдалось прогрессирование ХБП. Итак, авторы считают, что отмена экулизумаба осуществима у пациентов, не являющихся носителями вариантов генов комплемента, поскольку риск рецидива аГУС после отмены специфического лечения в данной группе составляет менее 5 % (для пациентов, имеющих генетические варианты, – около 50 %). При обсуждении возможности отмены экулизумаба следует учитывать и клинические факторы: женский пол, повышенный уровень sC5b-9, предшествующие рецидивы аГУС, а также тяжесть ХБП, развившейся в исходе острого эпизода аГУС. У пациентов с выраженным необратимым снижением СКФ даже быстрое возобновление терапии экулизумабом при рецидиве аГУС не всегда может предотвратить прогрессирование почечной недостаточности. Отменяя экулизумаб, надо тщательно наблюдать за пациентом и иметь возможность быстро осуществить возврат к лечению при возникновении рецидива. Следует помнить, что первым симптомом рецидива аГУС после отмены комплемент-блокирующей терапии может быть персистирующая изолированная протеинурия. Именно такое течение рецидива способствовало запоздалому повторному назначению экулизумаба и неполному восстановлению почечной функции у одного из пациентов, участвующих в вышеупомянутом исследовании. Конечно, долгосрочные эффекты отмены еще предстоит оценить, ведь наблюдение за пациентами в исследовании F. Fakhouri et al. продолжалось не более 18 мес, а рецидив аГУС может произойти позже. На наш взгляд, крайне осторож-

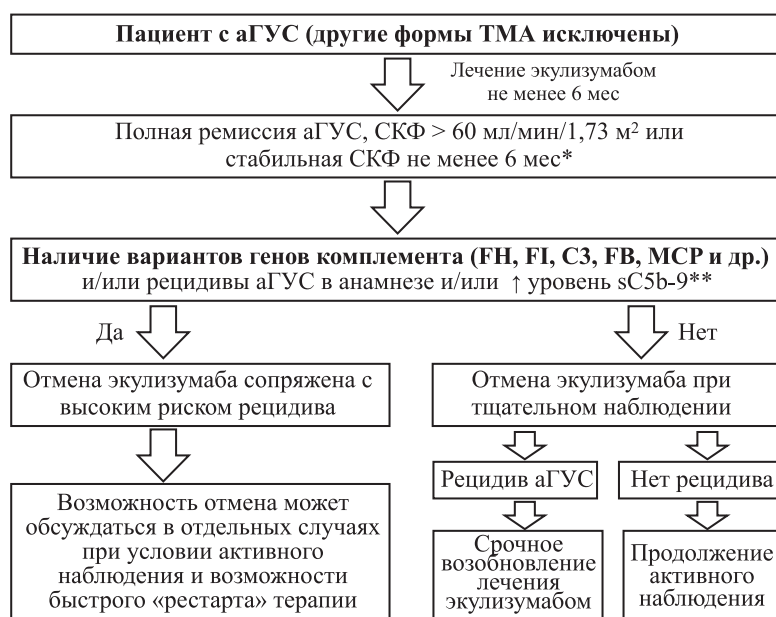


Рисунок 1. Возможный алгоритм принятия решения об отмене экулизумаба у пациентов с полной ремиссией атипичного гемолитико-уремического синдрома.

\* У пациентов с выраженным снижением почечной функции (ХБП С3б–4) даже при стабильной СКФ к отмене экулизумаба следует относиться с осторожностью. \*\* В исследовании F. Fakhouri et al. [99] повышение в плазме уровня растворимого мембраноатакующего комплекса C5b-9 до 300 нг/мл и выше повышало риск рецидива аГУС после отмены экулизумаба в 21 раз, однако, использование данного биомаркера требует дальнейших исследований.

Figure 1. Potential decision algorithm for eculizumab withdrawal in patients with complete remission of atypical hemolytic uremic syndrome.

\*In patients with advanced CKD (G3b–4), even with stable GFR, discontinuation of eculizumab should be considered with caution. \*\* In study by F. Fakhouri et al. [99] plasma soluble C5b-9  $\geq 300$  ng/ml was associated with a 21-fold increased risk of aHUS relapse after eculizumab discontinuation, but the use of this biomarker requires further research.

но необходимо относиться к отмене экулизумаба у пациентов с трансплантированной почкой, поскольку комплемент-активирующие состояния (прежде всего, инфекции) весьма часто осложняют течение раннего и позднего послеоперационного периода, а сам трансплантат более чувствителен к повреждающему действию комплемента по сравнению с нативными почками. Не ясно возможное влияние субклинической активации комплемента (без явного рецидива ТМА) после отмены экулизумаба на риск поздних сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности и др.); такие исследования, по-видимому, будут проведены в будущем. Тем не менее, несмотря на определенные ограничения, исследование отмены экулизумаба обеспечило клиницистов ценной информацией для выбора тактики ведения пациентов с аГУС [99].

Основываясь на результатах исследования F. Fakhouri et al., можно предложить следующий алгоритм принятия решений об отмене экулизумаба у пациентов с аГУС (рисунок).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время наилучшие результаты лечения пациентов с аГУС (комплемент-опосредованной ТМА) достигаются с помощью комплемент-блокирующей терапии – экулизумаба. Часть пациентов с высоким риском рецидивов могут нуждаться в длительной и даже пожизненной терапии, однако, отмена экулизумаба после достижения полной ремиссии аГУС в ряде случаев возможна. Одним из главных факторов, влияющих на безопасность прекращения медикаментозной блокады комплемента, является генетический профиль пациента: при отсутствии редких вариантов генов комплемента риск рецидива невысок, и отмена терапии может быть осуществлена при условии тщательного наблюдения за больным и возможности быстрого возобновления лечения экулизумабом, если рецидив все же разовьется. При принятии решения об отмене препарата следует учитывать и некоторые клинко-демографические факторы, повышающие риск рецидива аГУС и/или быстрой необратимой утраты почечной функции в случае рецидива: детский возраст

пациента (до трех лет), женский пол, рецидивы ТМА в анамнезе, сохраняющееся после достижения ремиссии выраженное снижение почечной функции, наличие трансплантированной почки и, возможно, сохранение повышенного уровня биомаркеров продолжающей активации комплемента (например повышение уровня в плазме растворимого мембраноатакующего комплекса), несмотря на клиническую ремиссию. В целом отмена экулизумаба после достижения полной ремиссии аГУС и восстановления функции почек при низком риске рецидива может обеспечить лучшую переносимость поддерживающего лечения, уменьшение риска инфекционных осложнений и существенное снижение финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;38:817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4

2. Bezdička M, Pavlíček P, Bláhová K et al. Various phenotypes of disease associated with mutated DGKE gene. *Eur J Med Genet* 2020;63(8):103953. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103953
3. Raina R, Krishnappa V, Blaha T et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ther Apher Dial* 2019;23(1):4–21. doi: 10.1111/1744-9987.12763
4. Warwicker P, Donne RL, Goodship JA et al. Familial relapsing haemolytic uraemic syndrome and complement factor H deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1229–1233. doi: 10.1093/ndt/14.5.1229
5. Fremeaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA et al. The development of atypical haemolytic-uraemic syndrome is influenced by susceptibility factors in factor H and membrane cofactor protein: evidence from two independent cohorts. *J Med Genet* 2005;42(11):852–856. doi: 10.1136/jmg.2005.030783
6. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(1):240–245. doi: 10.1073/pnas.0603420103
7. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112(13):4948–4952. doi: 10.1182/blood-2008-01-133702
8. Osborne AJ, Breno M, Borsa NG et al. Statistical validation of rare complement variants provides insights into the molecular basis of atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. *J Immunol* 2018;200(7):2464–2478. doi: 10.4049/jimmunol.1701695
9. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:136–144. doi: 10.1093/ndt/gfp388
10. Kim JJ, McCulloch M, Marks SD et al. The clinical spectrum of hemolytic uremic syndrome secondary to complement factor H autoantibodies. *Clin Nephrol* 2015;83:49–56. doi:10.5414/CN107777
11. Iorember F, Nayak A. Deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody positive hemolytic uremic syndrome: treatment rationale, outcomes, and monitoring. *Pediatr Nephrol* 2021;36(6):1365–1375. doi: 10.1007/s00467-020-04652-x
12. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009 22;361(17):1676–1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814
13. Sinha A, Gulati A, Saini S et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85(5):1151–1160. doi: 10.1038/ki.2013.373
14. Brocklebank V, Johnson S, Sheerin Th P et al. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int* 2017;92(5):1261–1271. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.028
15. Zipfel PF, Mache C, Muller D et al. European DEAP-HUS Study Group. DEAP-HUS: deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody-positive form of hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2009–2019. doi: 10.1007/s00467-010-1446-9
16. Jiang H, Fan MN, Yang M et al. Association among complement factor H autoantibodies, deletions of CFHR, and the risk of atypical hemolytic uremic syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(12):1209–1221. doi: 10.3390/ijerph13121209
17. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 103–114. doi: 10.1007/s10545-011-9365-x
18. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45: 531–536. doi: 10.1038/ng.2590
19. Challis RC, Ring T, Xu Y et al. Thrombotic microangiopathy in inverted formin 2-mediated renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1084–1091. doi: 10.1681/ASN.2015101189
20. Lemaire M, Noone D, Lapeyroue A-L et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(6):942–956. doi: 10.2215/CJN.11830720
21. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(4):554–562. doi: 10.2215/CJN.04760512
22. Bu F, Borsa NG, Jones MB et al. High-throughput genetic testing for thrombotic microangiopathies and C3 glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(4):1245–1253. doi: 10.1681/ASN.2015040385
23. Bu F, Zhang Yu, Wang K et al. Genetic analysis of 400 patients refines understanding and implicates a new gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(12):2809–2819. doi: 10.1681/ASN.2018070759
24. El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprezet F et al. Impact of hypertensive emergency and complement rare variants on presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica* 2019;104(12):2501–2511. doi: 10.3324/haematol.2019.216903
25. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015;35(5):421–447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
26. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I. Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 2017;281(2):123–148. doi: 10.1111/joim.12546
27. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310
28. van Hoeve K, Vandermeulen C, Van Ranst M et al. Occurrence of atypical HUS associated with influenza B. *Eur J Pediatr* 2017;176(4):449–454. doi: 10.1007/s00431-017-2856-5
29. Togarsimalemath SK, Si-Mohammed A, Puraswani M et al. Gastrointestinal pathogens in anti-FH antibody positive and negative Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Res* 2018;84(1):118–124. doi: 10.1038/s41390-018-0009-9
30. Abe T, Sasaki A, Ueda T et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(6):e6056. doi: 10.1097/MD.0000000000000606
31. So S, Fischer E, Gangadharan Komala M, Bose B. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: Evaluating thrombotic microangiopathy in the pregnant woman. *Obstet Med* 2021;14(2):105–108. doi: 10.1177/1753495X20926043
32. Portoles J, Huerta A, Arjona E et al. Characteristics, management and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in kidney transplant patients: a retrospective national study. *Clin Kidney J* 2020 13;14(4):1173–1180. doi: 10.1093/ckj/sfaa096
33. Mir TH. Thrombotic microangiopathy (aHUS/iTTP) reported so far in Covid-19 patients: The virus alone or an omnium gatherum of mechanisms and etiologies? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;162:103347. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103347
34. Ville S, Le Bot S, Chapelet-Debout A et al. Atypical HUS relapse triggered by COVID-19. *Kidney Int* 2021;99(1):267–268. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.030
35. Ikushima E, Hisahara M, Nishijima T et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome following Acute Type A Aortic Dissection. *Case Rep Hematol* 2020 Mar 3;2020:2467953. doi: 10.1155/2020/2467953. eCollection 2020
36. Hanna RM, Hasnain H, Abdelnour L et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with protein-losing enteropathy. *J Int Med Res* 2019;47(8):4027–4032. doi: 10.1177/0300060519864808
37. Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(5):1088–1099. doi: 10.1007/s10157-018-1549-3
38. Lapeyroue AL, Bitzan M, Al-Dakkak I et al. Clinical characteristics and outcome of canadian patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome. *Can J Kidney Health Dis* 2020; 7:2054358119897229. doi: 10.1177/2054358119897229
39. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;135(1):46–58. doi: 10.1097/AOG.0000000000003554

40. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Демьянова КА. Анализ течения и исходов острого повреждения почек при акушерском атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Нефрология* 2019; 23(приложение 1): 49. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54
- Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA. Analysis of the course and outcomes of acute kidney injury in obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (supplement 1): 49 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-44-54
41. Yüksel S, Gönül İ, Canpolat N et al. Renal biopsy prognostic findings in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2020;23(5):362–371. doi: 10.1177/1093526620925947
42. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr* 2014 8;2:97. doi: 10.3389/fped.2014.00097
43. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(8):1337–1348. doi: 10.1007/s00467-018-4039-7
44. Chan S, Weinstein AR. Seizure as the Presenting Symptom for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Emerg Med* 2019;56(4):441–443. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.12.034
45. González DP, Iglicki M, Svetitsky S et al. Occlusive retinal vasculopathy with macular branch retinal artery occlusion as a leading sign of atypical hemolytic uremic syndrome – a case report. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):65. doi: 10.1186/s12886-021-01820-x
46. Kichloo A, Chugh SS, Gupta S et al. Atypical hemolytic uremic syndrome presenting as acute heart failure-a rare presentation: diagnosis supported by skin biopsy. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619842905. doi: 10.1177/2324709619842905
47. Al-Ahmad M, Kharita L, Wannous H. Atypical hemolytic uremic syndrome with peripheral gangrene and homocysteinemia in a child. *Oxf Med Case Reports* 2020;2020(7):omaa048. doi: 10.1093/omcr/omaa048
48. Al-Shyoukh A, Younis M, Abughanimeh O et al. An unusual case of diffuse alveolar hemorrhage as a clinical manifestation of atypical hemolytic uremic syndrome: a case report. *Cureus* 2019;11(7):e5059. doi: 10.7759/cureus.5059
49. Fidan K, Gökner N, Gülhan B et al. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33(8):1395–1403. doi: 10.1007/s00467-018-3933-3
50. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1035–1050. doi: 10.1681/ASN.2004100861
51. Nürnberger J, Philipp T, Witzke O et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):542–544. doi: 10.1056/NEJMc0808527
52. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360(5):544–546. doi: 10.1056/NEJMc0809959
53. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
54. Emirova Kh, Volokhina E, Tolstova E, van den Heuvel B. Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab. *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2015213928. doi: 10.1136/bcr-2015-213928
55. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 3748. doi:10.1182/blood-2019-125693
56. Птушкин ВВ, Кулагин АД, Лукина ЕА и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Тер Арх* 2020; 92(7): 77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
- Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Ter Arkh* 2020;92(7):77–84 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
57. Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Музуров АЛ и др. Опыт применения Elizarii® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(5):225–229. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229
- Emirova Kh M, Orlova OM, Muzurov AL et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2019; 98(5):225–229 (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229
58. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J* 2020;8(2):37–40. doi: 10.15406/unoaj.2020.08.00272
59. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):84–93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034
60. Greenbaum LA, Fila M, Ardisino G et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2016 Mar;89(3):701–711. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026
61. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87(5):1061–1073. doi: 10.1038/ki.2014.423
62. Valente RA, Rodríguez GE, Marcote YG et al. Discontinuation of peritoneal dialysis after late initiation of eculizumab in a case of familial atypical hemolytic-uremic syndrome: a case report. *Case Rep Nephrol Dial* 2017;7(1):18–25. doi: 10.1159/000457950
63. Popova VO, Galkina EV, Telegina TA et al. partial recovery of kidney function in a case of delayed use of eculizumab in a patient with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2021; 23(3): 425–433. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-425-433
64. Alexion Pharmaceuticals Inc. Soliris (eculizumab) summary of product characteristics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf)
65. García Monteavaro C, Peralta Roselló C, Quiroga B et al. Adjustment of eculizumab dosage pattern in patients with atypical hemolytic uremic syndrome with suboptimal response to standard treatment pattern. *Case Rep Nephrol* 2016;2016:7471082. doi: 10.1155/2016/7471082
66. Teoh CW, Gorman KM, Lynch B et al. Clinical relapses of atypical HUS on eculizumab: clinical gap for monitoring and individualized therapy. *Case Rep Nephrol* 2018;2018:2781789. doi: 10.1155/2018/2781789
67. Deville C, Garrouste C, Coppo P et al. Efficacy of rituximab and plasmapheresis in an adult patient with antifactor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(39):e5007. doi: 10.1097/MD.00000000000005007
68. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
69. Saida K, Ito S. Successful therapy switch from eculizumab to mycophenolate mofetil in a girl with DEAP-HUS. *Pediatr Nephrol* 2017;32(10):1997–1998. doi: 10.1007/s00467-017-3738-9
70. Ulitkina ON, Filippovskaya ZhS, Prokopenko EI et al. Successful treatment for atypical hemolytic-uremic syndrome in a puerpera. *General Reanimatology* 2015; 11(6): 61–68. doi: 10.15360/1813-9779-2015-6-61-68
71. Stefanovic V. The extended use of eculizumab in pregnancy and complement activation-associated diseases affecting maternal, fetal and neonatal kidneys-the future is now? *J Clin Med* 2019;8(3):407. doi: 10.3390/jcm8030407
72. Fakhouri F, Scully M, Ardisino G et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34(5):1581–1590. doi: 10.1007/s40620-021-01025-x
73. Andries G, Karass M, Yandrapalli S et al. Atypical hemo-

lytic uremic syndrome in first trimester pregnancy successfully treated with eculizumab. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:4. doi: 10.1186/s40164-017-0064-7

74. Huerta A, Arjona E, Portoles J et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018;93(2):450–459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022

75. Shanmugalingam R, Hsu D, Makris A. Pregnancy-induced atypical haemolytic uremic syndrome: A new era with eculizumab. *Obstet Med* 2018;11(1):28–31. doi: 10.1177/1753495X17704563

76. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013;13(3):663–675. doi: 10.1111/ajt.12077

77. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(3):539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005

78. Kant S, Bhalla A, Alasfar S, Alachkar N. Ten-year outcome of Eculizumab in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome – a single center experience. *BMC Nephrol* 2020;21(1):189. doi: 10.1186/s12882-020-01847-0

79. Siedlecki AM, Isbel N, Walle JV et al. Eculizumab use for kidney transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep* 2018;4(3):434–446. doi: 10.1016/j.ekir.2018.11.010

80. Plasse RA, Olson SW, Yuan CM et al. Prophylactic or early use of eculizumab and graft survival in kidney transplant recipients with atypical hemolytic uremic syndrome in the United States: research letter. *Can J Kidney Health Dis* 2021 Mar 31;8:20543581211003763. doi: 10.1177/20543581211003763. eCollection 2021

81. Zuber J, Frimat M, Caillard S et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(12):2449–2463. doi: 10.1681/ASN.2019040331

82. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA et al. Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(7):919. doi: 10.3390/jcm8070919

83. Каабак ММ, Молчанова ЕА, Нестеренко ИВ и др. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Клиническая нефрология* 2018;3:8–14. doi: 10.18565/nephrology.2018.3.08-14

84. Kaabak MM, Molchanova EA, Nesterenko IV et al. Interdisciplinary expert council resolution. Kidney transplantation in patients with atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical and organizational-methodical aspects of patient management. *Clinical Nephrology* 2018;3: 8–14 (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2018.3.08-14

85. Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FAI et al. Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD012862. doi: 10.1002/14651858.CD012862.pub2

86. Davin JC, van de Kar NC. Advances and challenges in the management of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Ther Adv Hematol* 2015; 6: 171–185. doi: 10.1177/2040620715577613

87. Struijk GH, Bouts AH, Rijkers GT et al. Meningococcal sepsis complicating eculizumab treatment despite prior vaccination. *Am J Transplant* 2013;13(3):819–820. doi: 10.1111/ajt.12032

88. Jentzsch M, Schwind S, Vucinic V et al. Meningococcal sepsis without cerebrospinal fluid abnormalities under treatment with eculizumab. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;115(4): 340–342. doi: 10.1007/s00063-019-0552-0

89. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2017;10(3):310–319. doi: 10.1093/ckj/sfw115

90. Ardisino G, Testa S, Possenti I et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic

syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:633–637. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.434

91. Ardisino G, Possenti I, Tel F et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 172–173. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.010

92. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship THJ et al. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome—the first year's experience. *QJM* 2016;109(1):27–33. doi: 10.1093/qjmed/hcv082

93. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)—a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol* 2019;34(5):943–949. doi: 10.1007/s00467-019-4192-7

94. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol* 2019;20(1):125. doi: 10.1186/s12882-019-1314-1

95. Hackl A, Ehren R, Kirschfink M et al. Successful discontinuation of eculizumab under immunosuppressive therapy in DEAP-HUS. *Pediatr Nephrol* 2017;32(6):1081–1087. doi: 10.1007/s00467-017-3612-9

96. Kise T, Fukuyama S, Uehara M. Successful treatment of anti-factor H antibody-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Indian J Nephrol* 2020;30(1):35–38. doi: 10.4103/ijn.IJN\_336\_18

97. Chaturvedi S, Dhaliwal N, Hussain S et al. Outcomes of a clinician-directed protocol for discontinuation of complement inhibition therapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood Adv* 2021;5(5):1504–1512. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003175

98. Fakhouri F, Scully M, Provôt F et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 2020;136(19):2103–2117. doi: 10.1182/blood.2020005221

99. Fakhouri F, Fila M, Provôt F et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):50–59. doi: 10.2215/CJN.06440616

100. Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137(18):2438–2449. doi: 10.1182/blood.2020009280

## Сведения об авторе:

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук  
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-7686-9816

## About the author:

Elena I. Prokopenko MD PhD  
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-7686-9816

## Конфликт интересов:

Е.И. Прокопенко участвовала в качестве лектора в учебных программах компаний «Алексин» и «Генериум»

Статья поступила в редакцию 01.02.2022;  
одобрена после рецензирования 20.05.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 01.02.2022;  
approved after reviewing 20.05.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

© С.Ю. Милованова, Л.В. Лысенко (Козловская), Л.Ю. Милованова, Д.Т. Абдурахманов, М.В. Таранова, А.В. Волков, 2022  
УДК [616.153.962.4-008.61 +616.13-002] :616.36-002.2

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-30-39

## КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ: ПО-ПРЕЖНЕМУ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА?

*Светлана Юрьевна Милованова<sup>1✉</sup>, Лидия Владимировна Лысенко (Козловская)<sup>2</sup>, Людмила Юрьевна Милованова<sup>3</sup>, Джамал Тинович Абдурахманов<sup>4</sup>, Марина Владимировна Таранова<sup>5</sup>, Алексей Владимирович Волков<sup>6</sup>*

<sup>1-5</sup> Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>6</sup> кафедра психиатрии и наркологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>1</sup> s.y.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2687-6161>

<sup>2</sup> lidia.v.lysenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5835-2269>

<sup>3</sup> ludm.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5599-0350>

<sup>4</sup> abdjamal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

<sup>5</sup> mvtaranova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7363-6195>

<sup>6</sup> a-1973b@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1873-0189>

### РЕФЕРАТ

В обзоре представлены основные данные, посвященные проблеме криоглобулинемического васкулита (КВ), ассоциированного с HCV-инфекцией. Рассмотрены варианты течения, приведены современные диагностические критерии, выбор тактики и эффективность различных схем лечения. Применение современных противовирусных препаратов позволяет добиться эрадикации вируса у 95 % больных. Однако у некоторых пациентов сохраняются клинические и иммунологические маркеры васкулита, несмотря на элиминацию вируса. В статье обсуждается концепция о том, что персистенция В-клеточных клонов после достижения устойчивого вирусологического ответа может лежать в основе патогенеза HCV-независимой реактивации КВ.

**Ключевые слова:** криоглобулинемический васкулит, HCV-инфекция, препараты прямого противовирусного действия

**Для цитирования:** Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю., Абдурахманов Д.Т., Таранова М.В., Волков А.В. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией: по-прежнему актуальная проблема? *Нефрология* 2022;26(3):30-39. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-30-39

## CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH HCV INFECTION: STILL A PROBLEM?

*Svetlana Yu. Milovanova<sup>1✉</sup>, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya)<sup>2</sup>, Ludmila Yu. Milovanova<sup>3</sup>, Dgamal T. Abdurahmanov<sup>4</sup>, Marina V. Taranova<sup>5</sup>, Alexey V. Volkov<sup>6</sup>*

<sup>1-5</sup> Department of internal, occupational diseases and rheumatology, First Moscow State Medical University named after I.I. I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>6</sup> Department of Psychiatry and Narcology, First Moscow State Medical University. I.M. Sechenova (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>1</sup> s.y.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2687-6161>

<sup>2</sup> lidia.v.lysenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5835-2269>

<sup>3</sup> ludm.milovanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5599-0350>

<sup>4</sup> abdjamal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3160-2771>

<sup>5</sup> mvtaranova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7363-6195>

<sup>6</sup> a-1973b@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1873-0189>

### ABSTRACT

The review presents the main data on the problem of cryoglobulinemic vasculitis associated with HCV infection. The options for the course are considered, and modern diagnostic criteria, the choice of tactics, and the effectiveness of various treatment regimens are presented. The use of modern antiviral drugs makes it possible to achieve the eradication of the virus in 95 % of patients. However, in some patients, clinical and immunologic markers of vasculitis persist despite viral clearance. The article

discusses the concept that the persistence of B-cell clones after achieving a sustained virological response may underlie the pathogenesis of HCV-independent CV reactivation.

**Keywords:** cryoglobulinemic vasculitis, HCV infection, direct-acting antiviral

**For citation:** Milovanova S.Yu., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Milovanova L.Yu., Abdurahmanov D.T., Taranova M.V., Volkov A.V. Cryoglobulinemic vasculitis associated with HCV infection: still a problem? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3): 30-39. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-30-39

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO), в 2017 г. в мире насчитывалось около 71 млн человек, инфицированных HCV [1]. Несмотря на снижение заболеваемости по сравнению с 2013 г. (130–150 млн), смертность от HCV-инфекции по-прежнему остается высокой, составляя 350 тыс. человек в год [1, 2]. Это связано, в том числе, с разнообразием внепеченочных проявлений, среди которых одно из ведущих мест по влиянию на прогноз занимает смешанная криоглобулинемия (КГ) и ассоциированный с ней системный криоглобулинемический васкулит (КВ) [3–5].

Феномен преципитации белков сыворотки при низкой температуре был впервые описан в 1933 г. Wintrobe и Buell у пациентки с множественной миеломой. За этим феноменом и закрепилось название криоглобулинемии после того как в 1947 г. V. Lerner и G. Watson доказали, что в его основе лежат глобулины [4].

В 1962 М. Meltzer открыл смешанные криоглобулины, состоящие из 2 фракций – иммуноглобулинов G и M, IgM обладал свойствами ревматоидного фактора (РФ) и был способен к криопреципитации в присутствии IgG, поэтому обе субъединицы получили название «смешанные» криоглобулины. Автором была отмечена связь КГ с определенным клиническим симптомокомплексом – пурпурой, артралгиями и слабостью (триада Мельтцера) [6].

В 1974 г. J.C. Brout и соавт. предложили классификацию КГ с выделением 3 ее типов: типы II и III относятся к смешанной КГ, состоящей обычно из поликлонального IgG и анти-IgG – моноклонального IgMκ (тип II) или поликлонального IgM (тип III) со свойствами РФ [7]. При этом активация РФ, способность к активации системы комплемента и развитию КВ, как правило, ассоциируются с моноклональным IgMκ. Криоглобулинемия III типа является прогностически более благоприятной. Так, по данным G. Lauletta и соавт., среди 62 пациентов – 82,2 % с данным типом оставались бессимптомными в течение 15 лет наблюдения [8].

Связь HCV-инфекции с развитием КГ стали отмечать с начала 1990-х годов, сразу после открытия вируса гепатита С.

С усовершенствованием методов определения антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С стало очевидно, что около 90 % пациентов с КГ являются носителями этого вируса [9–11]. В результате проведенных исследований смешанную КГ II типа в настоящее время рассматривают как специфический маркер хронической HCV-инфекции. Это подтверждается наличием у больных с КГ HCV в иммунных комплексах (HCVIgG – IgMκРФ) и обнаружением методом флюоресцентной *in situ* гибридизации антигенов вируса и HCV РНК в поврежденных тканях [11, 12].

Изучение HCV-ассоциированной КГ в течение многих лет является одним из приоритетных направлений клиники им Е.М. Тареева, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В исследованиях, выполненных в клинике, КГ обнаружены в среднем у трети больных с HCV-инфекцией [3, 13–15]. Полученные нами данные практически не отличаются от приводимых в литературе: частота КГ среди лиц, инфицированных HCV, в Европе оценивается от 30 % до 54 % [10, 12, 16].

## Патогенез HCV-ассоциированной КГ

Решающее значение в патогенезе HCV-ассоциированного КВ имеет лимфотропность HCV с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Взаимодействие поверхностного белка HCV E2 с CD81 В-лимфоцитов приводит к поли/олиго/моноклональной пролиферации В-лимфоцитов, сопровождающейся продукцией широкого спектра аутоантител и иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов, участвующих в развитии клинических проявлений КВ [11, 12, 16]. Длительная активация В-лимфоцитов у некоторых больных приводит к накоплению генетических мутаций и ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации независимо от HCV-инфекции (точка невозврата) (рисунок).

Основные звенья механизма HCV-ассоциированной КГ представлены на рис. 1.

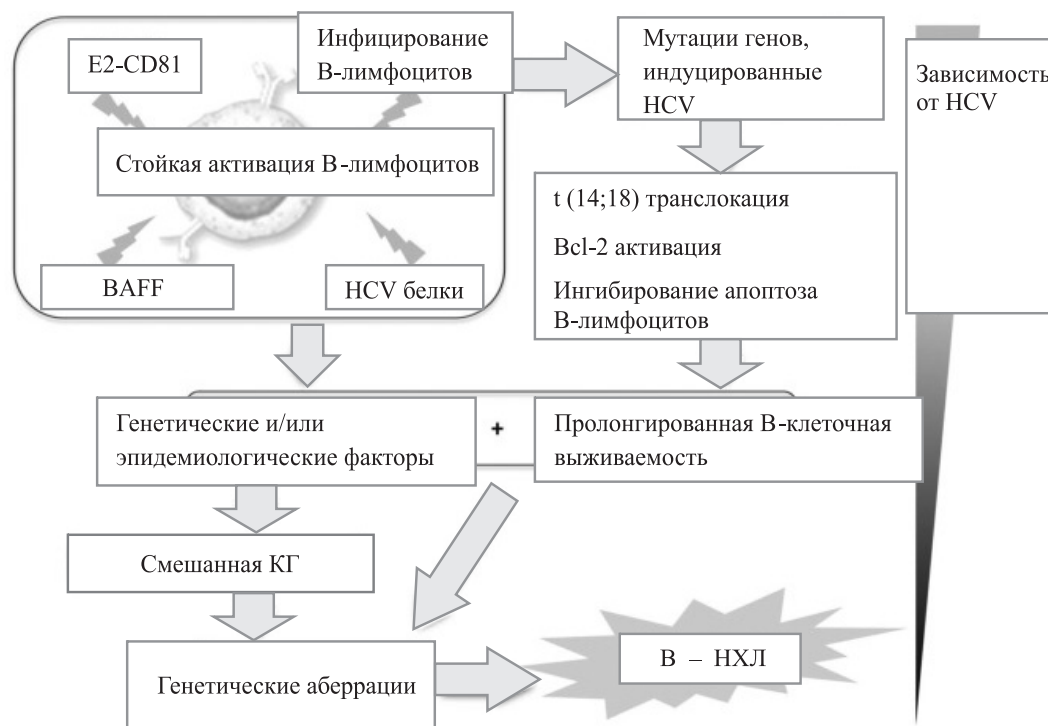


Рисунок. Патогенез КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией [16].  
Figure. Pathogenesis of CG associated with HCV infection.

Среди факторов риска развития смешанной КГ при HCV-инфекции рассматривают длительную персистенцию вируса, стадию цирроза печени, также генетическую предрасположенность (полиморфизм ряда генов) [17]. В нашем исследовании мы продемонстрировали возможную связь полиморфизма rs2071286 гена NOTCH4 и полиморфизма rs9461776 гена HLA-DRB1/DQA1 с более высоким риском развития смешанной КГ и васкулита у больных с хроническим гепатитом С [18].

В механизме развития смешанной КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией, в последнее время придают значение В-лимфоцитарному активирующему фактору BAFF (B-cell activating factor), относящемуся к семейству фактора некроза опухоли, который обладает способностью ингибировать апоптоз, повышать выживаемость аутореактивных В-клеток, а также участвовать в регуляции продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Взаимодействие BAFF с В-лимфоцитами происходит через соединение с клеточным рецептором В-лимфоцитов (BCR), вызывающим усиление сигнала выживаемости и В-клеточной пролиферации. Повышенная выживаемость В-лимфоцитов способствует накоплению генетических изменений, ведущих к опухолевой трансформации [11, 12, 19].

В ряде исследований показано, что В-лимфоциты у больных с HCV-ассоциированной В-клеточной неходжкинской лимфомой, HCV(+)

В-НХЛ спонтанно продуцируют РФ с WA-кросс идиотипом, а при HCV-ассоциированной КГ II типа кодируется VH1-69/JH4 геном иммуноглобулинов. Полагают, что измененный VH1-69/JH4 ген может предрасполагать индивидуума к появлению криоглобулинемии и, возможно, В-НХЛ. Важной патогенетической ступенью в этом процессе считают хромосомную транслокацию t(14,18) и увеличение экспрессии Bcl2 протеина – ингибитора апоптоза и поддержания аномальной В-клеточной выживаемости [19–21].

По-видимому, длительная персистенция HCV – необходимое условие эволюции смешанной КГ III типа, состоящей из двух поликлональных компонентов иммуноглобулинов, во II тип, содержащий моноклональный IgMk [9, 19]. По нашим собственным данным, персистенция HCV до появления смешанной КГ III типа составляет  $7,6 \pm 7,7$  года, до развития смешанной КГ II типа –  $14,2 \pm 13,7$  года [14, 15].

Моноклональный компонент КГ II типа IgMk обладает высокой иммуногенностью, вызывая развитие иммунокомплексного лейкоцитокластического васкулита с вовлечением сосудов, главным образом малого калибра. В современном понимании термин КВ подразумевает четко очерченную форму системного васкулита, клинико-лабораторные особенности которого патогенетически связаны с наличием КГ [9].

Клиническая картина КВ характеризуется кожной пурпурой, суставным синдромом, поражением периферической нервной системы, почек; возможна трансформация в В-НХЛ. В 2008 г. интернациональная международная группа по изучению внепеченочных проявлений HCV-инфекции (ISG-EHCV) во главе с С. Ferri [12] разработали диагностические критерии HCV(+)КВ, которые были подтверждены в 2017 г. результатами последующих исследований [22] (таблица).

«Определенный» криоглобулинемический васкулит: 1) наличие основных критериев; 2) смешанная криоглобулинемия ( $\pm$  низкий С4), два «дополнительных» клинических проявления и два дополнительных лабораторных/морфологических признака.

Согласно классификации Chapel Hill (США, 2012 г.), криоглобулинемический васкулит относится к иммунокомплексным васкулитам мелких сосудов наряду с IgA-васкулитом (Шенлейна-Геноха), гипокомплементемическим уртикарным васкулитом (анти-C1q-васкулит) [23].

#### **Клинические проявления HCV-ассоциированной КГ**

КВ наблюдают у 5–10% больных с КГ, ассоциированной с HCV-инфекцией [9, 12, 14]. За период с 1995 по 2011 г. мы проанализировали 1035 больных с HCV-инфекцией, у 339 из них диагностирована КГ, что составило 32,8%. Из этих пациентов мы наблюдали 110 больных ХГ-С с КГ, у 42 (38,2%) диагностирован КВ. Геморрагический кожный васкулит (пурпура) – одно из наиболее частых и характерных клинических проявлений КВ. Пальпируемую пурпуру с локализацией преимущественно в области нижних конечностей наблюдают у 34–70% больных со смешанной КГ (в нашем наблюдении у 38,2%). В части случаев поражение кожи может быть в виде петехиальных кровоизлияний, папул, ливедо и даже язв. В нашем наблюдении язвенно-некротический кожный васкулит отмечен у 9% (из 110 больных). Кожный васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией, быстро регрессирует при условии подавления репликации вируса [12, 14, 15].

Нами выявлена прямая корреляция при HCV(+) КВ между выраженностью кожного васкулита и тяжестью поражения почек. Среди 15 больных HCV(+) КВ с клинически тяжелым поражением почек (нефротический и остронефритический синдромы) у большинства наблюдались геморрагические высыпания на коже выраженностью 3 балла по 3-балльной шкале, в том числе у 3 из них – язвенно-некротический ангиит.

Астению отмечают у большинства (80%), артралгии – у 30–60% больных, фибромиалгия и неэрозивные олигоартриты встречаются реже [9]. Поражение нервной системы относится к частым симптомам, выявляется у 30–60% (в нашем наблюдении 31,8%), протекает в виде острой или подострой симметричной периферической полиневропатии (сенсорной, сенсорно-моторной), манифестирующей парестезиями, онемением и двигательными нарушениями нижних конечностей и/или множественными моновритами. Иногда эти изменения являются первыми признаками заболевания. Возможно вовлечение ЦНС, которое включает нейрокогнитивные и нейропсихические расстройства [24]. Также наблюдаются сексуальные нарушения, депрессия, тревога, бессонница [24].

Одним из наиболее прогностически тяжелых проявлений HCV(+) КВ является поражение почек – криоглобулинемический гломерулонефрит (ГН) – развивается у 20–30% пациентов, по нашим собственным данным – у 25,4% [25, 27]. Клинические признаки поражения почек в большинстве случаев возникают через месяцы и годы (в среднем через 48 мес) после первых клинических симптомов КВ, в нашем наблюдении – у 14% больных поражение почек возникало одновременно с другими симптомами КВ (кожная пурпура, триада Мельтцера, невропатия, синдромы Рейно и Шегрена, поражение желудочно-кишечного тракта, легких) и даже предшествовали им («нефритические маски» КВ).

Криоглобулинемический гломерулонефрит, по нашим данным (у 26%), примерно в половине случаев характеризуется умеренным мочевым синдромом (умеренной протеинурией, эритроци-

Таблица / Table

#### **Диагностические критерии HCV(+)КВ**

##### **Diagnostic criteria for HCV(+)CV**

| Критерии       | Клинические                                                                   | Лабораторные                                                                                 | Морфологические                                                               |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Основные       | Сосудистая пурпура                                                            | Наличие смешанных криоглобулинов, главным образом II типа с моноклональным IgMκ, снижение С4 | Лейкоцитокластический васкулит                                                |
| Дополнительные | Хронический гепатит, МКГН, периферическая невропатия, язвы кожи голеней и др. | Активность ревматоидного фактора, HCV-инфекция                                               | Поли- и моноклональная пролиферация В-лимфоцитов в печени и/или костном мозге |

турией), но также тяжелым остроснефритическим (у 25%) или нефротическим (у 20%) синдромами. Для всех вариантов криоглобулинемического нефрита была характерна тяжелая артериальная гипертензия. Почечная недостаточность, в том числе быстро прогрессирующая, развилась у  $\frac{1}{3}$  больных. В проведенном нами исследовании у большинства (75%) больных выявлялась морфологическая картина криоглобулинемического мезангиокапиллярного гломерулонефрита (МКГН). Морфологические изменения в почках при криоглобулинемическом МКГН отличаются наличием внутрикапиллярных тромбов состоящих из криоглобулинов, которые при электронной микроскопии имеют вид фибриллярных или кристаллоидных структур; гиперклеточностью клубочков из-за инфильтрации лейкоцитами; удвоением и утолщением базальной мембраны, васкулитом артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки; примерно в 10% случаев обнаруживают зоны централобулярного склероза [13].

У 25% больных обычно с умеренно выраженным мочевым синдромом, в том числе после интенсивной терапии, при гистологическом исследовании наблюдается картина мезангиопротративного ГН (МПГН).

В нашем более раннем наблюдении [13] среди 50 больных все тяжелые формы ГН с нефритическим или остроснефритическим синдромами, в том числе с олигурической острой почечной недостаточностью, сопровождались высоким уровнем смешанной КГ II типа (более 800 мкг/мл, криокрит более 5%).

Менее частыми проявлениями HCV(+)КГ является поражение легких (5%), желудочно-кишечного тракта (3%), сердечно-сосудистой системы (5%). Поражение легких характеризуется одышкой при физической нагрузке, сухим или продуктивным кашлем, возможно развитие геморрагического альвеолита и интерстициального фиброза легких с плевральными выпотами или без них. Описаны отдельные случаи облитерирующего бронхиолита с последующим развитием пневмонии [28]. Считают, что эти респираторные симптомы, вероятно, обусловлены легочным васкулитом с участием мелких артерий, капилляров и венул [12, 28]. Поражение желудочно-кишечного тракта вследствие васкулита мелких и средних сосудов с развитием ишемии кишечной стенки клинически проявляется болью в животе, стулом с примесью крови, которые могут имитировать острый живот [29]. Имеются данные о

возможности формирования сердечно-сосудистой недостаточности, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатий, что связывают с *васкулитом сосудов миокарда* [30–32]. Имеются единичные наблюдения 0,5% пациентов с болями в костях. На рентгенограммах выявляются утолщение и склероз диафизарной кортикальной части кости [33, 34] с повышением сывороточного уровня активности костной щелочной фосфатазы. Развитие остеосклероза, обусловленного HCV-инфекцией, объясняют дисбалансом активатора остеопротегерина / рецептора лиганда ядерного фактора-kB [35, 36].

Большое количество работ было посвящено лимфотропным свойствам HCV. Первые описания у больных с КГ развития В-клеточных злокачественных лимфом относятся еще к 1989 г. В 1994 г. Ferri и соавт., Pozzato и соавт. указали на неслучайную связь В-НХЛ с HCV-инфекцией. При этом риск В-НХЛ повышается с удлинением течения HCV-инфекции: время от начала HCV-инфекции до диагноза В-НХЛ составляет в среднем 15 лет. Трансформация ассоциированной с HCV доброкачественной реактивной В-клеточной пролиферации в злокачественную опухоль происходит, как полагают, в результате последовательных повторных мутаций с отбором автономного опухолевого клона [16, 37–40].

Наиболее распространенные гистотипы В-НХЛ включают низкой степени злокачественности (low grade) лимфому маргинальной зоны (преимущественно селезенки), лимфоплазматическую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема и диффузную крупно-клеточную лимфому. Значительно реже описано развитие фолликулярной лимфомы [40].

Особенностью В-НХЛ, ассоциированных с HCV-инфекцией, является: старший возраст заболевших, часто экстранодальная локализация (печень, селезенка, слюнные железы), развитие через длительный период (более 15 лет) от момента инфицирования, отсутствие четкой связи с определенным генотипом HCV, наличие сухого синдрома.

По данным F. Dammasso и соавт, через 15 лет наблюдения за пациентами с КВ суммарная выживаемость составила 70,2%, причем продолжительность жизни была значительно выше у пациентов с КВ, получающих противовирусную терапию и достигающих устойчивого вирусологического ответа (УВО), чем у тех, кто не получал лечение [9]. За этот период наблюдения уровень смертности среди пациентов с КВ составил

29,7%. Главными причинами смерти были тяжелые инфекции, а также цирроз печени и почечная недостаточность. При этом сердечная и дыхательная недостаточности среди причин смерти отмечались реже [9]. Перспективы улучшения долгосрочной выживаемости пациентов с HCV(+) КВ связывают с внедрением в практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). Ожидается, что использование этих препаратов значительно улучшит продолжительность жизни HCV(+) КВ-пациентов.

#### **Лечение КВ, ассоциированного с HCV-инфекцией**

Изменения тактики лечения больных, произошедшие в последние два десятилетия, тесно связаны с эволюцией представлений об этиологии и патогенезе КВ. Исходя из иммуновоспалительной природы КВ, основной акцент в лечении был направлен на глюкокортикостероиды без или с присоединением циклофосфида, внутривенные введения иммуноглобулина и плазмаобмен. Такой подход, однако, был недостаточно эффективным и не гарантировал сохранение длительной ремиссии. Установление этиологии заболевания с ролью HCV, как основной причины смешанной КГ, радикально повлияло на тактику лечения больных ассоциированным с HCV(+) КВ. К противовирусной терапии (ПВТ) стали относиться как наиболее важной составляющей в ведении больных с HCV(+) КВ, способной привести к стойкой ремиссии васкулита.

Однако сложность патогенеза КВ, представляющего собой одновременно и хроническую прогрессирующую инфекцию, и индуцированную HCV(+) В-клеточную лимфопрлиферацию, и аутоиммунный процесс, обуславливает необходимость применения средств, действующих на различные его звенья. Американская и Европейская ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, EASL) и итальянское медицинское агентство (AIFA) разработали рекомендации по лечению пациентов с HCV(+) КВ с учетом тяжести клинических проявлений и активности васкулита [41].

Целью терапии больных с HCV(+) КВ является достижение полного ответа, который складывается из вирусологического (достижение устойчивого вирусологического ответа – УВО), клинического (исчезновение клинических проявлений васкулита) и иммунологического (исчезновение КГ, нормализация РФ, комплемента) [41–46]. Эрадикация вируса снижает риск развития злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний

в результате устранения антигенной стимуляции В-лимфоцитов.

До 2011 года для лечения больных с HCV-инфекцией применялись препараты интерферона-альфа в сочетании с рибавирином, что приводило к эрадикации HCV в среднем в 40–60% случаев. При циррозе печени эффективность лечения была еще ниже. При этом ИНФ-альфа мог оказывать серьезные нежелательные явления и даже обострять течение КВ либо индуцировать развитие других аутоиммунных болезней. В клинике им. Е.М. Тареева ПВТ проводилась у 25 больных с HCV(+) КВ, у 18 – применялась комбинированная ПВТ препаратами пегилированного ИНФ-α и рибавирина, у 7 – монотерапия ИНФ-α. Монотерапия ПВТ назначалась при низкой активности васкулита. В целом УВО достигнут у 48,0%, полная клиническая ремиссия васкулита – у 68%, элиминация КГ – у 32,0%, частичный иммунологический ответ – у 20,0% больных. Установлена связь клинического ( $\chi^2=20,23$ ;  $p=0,002$ ) и иммунологического ( $\chi^2=29,11$ ;  $p=0,005$ ) ответов с достижением УВО [15].

Применение новых пероральных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения HCV(+) КВ значительно повысило частоту достижения УВО и в результате привело к улучшению прогноза [44–48].

ПППД представляют собой ингибиторы неструктурных белков вируса NS3/NS4 (симепре-вир, паритапревир, grazопревир и др), NS5A (ледипасвир, даклатасвир, омбитасвир, элбатасвир, велпатасвир и др) и NS5B (софосбувир, дасабу-вир и др). ПППД вызывают УВО в 95% случаев и более и при этом имеют небольшое количество нежелательных явлений. Они удобны в применении, так как позволяют значительно сократить длительность лечения – до 8–12 нед. А.А. Van der Meer и соавт. в убедительном исследовании, которое включало 530 больных с HCV-инфекцией, показали, что достижение УВО приводит к снижению смертности от любой причины на 74%, развитие ГЦК – на 85% и на 93% – уменьшению смертности, связанной с ЦП, и необходимости в трансплантации печени [48].

Показана высокая эффективность ПППД последнего поколения и у пациентов с HCV(+) КВ. В исследовании L. Gragnani и соавт. (2016 г.) все 44 наблюдаемых ими пациента с HCV(+) КВ, получавшие безинтерфероновую ПВТ на основе софосбувира, достигли быстрого вирусологического ответа на 4-й неделе терапии. Эффективность и безопасность терапии оценивали в течение, как

минимум, 24 нед после ее начала; у 34% пациентов достигнута полная клиническая ремиссия, у 32% – наблюдалось улучшение всех симптомов КВ, 27% ответили на терапию частично (исчезновение, как минимум, половины симптомов) и 7% – не ответили на терапию [47]. В исследовании VASCUVALDIC [24 пациента с HCV(+) КВ], полная клиническая ремиссия наблюдалась в 87,5% случаев, при этом только 17% больных получали ритуксимаб или ГКС по поводу тяжелых форм КВ [49].

Исследование VASCUVALDIC, включившее 24 пациента с HCV(+) КВ, продемонстрировало высокую частоту среди них полной клинической ремиссии (87,5%), при этом только 17% больных получали ритуксимаб или ГКС по поводу тяжелых форм КВ [49].

Однако в результате увеличения длительности наблюдения за больными после ПБТ оказалось, что у части больных, несмотря на достижение УВО, сохраняются повышенный уровень КГ и активности РФ, снижение комплемента и возникают поздние (в сроки свыше 6 мес после ПБТ) рецидивы васкулита и наблюдаются случаи развития В-лимфомы при сохранении авиремии [50]. Так, в Российском исследовании среди 25 больных с HCV(+) КВ и/или КГ и УВО после лечения асунапревиром и даклатасвиром полный клинический ответ (ремиссия кожной пурпуры и гломеруло-нефрита) наблюдались в 67% и 56% случаев соответственно, а криоглобулины исчезли из сыворотки крови только в 29% случаев [51]. В другом совместном Российско-итальянском исследовании с участием нашей клиники среди 67 больных с HCV-ассоциированной СКГ и УВО после лечения ПППД в течение 2 лет наблюдения полный клинический ответ (ремиссия кожной пурпуры, артралгии и нейропатии) отмечен в 60% случаев, а полный иммунологический ответ (исчезновение криоглобулинов) – только в 19% случаев [52].

Как возможную причину такой диссоциации обсуждают персистенцию HCV в лимфоцитах («латентная» HCV-инфекция), об этом свидетельствует отмеченная у этих больных корреляция между наличием РНК HCV в В-лимфоцитах и уровнем иммунологических маркеров в сыворотке крови – КГ, РФ, снижение комплемента. Однако не исключается возможность продолжающейся независимой от вируса (после его элиминации) лимфопролиферации. Определенное значение придают генетическим факторам, а также сохранению высокой продукции стимулятора В-лимфоцитов [50, 52].

В 2012 году Visentini и соавт. изучали персистенцию циркулирующих В-клеточных клонов у больных с HCV(+) КВ в течение нескольких месяцев после успешной противовирусной терапии с достижением клинического ответа [53]. Авторы сообщают о 4 пациентах, у которых, несмотря на эрадикацию HCV, был рецидив васкулита спустя 1,5, 1,8, 2,5 и 13 лет после успешного противовирусного лечения. При этом у 3 из них рецидивы были тесно связаны с респираторными инфекциями и у одного – с впервые выявленным раком легких. Сообщается также о случае рецидива КВ у излеченного от ХГС пациента после вакцинации против гриппа. Высказывается предположение, что продукция большого количества иммунных комплексов, как это происходит во время инфекций, при онкологических заболеваниях и вакцинации, может запускать реактивацию В-клеточных клонов путем связывания с их рецепторами через сохраняющуюся активность РФ [53].

Так, в исследовании Bonacci и соавт. [52] циркулирующие криоглобулины выявлялись почти у 20% пациентов в течение 2 лет наблюдения, из чего следует, что некоторая иммунологическая активация сохраняется длительное время после ликвидации вируса. Возможно, что неполное подавление клональной пролиферации В-клеток может вновь запускать продукцию криоглобулинов уже без участия вирусного триггера. В пользу этого свидетельствует тот факт, что в данном исследовании длительность инфицирования HCV не влияла на персистенцию криоглобулинов. С другой стороны – возможно допустить сохранение частиц РНК HCV в криопреципитате. Авторы особо подчеркивают тот факт, что у большинства пациентов с рецидивами КВ был цирроз, и именно нарушением функционирования печени при циррозе авторы объясняют снижение элиминирования иммунных комплексов.

Существование независимой от вируса олиго- и моноклональной В-лимфопролиферации обосновывает применения у больных с HCV(+) КВ современных биологических препаратов с анти-В-клеточным механизмом действия. Среди этих препаратов наиболее апробированы в клинической практике химерные моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб), вызывающие лизис и апоптоз В-лимфоцитов и, таким образом, воздействующие на олиго- и моноклональную лимфопролиферацию [53].

К настоящему времени показана высокая эффективность ритуксимаба у больных с тяжелыми формами HCV(+) КВ, резистентными к предше-

ствующей иммуносупрессивной и/или ПВТ– достижение клинического улучшения у 80–90%, полная ремиссия – почти у половины больных. К недостаткам этого лечения относится возможность развития обострения васкулита через несколько месяцев после лечения, а также установленная возможность активации вирусной репликации после лечения. Кроме того, возможно развитие рефрактерности к ритуксимабу [9, 54].

В клинике им. Е.М. Тареева ритуксимаб был применен у 15 больных с тяжелым криоглобулинемическим васкулитом. При сочетании с ПВТ был достигнут устойчивый вирусологический ответ у 48%, полная клиническая ремиссия – у 68% больных. Такой подход имел преимущество перед традиционной иммуносупрессивной терапией в отношении отдаленных результатов лечения. Однако не исключено, что неполное подавление пролиферации В-клеточного клона, нередкое при КГ, может создавать риск возникновения вирус-независимых рецидивов КВ [24].

В этой связи представляется оправданным проведение повторных курсов терапии ритуксимабом для снижения риска рецидива у пациентов с КВ, особенно в случае персистенции у них клональных CD19 и CD20 В-клеток или сохранения КГ после эрадикации HCV [22].

Таким образом, в лечении больных с HCV(+) КВ ПВТ рассматривают в качестве основного метода лечения. В то же время считают более эффективным (особенно при тяжелых формах васкулита) сочетание ПППД с препаратами, воздействующими на В-клеточное звено аутореактивных лимфоцитов (ритуксимаб). Такая тактика позволяет радикально улучшить прогноз почти у 50% больных. Появление в настоящее время новых противовирусных, а также новых классов генно-инженерных биологических препаратов (например, CD20 моноклональных антител –офатумаба), который влияет на эпитопы отличные от распознаваемых ритуксимабом, позволяет рассчитывать на дальнейшее повышение эффективности лечения больных с HCV(+) КВ.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: WHO. 2017; 83
2. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection: July 2018. Geneva: WHO. 2018; 108
3. Игнатова ТМ. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. *Тер Арх* 1998; 70 (11): 9–16
4. Игнатова ТМ. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C virus infection. *Ter Arh* 1998; 70 (11): 9–16
5. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y et al. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287–308. doi: 10.1016/0002-9343(80)90390-3
6. Zignego AL, Giannelli F, Marocchi ME et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 31(2): 474–479. doi:10.1002/HEP.510310230
7. Meltzer M, Franklin EC, Elisa K et al. Cryoglobulinemia – a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40:837–856. doi: 10.1016/0002-9343(66)90200-2
8. Brouet JC, Clouvet JP, Danon F et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974; 57: 775–788. doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3
9. Lauletta G, Russi S, Contedduca V et al. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15 – year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92(5): 245–256. doi: 10.1097/MD.0b013e31829d2abc
10. Dammacco F, Lauletta G, Russi S, Leone P et al. Clinical practice: hepatitis C virus infection? Cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis. *Clinical and Experimental medicine* 2019; 19: 1–21. doi: 10.1007/s10238-018-0536-z
11. Casato M, Taliani G, Pucillo LP et al. Cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 337(8748): 1047–1048. doi: 10.1016/0140-6736(91)92715-e
12. Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 2009; 76(8): 818–824. doi: 10.1038/ki.2009.247
13. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J of Rare* 2008; 3: 25. doi: 10.1186/1750-1172-3-25
14. Тэгай СВ, Лопаткина ТН, Косминкова ЕН, Козловская ЛВ. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *Consilium Med* 2002; 4 (7): 337–341
15. Tegai SV, Lopatkina TN, Kosminkova EN et al. Kidney disease associated with hepatitis C and B. *Consilium Med* 2002; 4 (7): 337–341
16. Милованова СЮ, Игнатова ТМ, Козловская ЛВ. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией. *Клиническая гепатология* 2006; 2(1):15–18
17. Milovanova SY, Ignatova TM, Kozlovskaya LV. Flow features of Chronic hepatitis C with cryoglobulinemia. *Clinical hepat* 2006; 2(1):15–18
18. Игнатова ТМ, Лысенко (Козловская) ЛВ, Гордовская НБ, Чернова ОА, Милованова СЮ. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Тер арх* 2017;5:46–52. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
19. Ignatova TM, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Gordovskaya NB et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Ter arh* 2017; 5: 46–52. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
20. Ferri C, Mascia MT et al. Cryoglobulinemic vasculitis: Review. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 54–63. doi: 10.1097/01.bor.0000198002.42826.c2
21. Zignego AL, Wojcik GL, Cacoub P et al. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis. *Genes Immun* 2014; 15: 500–505. doi: 10.1038/gene.2014.41
22. Artemova M, Abdurakhmanov D, Krasnova T, Mukhin N. Digestive and Liver. *Disease* 2018; 50: 318–320. doi: https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.021
23. Fabris M, Quartuccio L, Sacco S, De Marchi G, Pozzato G, Mazzaro C et al. B-Lymphocyte stimulator (BlyS) up-regulation in mixed cryoglobulinemia syndrome and hepatitis C virus infection. *Rheumatology* 2007;46:37–43. doi: 10.1093/rheumatology/kei174
24. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub P. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology* 2007; 46:1234–1242. doi: 10.1093/rheumatology/kem132
25. Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N, Buskila D, Ashur Y, Feigin M et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000; 96:2910–2912. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V96.8.2910

22. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2017;16(5):523–541. doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.004
23. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis rheum* 2013; 65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715
24. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: advances in 2015. *World J Gastroenterol* 2015; 21:11974–11983. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11974
25. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144:735–741. doi: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00007
26. Zackrisson LH, Katz P. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with essential mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1627–1630. doi: 10.1002/art.1780361119
27. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Scerra S, Musset L, Cacoub P. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in hepatitis C virus-related systemic vasculitis: a case-control study from a single-centre cohort of 163 patients. *Gut* 2010; 59:1709–15. doi: 10.1136/gut.2010.218123
28. Cacoub P, Saadoun D. Hepatitis C virus infection induced vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 35:30–39. doi: 10.1007/s12016-007-8070-x
29. Karras A, Potier L, Reboux AH, Coldea N, Perdrix L, Jacquot C et al. Cryoglobulin-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:e13. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.042
30. Terrier B, Karras A, Cluzel P, Collet JP, Sène D, Saadoun D, et al. Presentation and prognosis of cardiac involvement in hepatitis C virus-related vasculitis. *Am J Cardiol* 2013; 111:265–272. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.028
31. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006; 73:633–638. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.05.005
32. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, Colaci M, Manfredi A, Giuglioli D. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:215. doi: 10.1186/ar3865
33. Fiore CE, Riccobene S, Mangiafico R, Santoro F, Pennisi P. Hepatitis C-associated osteosclerosis (HCAO): report of a new case with involvement of the OPG/RANKL system. *Osteoporos Int* 2005; 16:2180–2184. doi: 10.1007/s00198-005-1858-8
34. Manganelli P, Giuliani N, Fietta P, Mancini C, Lazzaretti M, Pollini A et al. OPG/RANKL system imbalance in a case of hepatitis C-associated osteosclerosis: the pathogenetic key? *Clin Rheumatol* 2005; 24:296–300. doi: 10.1007/s10067-004-1031-3
35. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:451–458. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.011
36. Iqbal T, Mahale P, Turturro F, Kyveritakis A, Torres HA. Prevalence and association of hepatitis C virus infection with different types of lymphoma. *Int J Cancer* 2016;138:1035–1037. doi: 10.1002/ijc.29845
37. Милованова СЮ, Лысенко (Козловская) ЛВ, Милованова ЛЮ, Мрыхин НН, Русских АВ. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома – патогенетически связанные проблемы. *Тер арх* 2018;6112–6121. doi: https://doi.org/10.26442/terarkh2018906112-120
38. Milovanova SY, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Milovanova LY et al. HCV-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's Lymphoma – pathogenetically related problems. *Ter arh* 2018; 6112–6121. doi: https://doi.org/10.26442/terarkh2018906112-120
39. Nesterova E, Tanaschuk E, Abdurakhmanov D et al. *Hematological Oncology* 2020; 38:604–606. doi: 10.1002/hon.2751
40. Evidence – based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 2017; 66(6): 1282–1299. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.010
41. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A et al. Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 215–221. doi: 10.1186/ar3865
42. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:575–583. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
43. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petracca L, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 2016; 64:1473–1482. doi: 10.1002/hep.28753
44. Emery JS, Kuczyński M, La D et al. Efficacy and safety of direct acting antiviral for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1298–1308. doi: 10.1038/aig.2017.49
45. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterol Hepatol* 2017;15: 575–583. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.006
46. Gragnani L, Piluso A, Urraro T et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary results of a prospective pilot study. *Curr Drug Targets* 2017; 18: 772–785. doi: 10.2174/1389450117666160208145432
47. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–93. doi: 10.1001/jama.2012.144878
48. Saadoun D, Thibault V, Ahmed SNS et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis* 2015; 75: 1777–1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339
49. Sollima S, Milazzo L, Peri AM, Torre A, Antinori S, Galli M. Persistent mixed cryoglobulinemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:2084–2085. doi: 10.1093/rheumatology/kew268
50. ML Zubkin, DT Abdurakhmanov, OI Sagalova et al. *Scandinavian J of Gastroenterology* 2018; 53(7): 883–884
51. Pozzato G, Mazzaro C, Artemova M et al. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus-mixed cryoglobulinemia: dissociated virological and haematological responses. *British Journal of Haematology* 2020; 191: 775–783. doi: 10.1111/bjh.17036
52. Visentini M, Conti V, Cagliuso M, Siciliano G et al. Persistence of a large population of exhausted monoclonal B cells in mixed cryoglobulinemia after the eradication of hepatitis C virus infection. *J Clin Immunol* 2012 Aug; 32(4):729–735. doi: 10.1007/s10875-012-9677-0
53. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:575–583. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158
54. Cacoub P, Delluc A, Saadoun D et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; 67(3): 283–287. doi: 10.1136/ard.2006.065565
55. Comarmond C, Garrido M, Pol S et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 2052–2062. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.037

#### Сведения об авторах:

Проф. Милованова Светлана Юрьевна, д-р мед. наук  
119435, Россия, Москва, ул. Рассолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревмато-

логии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79031435050, e-mail: s.y.milovanova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Проф. Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна, д-р мед. наук  
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79163044629, e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5835-2269

Проф. Милованова Людмила Юрьевна, д-р мед. наук  
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79161641400, email: ludm.milovanova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5599-0350

Проф. Абдурахманов Джамал Тинович, д-р мед. наук  
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79262803431, e-mail: abdjamal@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3160-2771

Доц. Таранова Марина Владимировна, канд. мед. наук  
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79166151255; e-mail: mvtaranova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7363-6195

Доц. Волков Алексей Владимирович, канд. мед. наук  
119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9. Кафедра психиатрии и наркологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел. +79035892937; e-mail: a-1973b@yandex.ru. ORCID:0000-0002-1873-0189

#### About the authors:

Prof. Svetlana Yu. Milovanova, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79031435050, e-mail: s.y.milovanova@gmail.com ORCID: 0000-0002-2687-6161

Prof. Lidia.V. Lysenko (Kozlovskaya), MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79163044629, e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com ORCID: 0000-0001-5835-2269

Prof. Ludmila Yu. Milovanova, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79161641400, email: ludm.milovanova@gmail.com ORCID: 0000-0002-5599-0350

Prof. Dgamal T. Abdurahmanov, doctor of medical sciences, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology.

Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build.4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79262803431, e-mail: abdjamal@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3160-2771

Associate professor Marina V. Taranova, MD, PhD  
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Phone: +79166151255 e-mail: mvtaranova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Associate professor Alexey V. Volkov, MD, PhD  
Affiliations: 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 9. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Psychiatry and Narcology. Phone: +79035892937 e-mail: a-1973b@yandex.ru. ORCID:0000-0002-1873-0189

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

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

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

Статья поступила в редакцию 11.11.2021;  
одобрена после рецензирования 02.02.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 11.11.2021;  
approved after reviewing 02.02.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

© А.А. Вялкова, И.В. Зорин, Г.К. Карымова, С.А. Чеснокова, 2022  
УДК 616.61-053.2-06 [616-005.6-056 +616.12-008.331.1] : 575

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-40-51

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИММУНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА, ТРОМБОФИЛИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Альбина Александровна Вялкова<sup>1✉</sup>, Игорь Владимирович Зорин<sup>2</sup>,  
Гузель Корганбековна Карымова<sup>3</sup>, Светлана Александровна Чеснокова<sup>4</sup>

<sup>1,4</sup>Кафедра факультетской педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия;

<sup>2,3</sup>кафедра поликлинической педиатрии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

<sup>1</sup>k\_pediatriy@orgma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6608-7888>

<sup>2</sup>zorin2000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>

<sup>3</sup>wadim2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5073-7519>

<sup>4</sup>d.s.a.dk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0807-6133>

### РЕФЕРАТ

Современные научные данные и появление новых возможностей развития педиатрии и нефрологии неразрывно связаны с медицинской генетикой, роль которой особенно важна для понимания этиологии и патогенеза многих болезней органов мочевой системы. У 35–80 % детей с диффузными болезнями соединительной ткани формируется поражение почек, являющееся одной из ведущих причин коморбидности патологии и смертности пациентов. Современные генетические исследования позволят не только расшифровать природу болезней, но и научно обосновать адекватную терапию. Активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать «молекулярной нефропатологией». Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиций молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, которая учитывает генетические особенности пациента. Активное развитие генетических исследований в нефрологии привело к пониманию роли генетических мутаций и полиморфизмов, ведущих к возникновению нефропатий у детей. Правильное выяснение причин развития заболевания может кардинально изменить тактику ведения пациента нефрологом и ревматологом. Определение генетической причины развития нефропатий важно у детей, поскольку обосновывает необходимость обследования других членов семьи, позволит прогнозировать риск развития патологии почек при диффузных болезнях соединительной ткани, что очень важно, прогнозировать ответ на иммуносупрессивную терапию. Развитие методов молекулярной диагностики все больше открывает перспективы персонализированного подхода к изучению патологии на различных уровнях взаимодействия, эти достижения дают качественную оценку ДНК, РНК, белкам и их метаболитам, что позволяет определять новые биомаркеры. В статье рассмотрены полиморфизмы генов при вторичных нефропатиях у детей с диффузными болезнями соединительной ткани (системной красной волчанкой, системным микротромбоваскулитом, ревматоидным артритом).

**Ключевые слова:** гены, полиморфизм, дети, заболевания почек

**Для цитирования:** Вялкова А.А., Зорин И.В., Карымова Г.К., Чеснокова С.А. Полиморфизм генов иммунного-воспалительного ответа, тромбозов и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2022;26(3):40-51. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-40-51

## POLYMORPHISM OF GENES OF IMMUNE-INFLAMMATORY RESPONSE, THROMBOPHILIA, AND ARTERIAL HYPERTENSION IN KIDNEY DISEASES IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Albina A. Vyalkova<sup>1✉</sup>, Igor V. Zorin<sup>2</sup>, Guzel K. Karymova<sup>3</sup>, Svetlana A. Chesnokova<sup>4</sup>

<sup>1,4</sup> Department of faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

<sup>2,3</sup> Department of Polyclinic Pediatrics, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

<sup>1</sup> k\_pediatriy@orgma.ru, ORCID: 0000-0002-6608-7888

<sup>2</sup> zorin2000@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7948-6661

<sup>3</sup> wadim2@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5073-7519

<sup>4</sup> d.s.a.dk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0807-6133

## ABSTRACT

Modern scientific data and the emergence of new opportunities for the development of pediatrics and nephrology are inextricably linked with medical genetics, the role of which is especially important for understanding the etiology and pathogenesis of many diseases of the urinary system. In 35–80 % of children with diffuse connective tissue diseases, kidney damage is formed, which is one of the leading causes of comorbidity of pathology and mortality of patients. Modern genetic research will allow not only to decipher the nature of diseases but also to scientifically substantiate adequate therapy. The active development of methods for the molecular diagnosis of kidney diseases opens up a large section of medicine, which can be called "molecular nephropathology". Further study of kidney diseases from the standpoint of molecular biology will allow us to take a fresh look at the pathogenesis of many diseases and solve a number of problems from the standpoint of personalized therapy, which takes into account the genetic characteristics of the patient. The active development of genetic research in nephrology has led to an understanding of the role of genetic mutations and polymorphisms leading to the occurrence of nephropathies in children. Correct clarification of the causes of the development of the disease can radically change the tactics of managing a patient by a nephrologist and rheumatologist. Determination of the genetic cause of the development of nephropathy is important in children since it justifies the need to examine other family members, it will allow predicting the risk of developing kidney pathology in diffuse connective tissue diseases, which is very important, predicting the response to immunosuppressive therapy. The development of molecular diagnostic methods is increasingly opening up prospects for a personalized approach to the study of pathology at various levels of interaction; these achievements provide a qualitative assessment of DNA, RNA, proteins, and their metabolites, which makes it possible to determine new biomarkers. The article deals with gene polymorphisms in secondary nephropathies in children with diffuse connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic microthrombovasculitis, rheumatoid arthritis).

**Keywords:** genes, polymorphism, children, kidney disease

**For citation:** Vyalkova A.A., Zorin I.V., Karymova G.K., Chesnokova S.A. Polymorphism of genes of immune-inflammatory response, thrombophilia, and arterial hypertension in kidney diseases in children (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):40-51 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-40-51

В последние годы прогрессивное развитие молекулярной генетики позволило определить генетические факторы, влияющие на течение и прогрессирование патологических процессов при поражении почек [1]. Наличие генетической предрасположенности к почечной патологии подтверждается более высокой (в 3–9 раз) вероятностью развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с семейной историей хронической болезни почек (ХБП) по сравнению с общей популяцией [2]. По данным И.А. Соболевой и соавт. (2012 г.), у каждого третьего пациента с ревматическими болезнями имеласьотягощенная наследственность по патологии почек [3]. При HLA-типировании пациентов с люпус-нефритом (ЛН) обнаружены HLA A1, HLA B8 и весьма редко HLA DR3. Отчетливой взаимосвязи между клиническими вариантами ЛН и локусами HLA-системы не обнаружено [3]. Вместе с тем, остается недостаточно изученной роль специфической предрасположенности к вторичному повреждению почек и ее взаимосвязь с другими коморбидными состояниями, имеющими поли- и олигогенные варианты наследования [4].

Впервые в отечественной педиатрической нефрологии К.А. Папаян и соавт. (2015 г.) выявили полиморфизм генов, ассоциированных с тромбофилией при нефропатиях у детей [2, 5]. Установлены различия в коагуляционном статусе и распределении генотипов ряда генов, ассоции-

рованных с дисфункцией гемостаза у пациентов с нефротическим синдромом (НС), первичным и вторичным гломерулонефритом (ГН). Доказано, что высокая выраженность гиперкоагуляции у пациентов с гормоночувствительным НС сочеталась с высокой частотой мутации FV Leiden среди пациентов с НС. У пациентов с вторичным ГН при системных васкулитах выявлена высокая частота гомозиготного генотипа GrpIIIa 1565CC в отличие от пациентов с НС, у которых такой генотип не встречался. При этом у пациентов с ГН при системных васкулитах выявлена наиболее низкая доля гетерозигот по гену GrpIIIa, у пациентов с НС – наиболее высокая [5]. При исследовании полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, установлена высокая частота мутаций FV Leiden у детей с первичным и вторичным ГН. Малое количество гомозигот по аллелю 677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) зарегистрировано в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения. Анализ аллельного полиморфизма позволил определить более высокое число пациентов с гомозиготным генотипом GrpIIIa 1565CC в основной группе по сравнению с группой сравнения. Высокая частота этого генотипа выявлена у детей с вторичным ГН по сравнению с пациентами с НС, у которых такой генотип не обнаружен. Доля гетерозигот по гену GrpIIIa – наиболее высокая у пациентов с НС и самая низкая – у пациентов с ГН при системных

васкулитах в отличие от таковой в группе сравнения [5].

При изучении влияния мутаций генов, кодирующих ферменты фолатного цикла, на метаболизм гомоцистеина, доказано, что наиболее выраженное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается у пациентов, имеющих генетические аномалии двух ферментов одновременно – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и метионинредуктазсинтазы (MTRR Ile22Met) [6]. Полиморфизм в гене MTHFR C677T приводит к увеличению концентрации гомоцистеина, что существенно влияет на прогрессирование нефропатий, которые проявляются быстрее у пациентов с генотипом TT или CT и при наличии ген-генных ассоциаций генов системы гемостаза и фолатного цикла [7]. Повышение уровня гомоцистеина в крови закономерно приводит к развитию гиперкоагуляционных сдвигов в функционировании системы гемостаза за счет увеличения активности прокоагулянтного звена и угнетения ряда антикоагулянтных механизмов [8]. Гипергомоцистеинемия вызывает резистентность V фактора к действию активированного протеина C за счет связывания V фактора с гомоцистеином. Гомоцистеин блокирует взаимодействие тромбомодулина с тромбином, что препятствует активации протеина C. Наряду с этим, гомоцистеин препятствует связыванию антитромбина III с гепарансульфатом, который находится на эндотелии сосудов, приводя к еще большему подавлению антикоагулянтной системы. Кроме того, активируется коагуляционный каскад за счет увеличения содержания тканевого фактора в крови, происходит блокада фибринолиза из-за уменьшения числа участков связывания тканевого активатора плазминогена с аннексином II [9]. Гомоцистеин способен изменять метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что приводит к увеличению содержания в них тромбосана A2 на 30–40% [10].

Существуют несколько патогенетических механизмов негативного влияния гипергомоцистеинемии: окислительное повреждение эндотелия за счет связывания гомоцистеина с оксидом азота и формирования S-нитрозогомоцистеина, не обладающего вазодилатирующими свойствами, активация тромбоцитов с выбросом тромбосана A2 и их агрегацией, изменение физиологического баланса в системе свертывания крови в сторону гиперкоагуляции за счет увеличения активности факторов свертывания VII и IX, выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор хемотаксиса моноцитов-1),

нарушение метилирования ДНК и стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток [11, 12]. Высокий уровень гомоцистеина повышает активность матриксных металлопротеиназ, уменьшающих соотношение между эластином и коллагеном в сосудистой стенке, тем самым негативно влияя на её эластичность [13]. Имеются единичные исследования, доказывающие, что гомоцистеин даже в небольших концентрациях обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию, способен ингибировать циклооксигеназную активность в его клетках, в результате чего уменьшается продукция простагличина и, в то же время, усиливается образование тромбосана A2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена, что способствует формированию фиброза [14].

Гомоцистеин приводит к повреждению сосудистого эндотелия, ингибируя циклооксигеназную активность в его клетках, в результате чего уменьшается продукция простагличина и усиливается образование тромбосана A2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена, что способствует формированию фиброза. Доказано, что развивающаяся гипергомоцистеинемия (ГГЦ) способствует формированию и усилению нефросклероза [15].

По данным Ж.В. Шупкой, Н.Д. Савенковой, при наблюдении в динамике детей и подростков с сахарным диабетом установлена более высокая частота развития диабетической нефропатии у лиц с TT генотипом гена MTHFR по сравнению с пациентами, имеющими CT и CC генотипы. Полученные данные показывают влияние гомозиготного носительства C677T полиморфизма гена MTHFR (TT генотип) в формировании предрасположенности к диабетической нефропатии при сахарном диабете 1-го типа [16].

По данным Е.Н. Борисова и соавт. (2019), у пациентов с волчаночным нефритом (ВН), у которых статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T), имел место высокий уровень протеинурии при НС по сравнению с таковым у пациентов без мутантного аллеля данного гена. Пятилетняя и десятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше, чем у пациентов без данной мутации [17]. По данным Л.В. Ждановой и соавт., носительство

полиморфизма генов, ответственных за тромбофилию в гомозиготном варианте, сопровождается вовлечением в воспалительный процесс капилляров клубочков почек с развитием постваскулитного нефрита. Установлено, что наличие мочевого синдрома коррелирует с сочетанием гомозиготных вариантов полиморфизма генов MTHFR и гена ингибитора плазминогена-1 (PAI-1), а также с гомозиготным вариантом полиморфизма C677T гена MTHFR [4]. Установлено, что и у пациентов с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене PAI-1 (4G/5G 675) [17].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является ингибитором фибринолиза и участвует в отложении фибрина в почечных клубочках. Инсерционно-делеционный 4G/5G полиморфизм [rs1799889(-)] – это выпадение одного из пяти гуаниновых нуклеотидов в (-675) позиции промоторной области. Аллель 5G имеет меньшую транскрипционную активность, наличие мутантной аллели 4G приводит к повышению активности PAI-1 и склонности к тромбозам. По результатам мета-анализа доказано, что пациенты с аллелью 4G имеют более высокий риск тромботических осложнений по сравнению с пациентами генотипа 5G/5G [18]. Учитывая, что активация передачи сигналов гломерулярного Toll-подобного рецептора 3 (TLR3) играет ключевую роль в патогенезе волчаночного нефрита, TLR3-опосредованная экспрессия PAI-1 в гломерулярных эндотелиальных клетках человека может влиять на развитие ВН [19], а полиморфизм PAI-1 (4G/5G 675) ассоциирован с повышенным риском развития ВН.

О.Л. Чугунова и соавт. (2012) при сравнении групп детей с участком инфаркта почки и без изменений в почках выявили статистически значимые различия в присутствии гомозиготного полиморфизма в гене PAI-1: при наличии данного полиморфизма риск развития инфаркта почки повышается в 10 раз [20].

В работе К.А. Папаян, Н.Д. Савенковой исследованы аллельные варианты генов, ассоциированных с тромбофилией: фактора V (G1691A, FV Leiden), фактора II (протромбин G20210G→A), метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR C677T), фактора I (фибриноген, 455G→A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-I – 675 4G/5G) и гликопротеина IIIa (GrIIIa, T1565C); генетические факторы риска артериальной гипертензии: полиморфизм 704T→C (Met235Thr) в гене ангиотензиногена (AGT), I/D 287 п.н. в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE), 1166A→C в гене рецептора ангиотензина II 1-го

типа (AT1R), 786T→C в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). У детей с типичным ГУС установлен полиморфизм G/A-455 в гене фактора I; полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 ингибитора плазминогена; полиморфизм в гене GrIIIa, T1565C-1565T [2].

В работе А.В. Попа и соавт. (2015) у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома (ГУС) исследован полиморфизм генов тромбофилии и сделано заключение, что выраженность клинических проявлений и тяжесть ГУС определяются «протромбиновым генотипом» генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3), фибриногена (FGB) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [22].

Современные научные данные в области изучения механизмов прогрессирования нефропатий доказывают патогенетическое значение нарушений функции сосудистого эндотелия [22, 23]. Установлено, что эндотелиальная дисфункция является одним из важных звеньев развития интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [24, 25]. Доказано, что нарушение функции эндотелия развивается задолго до формирования структурных изменений в почках [26].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) при хронических заболеваниях почек происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии. Изменение реологических свойств крови способствует компенсаторному усилению напряжения сдвига в остаточных функционирующих нефронах с повреждением и отслоением сосудистого эндотелия, последующим развитием капиллярно-трофической недостаточности, ишемии почечной ткани и, в конечном итоге, гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза. Чем дольше сохраняется патологический ответ на раздражающие стимулы, тем быстрее и закономернее происходят хронизация процесса и стабилизация необратимых явлений. Морфологические признаки эндотелиальной дисфункции при хроническом течении заболевания почек коррелируют с прогрессирующим падением функции почек, развитием

склероза и являются фактором неблагоприятного прогноза [27, 28].

Установлено, что почечные артерии характеризуются высокой чувствительностью к эндотелину-1. Выявлено влияние эндотелина-1 на развитие и прогрессирование почечного интерстициального фиброза. Эндотелин-1, наряду с выраженными сосудосуживающим и митогенным действиями, стимулирует продукцию цитокинов и факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов-2 (DFGF2), и эпирегулина, а также индуцирует образование белков экстрацеллюлярного матрикса и фибронектина, стимулирует синтез ингибиторов матрикс-деградирующих белков миофибробластами, а также пролиферацию эпителиальных клеток и фибробластов, потенцирует эффекты ТФР- $\beta$ . Кроме того, эндотелин-1 взаимодействует с клетками крови, стимулируя при этом адгезию нейтрофилов и агрегацию тромбоцитов, и является хемотаксическим фактором для макрофагов. Повышение уровня эндотелина-1 является не причиной, а следствием выраженной потери белка [29].

Доказано, что у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по патологии почек более высокий уровень артериального давления (АД) был связан с носительством аллеля Asn (Lys198Asn) гена эндотелина-1 (EDN1) [30].

В последнее десятилетие особое внимание в механизмах прогрессирования заболеваний почек уделяется цитокинам [30–33].

Цитокины – это продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Цитокины – гормоноподобные молекулы, действие которых на клетку-мишень опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. В отличие от классических гормонов большинство цитокинов являются молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в тесной близости. Возможно и аутокринное действие цитокинов, т. е. действие на ту же клетку, которая секретировала данный цитокин. Цитокины иммунной системы характеризуются следующими общими свойствами: синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета;

проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10–11 ммоль/л); служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью; действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков); образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы оказывают синергическое или антагонистическое действие; обладают плейотропной (полифункциональной) активностью [34]. Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины [интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), хемокины – ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.]. Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты. Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции, – ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) и др. Эти белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа, – INF- $\gamma$ , лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. Их основная функция – активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров [34].

Установлено, что важную роль в патогенезе системного воспаления при ювенильном ревматоидном артрите играют провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  [35]. В работе А.А. Степановой, Н.Д. Савенковой представлены результаты сравнительной оценки концентраций указанных цитокинов в крови в зависимости от клинической формы, активности заболевания, наличия протеинурии у больных с ювенильным ревматоидным артритом [35]. Выявлено, что концентрация ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в крови у пациентов с активным ювенильным ревматоидным артритом достоверно выше, чем у детей с неактивным артритом, что согласуется с данными исследований, подтверждающих роль этих провоспалительных цитокинов в стимуляции процесса системного воспаления [35]. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение концентрации указанных цитокинов в крови может быть маркером активности системного воспалительного процесса при ювенильном ревматоидном артрите. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в крови у больных

с системной формой болезни превышала норму и являлась достоверно более высокой, чем при суставной форме. Выявлен достоверно более высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в крови у пациентов с активным ювенильным ревматоидным артритом, страдающих протеинурией, в отличие от больных без протеинурии. Отмечены положительные корреляционные связи между активностью, клинической формой болезни и концентрацией ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6. В ряде других исследований выявлена корреляция между концентрацией основных провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и тяжестью суставного поражения [35].

Доказана роль ИЛ-6 в патогенезе большого количества заболеваний, включая атеросклероз, сахарный диабет, а также ревматоидный артрит и СКВ [36]. Продукция ИЛ-6 тесно взаимосвязана и с развитием почечных осложнений при СКВ. В работе R.R. El-Shereef и соавт. выявлен повышенный уровень экскреции ИЛ-6 в моче у пациентов с активным ВН по сравнению с пациентами с СКВ без проявлений ВН и группой контроля. Доказано, что носительство генотипа (-174) G/C и С-аллели ассоциировано с формированием почечных осложнений [37].

По данным С. Landolt-Marticorena и соавт., уровень ИЛ-6 в моче у пациентов с СКВ и ВН был значительно выше в отличие от пациентов с СКВ без ВН [38].

По данным ряда исследований, установлена взаимосвязь между наличием полиморфизма (-174) G/C гена ИЛ-6 и проявлениями СКВ. Согласно мета-анализу Y.X. Cui и соавт., в который вошли пациенты Европейской, Иранской и Азиатской популяций, имеется ассоциация между данным полиморфизмом и формированием СКВ, а также уровнем антинуклеарных антител и развитием дискоидной сыпи у пациентов [39].

В 2017 году в работе S. K. Katkam и соавт. показано, что генотип (-174) GG достоверно чаще встречается у пациентов с СКВ индийской популяции, а также у пациентов с ВН в отличие от группы контроля [40]. В мета-анализе, дополнительно проведенном данной группой авторов, отмечается, что взаимосвязь этого полиморфизма с развитием СКВ прослеживается также у пациентов Ирана, Египта и Малайзии, в то время как среди пациентов Португалии, Германии и Колумбии подобной ассоциации выявить не удалось.

Согласно R.M. Talaat и соавт., фактором риска формирования СКВ является 28-е носительство (-174) G аллели, которое ассоциировано с повышением уровня ИЛ-6 в сыворотке [41].

Помимо работ по исследованию ассоциации полиморфизма гена ИЛ-6 с формированием СКВ, изучается его взаимосвязь с развитием осложнений данного заболевания. Так, Н. Schotte и соавт. не обнаружили связи между данным полиморфизмом и предрасположенностью к развитию СКВ. Однако анализ внутри группы больных с различными клиническими проявлениями доказал, что существует ассоциация между носительством аллели (-174) G и формированием дискоидной сыпи, а также уровнем антител к гистонам [42].

M.J. Santos и соавт. доказали, что данный промотерный полиморфизм не связан с предрасположенностью к развитию СКВ у пациентов португальской популяции. В то же время, носительство генотипа (-174) G/C и С-аллели ассоциировано с формированием почечных осложнений [43].

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, который продуцируется Т-клетками, макрофагами, В-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами и кератиноцитами. Благодаря своим противовоспалительным свойствам ИЛ-10 является важным иммуnoreгуляторным цитокином, подавляя работу Т-клеток, снижая экспрессию таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, а также антигенпредставляющих клеток за счет угнетения экспрессии МНС-II. ИЛ-10 стимулирует В-клеточные опосредованные функции (повышения выживаемости, пролиферации, дифференцировки и выработки антител) [44]. В исследовании L. Llorente и соавт. установлено увеличение синтеза ИЛ-10 моноцитами и В-клетками у здоровых людей, которые находились в родстве с пациентами с СКВ по сравнению с контрольной группой здоровых людей. На основании этого был сделан вывод о том, что высокий уровень гена ИЛ-10 может быть генетически запрограммирован, что, в свою очередь, может являться одним из ключевых факторов предрасположенности к СКВ. Имеются данные о взаимосвязи между наличием полиморфизма (-1082) G/A ИЛ-10 и развитием аутоиммунных заболеваний. В работах Y.H. Lee и соавт., R. Talaat и соавт. доказана ассоциация данной однонуклеотидной замены с развитием ревматоидного артрита и СКВ [45]. Согласно С.С. Mok и соавт., носительство определенных гаплотипов повышает предрасположенность к формированию поражения почек [46]. По данным G.G. Song и соавт., формирование СКВ ассоциировано с носительством аллельного варианта (-1082) G/A гена ИЛ-10 в европейской популяции, в то время как оценка

гаплотипов трех полиморфных вариантов подобной взаимосвязи не выявила [47].

В рамках патогенеза СКВ большое внимание уделяется полиморфизму (–511) С/Т гена ИЛ-1 $\beta$ . Результаты многих исследований указывают на взаимосвязь между носительством минорной аллели (–511) Т и увеличением концентрации соответствующего белка, что непосредственно влияет на активность воспалительных процессов [44].

ИЛ-1 $\beta$  является важным медиатором воспалительного ответа, участвует в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, обладает способностью к повышению хемотаксиса, фагоцитоза, гемопоэза, проницаемости сосудистой стенки, а также обладает цитотоксической и бактерицидной активностью [48]. Одной из ключевых ролей цитокина ИЛ-1 $\beta$  является развитие и регуляция неспецифической защиты и специфического иммунитета. Ген ИЛ-1 $\beta$  локализуется на хромосоме 2q13-21, содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т.е. имеют структурные варианты), и девять интронов, из которых альтернативными являются восемь. Наиболее изученными биаллельными полиморфизмами ИЛ-1 $\beta$  являются (–511) С/Т, (–31) Т/С и 3953 С/Т. Носительство данных полиморфных вариантов приводит к повышению продукции ИЛ-1 $\beta$ , тем самым участвуя в патогенетических механизмах развития диффузных болезней соединительной ткани [49].

В связи с этим активно изучается вопрос взаимосвязи генетически детерминированных полиморфных вариантов продукции ИЛ-1 $\beta$  с предрасположенностью к СКВ или клиническими особенностями этого заболевания. Популяционная распространенность полиморфизма (–511) С/Т гена ИЛ-1 $\beta$  крайне неоднородна. Так, аллель Т в гомозиготном состоянии встречается с частотой около 11 % среди европейской популяции и до 30 % в Китае [50]. Результаты исследований данного полиморфизма в рамках развития СКВ также неоднозначны. Согласно V. Umare и соавт., носительство (–511) С аллели повышало риск формирования ВН и анемии у пациентов с СКВ, в то время как генотип (–511) СС чаще встречался у пациентов с СКВ и ВН в отличие от пациентов с СКВ без ВН [49]. Таким образом, результаты различных исследований полиморфизма (–511) С/Т гена ИЛ-1 $\beta$  и его ассоциации с развитием СКВ и ее клинических проявлений достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Интерлейкин-28В является членом семейства интерферона-лямбда и обладает противовирусны-

ми и противогиперпластическими свойствами, а также принимает участие в иммунном ответе [51].

В настоящее время активно изучается роль ИЛ-28В и полиморфизма соответствующего гена в предрасположенности к развитию вирусных заболеваний и формировании ответа на проводимую терапию. Большое внимание уделяется полиморфизмам Т/Г (rs8099917) и С/Т (rs12979860). Мажорными для представителей европеоидной и азиатской рас являются аллели Т (rs8099917) и С (rs12979860) [52]. Локусы rs12979860 и rs8099917 находятся на 3 и 8 килобаз выше стартового кодона ИЛ-28В соответственно. Однонуклеотидные замены в этих областях могут влиять на продукцию соответствующего белка, а также на функции рядом расположенных ИЛ-28А (IFN $\lambda$ -2) и ИЛ-29 (IFN $\lambda$ -1). Замена Т на Г в положении rs8099917 влияет на транскрипционную активность данного участка, изменяя экспрессию гена или сплайсинг соответствующей мРНК, что приводит к снижению уровня ИЛ-28В. Та же закономерность отмечена и для полиморфизма С/Т (rs12979860) – у носителей мажорной С-аллели отмечается более высокий уровень ИЛ-28В, в отличие от носителей минорной аллели Т [53].

Помимо противовирусных свойств, ИЛ-28В обладает способностью подавлять активность и миграцию нейтрофилов, а также формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек, тем самым снижая активность процессов некроза, которым отводится важная роль в патогенезе СКВ [54]. Однако в настоящее время работ, касающихся изучения роли данного интерлейкина в патогенезе аутоиммунных заболеваний, недостаточно.

По данным A. Zickert, у пациентов с ВН обнаружено повышение экспрессии данного цитокина в биоптатах почечной ткани, при этом высокий уровень на фоне проводимой терапии ассоциирован с неблагоприятным прогнозом СКВ [55].

Одним из наиболее динамично развивающихся направлений в молекулярной биологии является изучение некодирующих белки РНК (нкРНК), представителями которых являются рибосомальная и транспортная РНК. Описан новый класс нкРНК – микроРНК (миРНК). Для миРНК характерна специфическая экспрессия среди тканей и типов клеток. миРНК-146а, миРНК-886, миРНК-192, миРНК-194, миРНК-204, миРНК-215 и миРНК-216 являются для почек специфическими, а миРНК-196а/б, миРНК-10а/б, миРНК-130, миРНК-146, миРНК-200а, миРНК-30а-е, миРНК-872 и миРНК-21 – высокоспецифичны. В настоящее время активно изучается возможное участие

миРНК в механизмах развития повреждения почечной ткани при различных нефропатиях. При большинстве почечных заболеваний развитие фиброза определяется комплексом механизмов (иммуновоспалительных, метаболических, гемодинамических), точную грань между ролью которых провести невозможно. Однако на конечном этапе формирования фиброза основную роль играет экспрессия провоспалительных и профибротических цитокинов, которые действуют вне зависимости от причин, вызвавших их активацию. Результаты исследований позволяют предположить, что миРНК-21 играет ведущую роль в развитии эпителиально-мезенхимальной трансформации и ренального фиброза [56].

Активно изучаются молекулярные механизмы, через которые миРНК-21 приводит к развитию фиброза. Одним из таких механизмов является TGF $\beta$ /Smad-система, стимулирующая нуклеарный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, который, в свою очередь, опосредует выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) [57].

TGF- $\beta$ 1 является ключевым медиатором прогрессирования почечного фиброза. TGF- $\beta$ 1 и его изоформы (TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3) синтезируются многими клетками, включая все типы клеток почек, секретируются в виде латентных предшественников. Связывание активированного TGF- $\beta$  со своим рецептором приводит к фосфорилированию ряда Smad (Sma and Mad related proteins) белков, а именно активируемых рецептором Smads (R-Smads). R-Smads затем связываются с так называемым общим Smad-белком (Smad 4). миРНК-21 подавляет Smad 7, который является ингибитором TGF- $\beta$ /Smad-пути. Кроме того, миРНК-21 способствует развитию и прогрессированию фиброза при помощи других механизмов, таких как активация ERK/MAP-киназы [58].

Выявлена прямая корреляция между уровнем экспрессии миРНК-21 в моче и выраженностью суточной протеинурии – предиктора гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза, А.В. Смирнов и соавт. (2014) [56].

TGF- $\beta$ 1 является важным иммунорегуляторным цитокином, играющим двойственную роль в патогенезе СКВ и ее осложнений. По данным М. Jackson и соавт., у пациентов с СКВ отмечается снижение уровня TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови, что, в свою очередь, способствует усиленному образованию аутоантител и формированию тяжелого иммунокомплексного поражения почек [59].

В то же время, при СКВ нарушается ответ периферических Treg-клеток на воздействие данного цитокина. На фоне снижения общей продукции TGF- $\beta$ 1 формируется цитокиновый дисбаланс, который запускает усиленное образование TGF- $\beta$ 1 в периферических органах-мишенях (в том числе в почках), что, в свою очередь, способствует их повреждению за счет активации воспалительного процесса [36]. Генотип 915GG ассоциирован с более высокой продукцией TGF- $\beta$ 1, а значит с более выраженным воспалительным действием по отношению к органам-мишеням. Возможно поэтому у носителей данного генотипа, с одной стороны – была выявлена тенденция к снижению частоты встречаемости быстропрогрессирующего ВН (БПВН) с активным субэндотелиальным отложением иммунных комплексов в почечных клубочках, с другой стороны, более высокая частота встречаемости нефротического синдрома, характеризующегося активным воспалительным процессом в почечных тканях. Таким образом, можно предположить, что носительство G-аллели вносит вклад в развитие тяжелого течения СКВ за счет увеличения риска воспалительного поражения почек, в то время как носительство C-аллели способствует развитию иммунокомплексного поражения [60].

Е.С. Сиявской и соавт. исследованы гены иммунного и воспалительного ответа STAT4 – сигнальный трансдуктор, PD-1 и PD-L1 – компоненты (рецептор и лиганд) регуляции Т-клеточного сигналинга. Их общая характерная особенность состоит в том, что они кодируют белки, которые задействованы в важных молекулярных сигнальных путях, которые, в свою очередь, изменяют работу иммунной системы (включая образование аутоантигенов и активацию врожденной и приобретенной иммунных систем) [61].

Продукт экспрессии гена PD-1 (также PDCD1) является рецепторным белком, экспрессируется активированными Т-/В-лимфоцитами и миелоидными клетками. Относится к суперсемейству иммуноглобулинов, участвует в нисходящей регуляции иммунного ответа, передает подавляющий сигнал Т-лимфоцитам. PD-L1 (также CD274) кодирует трансмембранный белок, который экспрессируется различными клетками (кроветворными, а также лимфоцитами и опухолевыми клетками). В качестве лиганда связывается с рецептором (PDCD1) и модулирует активацию (порог активации) Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов. STAT4 – это ДНК-связывающий белок, сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. Яв-

ляется посредником в реакции лимфоцитов на интерлейкины и экспрессируется в активированных моноцитах, макрофагах и дендритных клетках при воспалении. Установлена ассоциация полиморфного варианта rs7574865 гена STAT4 с риском развития и течением люпус-нефрита [62]. Исследован полиморфный вариант этого гена rs3821236, для которого характерно наличие ассоциации с развитием аутоиммунных заболеваний [61]. Гены PD-1, PD-L1 задействованы в регуляции активности Т-лимфоцитов, их вклад в предрасположенность к СКВ представляется высоко-вероятным.

Исследовано влияние трех полиморфных локусов (rs11568821, rs2297136, rs3821236) генов иммунного и воспалительного ответа на риск развития системной красной волчанки (СКВ) [61]. Среди пациентов с СКВ с поражением почек чаще встречался люпус-нефрит IV класса. В общей группе детей с СКВ без поражения почек и с наличием почечной патологии частоты генотипов/аллелей по полиморфным локусам PDCD1 (rs11568821) и PD-L1 (rs2297136) статистически значимо не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе. При анализе распределения частот генотипов/аллелей для rs3821236 (STAT4) была выявлена статистически значимая ассоциация генотипа GA, а также суммы генотипов, имеющих в своем составе хотя бы один минорный аллель (GG vs. GA+AA), с риском развития СКВ [61].

И.А. Козыро и соавт. (2020 г.) изучен генетический полиморфизм STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 и PD-L1 у детей с синдромом Альпорта и IgA-нефропатией [63]. Распределение частот аллелей полиморфных локусов генов STAT4 rs7574865 и rs3821236, PTPN22 rs2476601, TGFB rs1800469, PDCD1 rs11568821, PD-L1 rs2297136 и VEGF rs699947 среди всей выборки подчинялось закону Харди-Вайнберга и соответствовало данным исследований условно здоровых детей в европейской популяции. Частота референсного и альтернативного аллелей изученных полиморфизмов соответствовала базе данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP. У пациентов с синдромом Альпорта выявлен гетерозиготный генотип AC полиморфного локуса rs699947 гена VEGF, который является протективным при данном заболевании. При анализе частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов STAT4 rs7574865 и rs3821236, PTPN22 rs2476601, TGFB rs1800469, PDCD1 rs11568821 и PD-L1 rs2297136 ассоциаций с первичными гломерулонефритами выявлено не было [63].

При анализе полиморфизма гена STAT4 rs7574865 G>T у пациентов с хроническими заболеваниями клубочкового аппарата почки (в том числе СКВ с люпус-нефритом, IgA-васкулитом с нефритом) обнаружено статистически значимое повышение частоты минорного аллеля T гена STAT4 (rs7574865) в группе пациентов с гломерулярной патологией по сравнению с контролем [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование генов иммунно-воспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей позволит выявить группы пациентов с высоким риском развития и прогрессирования патологического процесса в почках и обеспечить своевременные терапевтические и превентивные мероприятия. Однако ассоциация полиморфизма генов и особенностей течения заболевания, выраженности его осложнений и прогнозирования выживаемости изучены недостаточно, в связи с чем дальнейшие исследования клинического значения генов иммунно-воспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии представляются актуальными. Изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит дополнить представления о патогенезе заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, основанной на генетических особенностях пациента.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Щаднева СИ, Калягин АН. Поражения почек при ревматических заболеваниях. *Современные проблемы ревматологии* 2014;6(6):10–26  
Shchadneva SI, Kalyagin AN. Kidney damage in rheumatic diseases. *Modern problems of rheumatology* 2014; 6(6):10–26 (In Russ.)
2. Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом. *Нефрология* 2015;(3):64–71  
Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND et al. Polymorphism of genes associated with hereditary thrombophilia in patients with nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrology* 2015;(3):64–71 (In Russ.)
3. Соболева МК, Симантовская ТП, Соболев НМ. Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2012;91(6):22–28  
Soboleva MK, Simantovskaya TP, Sobol NM. Kidney damage in systemic lupus erythematosus in children and adolescents: course features and outcomes. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2012;91(6):22–28 (In Russ.)
4. Лопес-Новая Д, Родригес-Пена А, Ортис А и др. Этиопатология хронической тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты. *Нефрология* 2013;17(2):9–38. doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38  
Lopez-Novaya D, Rodriguez-Pena A, Ortiz A et al. Etiopathol-

ogy of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical aspects. *Nephrology* 2013; 17(2):9–38 (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38

5. Панков ЕА, Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2020;24(3): 90–94. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-90-94

Pankov EA, Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND. Distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic uremic syndrome. *Nephrology* 2020;24(3): 90–94. doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-3-90-94 (In Russ.)

6. Берман ЮО, Давыдкин ИЛ, Кривова СП. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2014; 16(5-4):1384–1388

Berman YuO, Davydkin IL, Krivova SP. Folic acid in the treatment of patients with hemorrhagic vasculitis with hereditary disorders of homocysteine metabolism. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2014;16(5-4):1384–1388 (In Russ.)

7. Чугунова ОЛ, Козловская НЛ, Шумихина АИ. Проблема наследственной тромбофилии в практике детского нефролога. *Педиатрия* 2012;91(6):34–40

Chugunova OL, Kozlovskaya NL, Shumikhina AI. The problem of hereditary thrombophilia in the practice of a pediatric nephrologist. *Pediatrics* 2012;91(6):34–40 (In Russ.)

8. Козыро ИА, Сукало АВ. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы (часть 1). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски* 2020;4(1):917–924. doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994

Kozyro IA, Sukalo AV. Modern possibilities of diagnosis and treatment of systemic vasculitis with kidney damage in children: a literature review (part 1). *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks* 2020;4(1):917–924 (In Russ.). doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994

9. Liu F, Huang R, Yao J et al. Homocysteine-induced enhanced expression of tissue factor in human vascular smooth muscle cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2008; 28(5):520–524. doi.org/10.1007/s11596-008-0507-9

10. Malinowska J, Tomczynska M, Olas B. Changes of blood platelet adhesion to collagen and fibrinogen induced by homocysteine and its thiolactone. *Clin Biochem* 2012;45(15):1225–1228. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.017

11. Gojo Tomic N, Marusic S, Bozиков V et al. The Relationship between Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy in Croatian Type 2 Diabetic Patients. *Coll Antropol* 2013;37(3):789–793

12. Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases. *Arch Med Sci* 2012;8(1):138–153. doi.org/10.5114/aoms.2012.27294

13. Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:82–88. doi.org/10.1007/s11239-011-0550-4

14. Lai S, Mariotti A, Coppola B, Lai C, Aceto P, Dimko M et al. Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease—preliminary data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(7):1010–1017. doi.org/10.3109/0886022x.2014.982489

15. Wu CC, Zheng CM, Lin YF, Lo L, Liao MT, Lu KC. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin Biochem* 2012;45(16-17):1286–1294. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.031

16. Кальметьева ЛР. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей. Цитокины и воспаление 2011;10(4):130–135

Kalmyteva LR. The role of molecular mediators in the pathogenesis of kidney disease in children. *Cytokines and Inflammation* 2011;10(4):130–135 (In Russ.)

17. Борисов ЕН, Иваницкий ЛВ, Самоходская ЛМ, Краснова ТН, Павликова ЕП, Камалов АА. Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. *Нефрология* 2019;23(2):77–81. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

Borisov EN, Ivanitsky LV, Samokhodskaya LM, Krasnova TN, Pavlikova EP, Kamalov AA. Interrelation of allelic variants of hemostasis system genes on the development and course of lupus nephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):77–81 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

18. Liu Y, Cheng J, Guo X et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and metaanalysis involving 149,908 subjects. *Gene* 2018;673:167–173. doi:10.1016/j.gene.2018.06.040

19. Liu Q, Imaizumi T, Kawaguchi S et al. Toll-like receptor 3 signaling contributes to regional neutrophil recruitment in cultured human glomerular endothelial cells. *Nephron* 2018;139:349–358. doi.org/10.1159/000489507

20. Чугунова ОЛ, Шумихина МВ, Козловская НЛ, Гуревич АИ. Функциональное состояние почек и почечной гемодинамики у детей с наследственной тромбофилией. *Нефрология и диализ* 2012; 14(4):224–235

Chugunova OL, Shumikhina MV, Kozlovskaya NL, Gurevich AI. Functional state of the kidneys and renal hemodynamics in children with hereditary thrombophilia. *Nephrology and Dialysis* 2012;14(4):224–235. (In Russ.)

21. Попа АВ, Эмирова ХМ, Козловская НЛ. Влияние генетической тромбофилии на тяжесть течения гемолитико-уремического синдрома у детей. *Клиническая нефрология* 2015;2–3: 33–40

Popa AV, Emirova HM, Kozlovskaya NL. The influence of genetic thrombophilia on the severity of the course of hemolytic uremic syndrome in children. *Clinical Nephrology* 2015;2–3: 33–40 (In Russ.)

22. Комарова ОВ, Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал* 2012;5:23–26

Komarova OV, Smirnov IE, Kucherenko AG. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Russian Pediatric Journal* 2012;5:23–26. (In Russ.)

23. Костюшина ИС, Комарова ОВ, Мазо АМ и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией. *Педиатрическая фармакология* 2013;10(3):32–37. doi.org/10.15690/pf.v10i3.695

Kostyushina IS, Komarova OV, Mazo AM et al. The role of indicators of central hemodynamics, thickness of the intima-media complex and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatric Pharmacology* 2013;10(3):32–37. (In Russ.) doi.org/10.15690/pf.v10i3.695

24. Чеснокова СА, Вялкова АА. Патогенетические маркеры хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(4):284. doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

Chesnokova SA, Vyalkova AA. Pathogenetic markers of chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(4): 284 (In Russ.) doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69

25. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015;96(4):659–665. doi.org/10.17750/kmj.2015.96.4.659

Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal* 2015;96(4):659–665. (In Russ.) doi.org/10.17750/kmj.2015.96.4.659

26. Сивцева ЕМ. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронических заболеваний почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2011;1:47–53  
Sivtseva EM. The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic kidney disease in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2011;1:47–53. (In Russ.)

27. Курапова МВ, Низямова АР. Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности. *Аспирантский вестник Поволжья* 2013;1-2: 55–56

Kurapova MV, Nizyomova AR. The current state of the problem of endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Postgraduate Bulletin of the Volga region* 2013; 1–2: 55–56 (In Russ.)

28. Вялкова АА, Зорин ИВ, Чеснокова СА, Плотнокова СВ. Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология* 2019;23(5):29–46. doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46

Vyalikova AA, Zorin IV, Chesnokova SA, Plotnikova SV. Chronic kidney disease in children. *Nephrology* 2019;23(5):29–46 (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46

29. Юрьева ЭА. Воздвиженская ЕС, Новикова НН и др. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;2:42–47. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47

Yurieva EA, Vozdvizhenskaya ES, Novikova NN et al. Renal and extrarenal risk factors for urolithiasis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2018;2:42–47 (In Russ.). doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47

30. Qu D, Liu J, Lau CW, Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol* 2014 Aug;171(15):3595–3603. doi: 10.1111/bph.12713.

31. Вялкова АА. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей: ранняя диагностика, механизмы формирования и закономерности прогрессирования – приоритетное направление научно-педагогической педиатрической школы Оренбургского государственного медицинского университета. Актовая речь, Оренбург, 2018:90

Vyalikova AA. Tubulo-interstitial kidney disease in children: early diagnosis, mechanisms of formation and patterns of progression – a priority direction of the pediatric scientific and pediatric school of Orenburg State Medical University. Assembly speech, Orenburg, 2018; 90 (In Russ.)

32. Вялкова АА, Чеснокова СА, Плотнокова СВ и др. Тубулоинтерстициальная болезнь и хроническая болезнь почек у детей в работе врача первичного звена здравоохранения. Оренбург. Изд-во ОГМУ, 2021:256

Vyalikova AA, Chesnokova SA, Plotnikova SV et al. Tubulointerstitial disease and chronic kidney disease in children in the work of a primary care physician. Orenburg. Publishing house of ORGMU, 2021: 256 (In Russ.)

33. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015;19(3):65–71

Zorin IV, Vyalikova AA. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(3):65–71 (In Russ.)

34. Зорин ИВ, Вялкова АА, Гунькова ЕВ. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Лечащий врач* 2019;9:6

Zorin IV, Vyalikova AA, Gun'kova EV. The role of cytokines and growth factors in the formation and progression of chronic kidney disease in children. *Attending physician* 2019; 9:6. (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-29-46

35. Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015;60(5):85–91

Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA. Diagnostic value of the concentration of the cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and the SAA amyloid precursor protein in the blood in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2015;60(5):85–91 (In Russ.)

36. El-Shereef RR. Serum and Urinary Interleukin-6 in Assessment of Renal Activity in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2016;9:29–36. doi.org/10.4137/cmamd.s32269

37. XuanY. Association Between 3 IL–10 Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease Risk: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:6. doi.org/10.1097/md.0000000000002846

38. Landolt-Marticorena C. A discrete cluster of urinary biomarkers discriminates between active systemic lupus erythematosus patients with and without glomerulonephritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):218. doi.org/10.1186/s13075-016-1120-0

39. Cui YX. Association of the interleukin-6 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus* 2015;24(12):1308–1317. doi.org/10.1177/0961203315588971

40. Katkam SK. Association of IL–6 –174 G>C polymorphism with the risk of SLE among south Indians: evidence from case-control study and meta-analysis. *Lupus* 2017;26(14): 1491–1501. doi.org/10.1177/0961203317711010

41. Talaat RM. Genetic polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25(3):255–264. doi.org/10.1177/0961203315615219

42. Schotte H. Association of extended interleukin-10 promoter haplotypes with disease susceptibility and manifestations in German patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23(4):378–385. doi.org/10.1177/0961203314522334

43. Santos MJ. Interleukin-6 promoter polymorphism –174 G/C is associated with nephritis in Portuguese Caucasian systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2011;30(3): 409–413. doi.org/10.1007/s10067-010-1640-y

44. Мингазова ЭМ. Связь полиморфизмов генов цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RN) и индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2a) с развитием осложнений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. *Практическая медицина* 2015;1(3):86–90

Mingazova EM Relationship between polymorphisms of cytokine genes (TNF $\alpha$ , IL – 1 $\beta$ , IL – 1RN) and inducible nitric oxide synthase (NOS2a) with the development of complications in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine* 2015;1(3):86–90 (In Russ.)

45. Lee YH. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(1):81–87. doi.org/10.1007/s11033-011-0712-7

46. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; 65(8):2154–2160. doi.org/10.1002/art.38006

47. Song GG. Associations between interleukin 1 polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2014;75(1):105–112. doi.org/10.1016/j.humimm.2013.09.002

48. Michaudel C. Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury. *Am J Clin Exp Immunol* 2016;5(1):33–40. doi.org/10.1016/j.humimm.2013.09.002

49. Umare V. Predisposition of IL–1 $\beta$  (–511 C/T) polymorphism to renal and hematologic disorders in Indian SLE patients. *Gene* 2018; 641:41–45. doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.039

50. Chen B. Correlation Between Interleukin-1 $\beta$ –511 C/T Polymorphism and Gastric Cancer in Chinese Populations: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2016;22:1742–1750. doi.org/10.12659/msm.895771

51. Xiao L. Association of polymorphism within the interleukin-28 receptor alpha gene, but not in interleukin-28B, with lower urinary tract symptoms (LUTS) in Chinese. *Genet Mol Res* 2015;14(3):10682–10691

52. Egli A. Immunomodulatory Function of Interleukin 28B during primary infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 2014; 210(5):717–727. doi.org/10.1093/infdis/jiu144

53. Lalle E. IFN-Alpha receptor-1 upregulation in PBMC from HCV naive patients carrying cc genotype. possible role of IFN-lambda. *PLoS One* 2014;9(4): e93434. doi.org/10.1371/journal.pone.0093434

54. Zanon I. Interferon (IFN)- $\lambda$  Takes the Helm: Immunomodulatory Roles of Type III IFNs. *Front Immunol* 2017;8:1661. doi.org/10.3389/fimmu.2017.01661

55. Zickert A. Interferon (IFN)- $\lambda$  is a potential mediator in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2016;3(1): e000170. doi.org/10.1136/lupus-2016-000170

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

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

57. Patel V, Noureddine L. MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* Jul 2012; 21(4):410–416. doi.org/10.1097/mnh.0b013e328354e559

58. Godwin JG, Ge X, Stephan K et al. Identification of a microRNA signature of renal ischemia–reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14339–14344. doi.org/10.1073/pnas.0912701107

59. Jackson M. Activation of transforming growth factor- $\beta$ 1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):81

60. El-Shereef RR. Serum and Urinary Interleukin-6 in Assessment of Renal Activity in Egyptian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2016;9:29–36. doi.org/10.4137/cmamd.s32269

61. Синявская ЕС, Козыро ИА, Сукало АВ, Гончарова РИ. Полиморфизм генов STAT4, Pd-1, Pd-L1 у детей, страдающих системной красной волчанкой и люпус нефритом. *Молекулярная и прикладная генетика* 2019;27:25–32

Sinyavskaya ES, Kozyro IA, Sukalo AV, Goncharova RI. Polymorphism of STAT4, Pd-1, Pd-L1 genes in children with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Molecular and Applied Genetics* 2019;27:25–32 (In Russ.)

62. Mohan C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(6):329–341. doi.org/10.1038/nrneph.2015.33

63. Козыро ИА, Белькевич АГ, Сукало АВ. Генетический полиморфизм STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 и Pd-L1 у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(4):275. doi.org/10.51922/1818-426x.2021.2.49

Kozyro IA, Belkevich AG, Sukalo AV. Genetic polymorphisms STAT4, PTPN22, VEGF, TGFB, PDCD1 and Pd-L1 in patients with primary glomerulopathies. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(4):275 (In Russ.). doi.org/10.51922/1818-426x.2021.2.49

64. Козыро ИА, Белькевич АГ, Сукало АВ. Полиморфизм гена STAT4 RS 7574865 у детей с хроническими гломерулопатиями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019;64(4):239–240

Kozyro IA, Belkevich AG, Sukalo AV. Polymorphism of the STAT4 RS 7574865 gene in children with chronic glomerulopathies. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019;64(4):239–240 (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

Проф. Вялкova Альбина Александровна, д-р мед. наук  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: 8(922)6258875; E-mail: k\_pediatriy@orgma.ru, ORCID: 0000-0002-6608-7888

Проф. Зорин Игорь Владимирович, д-р мед. наук  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, профессор

кафедры поликлинической педиатрии. Тел./факс: +7 (912) 8418344; E-mail: zorin2000@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7948-6661

Аспирант Карымова Гузель Корганбековна  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, ассистент кафедры поликлинической педиатрии. Тел.: 8(922)827-82-09; e-mail: wadim2@mail.ru ORCID: 0000-0001-5073-7519

Чеснокова Светлана Александровна, канд. мед. наук  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, старший преподаватель кафедры факультетской педиатрии. Тел.: 8(922) 885-84-87; e-mail: d.s.a.dk@mail.ru ORCID: 0000-0003-0807-6133

#### About the authors:

Prof. Vyalkova Albina Alexandrovna, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, ul. Sovetskaya 6. Orenburg State Medical University, Head of Department of faculty Pediatrics. Phone: 8(922)6258875; E-mail: k\_pediatriy@orgma.ru, ORCID: 0000-0002-6608-7888

Prof. Zorin Igor Vladimirovich MD, PhD, DMedSci  
460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6, Orenburg State Medical University, Department of Polyclinic Paediatrics. Phone +7 (912) 8418344; E-mail: zorin2000@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7948-6661

Graduate student Karymova Guzel Korganbekovna  
460000, Russia, Orenburg, ul.Sovetskaya, 6.Orenburg State Medical University, assistant of the department of Polyclinic pediatrics. Tel. 8 (922) 827-82-09; E-mail: wadim2@mail.ru ORCID: 0000-0001-5073-7519

Associate Prof. Chesnokova Svetlana Aleksandrovna, Ph.D.  
460000, Russia, Orenburg, ul. Sovetskaya, 6. Orenburg State Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel: 8 (922) 885-84-87; E-mail: d.s.a.dk@mail.ru ORCID: 0000-0003-0807-6133

**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 interest.**

Статья поступила в редакцию 15.12.2021;  
одобрена после рецензирования 13.03.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 15.12.2021;  
approved after reviewing 13.03.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

© Н.Б. Куприенко, Н.Н. Смирнова, 2022  
УДК 616-003.261 : [579.8+ 578.8]

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-52-58

## БАКТЕРИИ И ВИРУСЫ В МОЧЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (УРОБИОМ И УРОВИРОМ)

Наталья Борисовна Куприенко<sup>1</sup>, Наталья Николаевна Смирнова<sup>2</sup>✉

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

<sup>1</sup> n-b-k@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2054-3419>

<sup>2</sup> nephro-uro-kids@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0581-7285>

### РЕФЕРАТ

Термин «микробиота» относится к группе бактерий, а также вирусов, простейших, грибов и архей, связанных со специфической нишей макроорганизма. В последние годы усилился интерес к вирусному компоненту микробиоты – вироми. Лучше всего изучен микробиом кишечника. Изучение микробиома и виroma мочи и органов мочевой системы только началось. В обзоре представлены данные об эукариотических вирусах и бактериофагах в органах мочевой системы в физиологических и патологических условиях. В перспективе исследование уробиома и уровиroma позволит рассмотреть подходы к терапии нефроурологической патологии.

**Ключевые слова:** уробиом, уровиром, биофаги, микробиом мочевой системы, микробиота

**Для цитирования:** Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Бактерии и вирусы в моче в норме и при патологии (уробиом и уровиром). *Нефрология* 2022;26(3):52-58. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-52-58

## BACTERIA AND VIRUSES IN URINE IN NORMAL AND PATHOLOGY (UROBIOME AND UROVIROME)

Natalya B. Kuprienko<sup>1</sup>, Natalia N. Smirnova<sup>2</sup>✉

Department of pediatrics Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup> n-b-k@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2054-3419>

<sup>2</sup> nephro-uro-kids@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0581-7285>

### ABSTRACT

The term "microbiota" refers to a group of bacteria, as well as viruses, protozoa, fungi, and archaea associated with a specific niche of macroorganism. In recent years, interest in the viral component of the microbiota, virome, has increased. The gut microbiome is best studied. The study of the microbiome and urine virome and urinary organs has just begun. The review presents data on eukaryotic viruses and bacteriophages in the urinary system organs under physiological and pathological conditions. In the future, the study of urobiome and urovirome will allow revising approaches to therapy of nephro-urological pathology.

**Keywords:** urobiome, urovirome, biofages, urinary tract microbiome, microbiota

**For citation:** Kuprienko N.B., Smirnova N.N. Bacteria and viruses in urine in normal and pathology (urobiome and urovirome). *Nephrology* 2022;26(3): 52-58. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-52-58

### ВВЕДЕНИЕ

Термин «микробиота» относится к группе микроорганизмов, связанных со специфической биологической нишей, в основном бактерий, но также простейших, вирусов, грибов и архей. Соответственно термин «микробиом» относится к группе микробных геномов в конкретной окружающей среде [1]. Микробиом – более широкое понятие и включает в себя не только бактерии, грибы, ма-

ленькие протисты, археи, алгеи, вирусы, фаги, плазмиды, но и мобильные генетические элементы, синтезируемые микроорганизмами молекулы, в том числе их структурные элементы (белки, нуклеиновые кислоты, липиды, полисахариды), метаболиты (органические и неорганические молекулы, токсины, сигнальные молекулы), а также молекулы, синтезируемые организмом хозяина [2, 3]. Существует представление о связи микробио-

ты человека с микробиотой животных и растений. Микроорганизмы, связанные с макроорганизмом, оказывают сильное и разнообразное влияние на биологию хозяина. В частности, микробиом может модулировать реакцию организма-хозяина на патогены. Эволюция метагеномики, как удобного и надежного инструмента, коренным образом изменила наши возможности изучения таксономической и геномной экологии микробных экосистем [4]. За последние десятилетия изучены особенности микробиоты отдельных систем человека. Наиболее подробно описана микробиота пищеварительного тракта.

До недавнего времени полагали, что моча здорового человека стерильна. Присутствие микробов, населяющих мочевыводящие пути, обычно связывалось с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП), но недавние исследования показали, что моча имеет собственную уникальную микробиоту даже в отсутствие ИМП. Микробиота мочи здоровой женщины отличается от микробиоты мужчины. Доказана зависимость микробиоты от возраста и гормонального статуса человека. Уробиота поддерживает целостность эпителия мочевыводящих путей, защищает от патогенов, регулирует нейротрансмиссию [5].

Виром – часть микробиома – термин, используемый для описания всех вирусов, обнаруженных в конкретном организме или системе. Считается, что вирусы являются самыми распространенными и разнообразными биологическими объектами на нашей планете. Природа и важность целых вирусных популяций не оценивались до тех пор, пока не были разработаны передовые методы секвенирования ДНК. Нецелевое секвенирование очищенных вирусных образцов было впервые применено к популяциям вирусов в окружающей среде в 2002 году [6]. Тогда группой исследователей были выявлены сначала в образцах морской воды, а затем в кале весьма многочисленные и разнообразные фаговые геномы, а также в преобладающей части вирусная «темная материя» (т. е. последовательности, которые не идентифицировались в доступных базах данных). Некоторые из них выглядели как вирусные частицы, но были не способны к репликации; таким образом, к ним был применен термин «вирусоподобные частицы», который используется, чтобы отразить тот факт, что мы не уверены, что эти частицы являются способными к репликации вирусами, хотя для многих из них это представляется вероятным. Эти обширные популяции, которые, как предположили авторы, представляют собой в основном

неизученные фаги, чрезвычайно разнообразные по количеству типов, а также по общему количеству частиц. Виром человека включает набор всех вирусов в организме, включая бактериофаги (прокариоты), эукариотические вирусы и эндогенные ретровирусы [7, 8]. Вирусы присутствуют во всем организме человека, в кишечнике, коже, полости рта и могут быть обнаружены в различных биологических образцах, включая кровь, кал и спинномозговую жидкость. Определенные вирусы могут быть приобретены при рождении и продолжают высеваться из материнского микробиома через грудное молоко и формироваться диетическими привычками, а также интимным контактом. Некоторые вирусы выживают как интегрированная часть генома человека и известны как эндогенные ретровирусы человека (HERV) [9].

Эукариотические вирусы, которые заражают эукариотические клетки, включают как ДНК-, так и РНК-вирусы. Эукариотические ДНК-вирусы в кишечнике человека обладают одно- и двухцепочечной ДНК. Члены Anelloviridae и Circoviridae являются одноцепочечными ДНК-вирусами. Двойные ДНК-вирусы, такие как у Adenoviridae, Herpesviridae, Papillomaviridae и Polyomaviridae, обычно ассоциируются с инфекционным заболеваниями. Анелловirus являются наиболее распространенными эукариотическими ДНК-вирусами в полости рта и дыхательных путях человека; далее следуют члены Redondoviridae. Эукариотические РНК-вирусы чаще выявляются в кишечном вироме человека и делятся на патогенные и непатогенные вирусы. Непатогенные РНК-вирусы включают вирусы Picobirnaviridae и Virgaviridae, вирусы, которые, по-видимому, происходят из растительной пищи. Reoviridae (такие как ротавирусы), Caliciviridae (такие как норовирусы) и Picornaviridae (такие как энтеровирусы) относят к патогенным РНК-вирусам, которые обычно ассоциированы с гастроэнтеритом [10].

Вирусы могут обладать как патогенными, так и защитными свойствами, поскольку несут не только важные факторы вирулентности, но, в то же время, обладают противовоспалительными функциями [11].

#### ***Эукариотический виром мочевой системы у здорового человека***

Виром человека состоит из вирусов, колонизирующих организм человека путем репликации в клетках прокариотического и эукариотического компонентов микробиома человека [12]. В последнее время, когда появились новые технологии, было подтверждено, что почки и нижние

мочевыводящие пути колонизированы не только ранее описанными вирусами, но и совершенно новыми видами. При сравнении концентрации бактериальных и вирусных компонентов уробиома с микробиомами в других нишах организма установлена более низкая численность микробиоты в мочевых путях человека по сравнению с полостью рта и кишечником. Использование эпифлюоресцентной микроскопии выявило значительно меньшее число вирусоподобных частиц в 1 мл мочи, чем в других биологических жидкостях [13].

Основными эукариотическими вирусами, создающими то, что известно как мочевой виром, являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), ВК полиомавирус (назван по инициалам первого больного, от которого вирус был выделен в 1971 году; ВКV), полиомавирус человека 2 (JC вирус; JCV) и torque teno virus (от латинского torque – «ожерелье», teno – «тонкий»; TTV). Существует мнение, что идеально адаптированные вирусы никак не должны влиять на организм хозяина и клинически никак себя не проявляют, «молчат». Недавно идентифицированные вирусы, которые можно обнаружить в моче здоровых людей, указывают на то, что «молчание» позволяет им создать идеальное равновесие с хозяином и даже в некоторых случаях дает определенные преимущества инфицированным клеткам. Вирусы, составляющие виром, участвуют в формировании иммунной системы. Наиболее известные среди вирусов-резидентов анелловиролы (Anelloviruses), присутствуют у большинства людей постоянно, не вызывая явных заболеваний. В зависимости от их взаимодействия с вирусами воспаления они модулируют реакцию хозяина на конкретный микроорганизм [14].

JC является примером распространенного вируса с уникальными свойствами, который был обнаружен у здоровых людей. По некоторым данным примерно 30% людей демонстрируют признаки активной репликации этого вируса в моче. Предполагается, что этот вирус представляет защитный потенциал при хронической болезни почек [15].

#### **Бактериофаги в здоровом уробиоме.**

Бактериофаги – это вирусы, которые заражают бактерии и состоят из инфекционных частиц, включают по меньшей мере два компонента, т.е. нуклеиновую кислоту и белок [7]. Поскольку фаги являются самой многочисленной группой вирома человека, можно предположить, что их наличие важно для сохранения гомеостаза большинства

систем [16]. Мочевой виром в основном образуется бактериофагами, которые заражают мочевые бактерии, такие как *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* или *Enterococcus* [17]. Бактериофаги считаются группой вирусов, которые отвечают за то, чтобы контролировать количество бактерий посредством лизиса. Фаги, выделенные из мочеполовых путей, обладали высокой распространенностью генов интегразы, что подтверждает их способность к лизису [18]. Фаги обладают определенными противовоспалительными свойствами и рассматриваются как возможная альтернатива антибиотикам. [19]. Однако, в то же время, известно, что они передают ключевые факторы вирулентности, такие как выработка экзотоксина, адгезия, инвазия и уклонение от иммунитета [20]. Многие лизогенные бактериофаги были идентифицированы в мочевых путях, как, например, фаги против *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из конкрементов в почках, или фаги, заражающие *Escherichia coli*, выделенные из мочевого пузыря женщин, страдающих ИМП. Однако лизогенные фаги были обнаружены в мочевом пузыре и у здоровых людей. Недавно опубликован обстоятельный обзор о бактериофагах в мочевыводящих путях [21], хотя по большей части роль бактериофагов в микробиоте мочи остается неизвестной.

Большинство исследований уробиома сосредоточены на взрослом населении, и изменения структуры микробного сообщества связываются с несколькими урологическими заболеваниями, такими как ИМП, недержание мочи, гиперактивность мочевого пузыря, рак мочевого пузыря и предстательной железы, мочекаменная болезнь [22–24]. Количество исследований в педиатрической популяции довольно ограничено и включает меньшее число обследованных, таким образом, характеристику уробиома детей, его роль в физиологии ребенка и детской урологической патологии еще предстоит изучить [25].

#### **Методы определения уробиома и вирома.**

Исследователи уробиома, включая виром в детском организме, сталкиваются с рядом проблем, влияющих на результаты. Большое значение придается способу получения образца мочи. Он, прежде всего, сказывается на определении различий между флорой мочевого пузыря, вульвовагинальной и перианальной флорой [26]. Кроме того, микробиомы мочеиспускательного канала и мочевого пузыря различны. В образцах уретры наиболее обильно представлены роды *Veillonella*, *Staphylococcus* и *Neisseria*, в то время как в образ-

цах мочевого пузыря – *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Gardnerella*. [27]. Применяются метод сбора мочи из средней порции при свободном вытекании, катетеризация мочевого пузыря и аспирация через прокол брюшной стенки над лоном. По специальным показаниям для исследования уробиома могут быть получены образцы тканей путем мазков, соскабливания уретры или биопсии мочевого пузыря [28]. Использование инвазивных методов сбора мочи для исследования уробиома у бессимптомных субъектов и особенно в педиатрической популяции мало приемлемо и вызывает этическую озабоченность. В последних работах доказано, что степень чистоты образца мочи, полученного катетеризацией, несколько выше, чем при свободной микции, однако, это различие невелико [29].

Стандартные методики обнаруживают аэробные и быстрорастущие бактерии, в то время как медленно растущие анаэробные микроорганизмы или бактерии, требующие особых условий роста, остаются необнаруженными [26]. Новые методы диагностики, такие как ПЦР, расширенная количественная культура мочи (EQUC), секвенирование всего генома (WGS) и секвенирование следующего поколения (NGS), включая секвенирование гена 16S рибосомной РНК, позволили обнаружить скрытые микроорганизмы и подтвердить существование микробиома мочи [30]. В 2020 г. представлен VIBRANT, первый метод использования гибридного подхода машинного обучения и сходства белков, который не зависит от особенностей последовательности для автоматического восстановления и аннотации вирусов, определения качества и полноты генома, а также характеристики функции вирусного сообщества из метагеномных сборок [31].

#### ***Виром мочи в норме и при патологии.***

Человеческий уробиом состоит из бактерий и эукариотических вирусов, а также бактериофагов, которые потенциально представляют собой ключевой фактор. Современные методы диагностики позволяют верифицировать вирусный компонент микробиоты; предпринимаются попытки оценить роль отдельных вирусов и бактериофагов с точки зрения защитной или патогенной функции. Однако небольшое число обследованных не позволяет делать категоричные выводы о «нормальном» составе виробиома. Так, при обследовании 20 взрослых индивидуумов (10 здоровых и 10 пациентов с ИМП) вирусные сообщества обнаружены в моче каждой группы, по  $10^7$  вирусоподобных частиц в 1 мл мочи. Большинство идентифицируемых вирусов (99%) были прокариотами (бактериофага-

ми), но эукариотические вирусы (1%) также были идентифицированы у всех субъектов. В 95% образцов обнаружены вирусы папилломы человека, но ни в одном случае не было обнаружено генотипов высокого риска, которые связаны с раком шейки матки и прямой кишки. Не найдено никакой связи между концентрацией или разнообразием вирусных сообществ между субъектами с ИМП или без ИМП, в то время как моча от здоровых субъектов демонстрировала более высокое бактериальное разнообразие по сравнению с образцами с ИМП [32].

Виром человека связан со многими различными заболеваниями, такими как заболевания пародонта, ВИЧ-инфекция, муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника и инфекции мочевыводящих путей. Существуют вирусы, участвующие в канцерогенезе, как в качестве временных, так и постоянных элементов вирома человека. Связь между канцерогенезом и мочевым виромом еще не до конца понятна. Исследования на кишечном виrome показывают, что виром влияет на развитие рака [33]. Большинство признанных вирусов остаются в скрытом – «молчащем» состоянии и реактивируются при иммуносупрессии, которая является результатом либо ВИЧ-инфекции, либо трансплантации органов. Поэтому вирусы постоянно привлекают интерес трансплантологов.

Хорошо известно, что вирусные инфекции ответственны за 12–15% случаев рака человека. Среди онкогенных вирусов присутствует вирус Эпштейна–Барра (EBV), человеческий Т-лимфотропный вирус типа 1 (HTLV-1), вирус гепатита В (HBV), вирус папилломы человека (HPV), вирус гепатита С (HCV), герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Kaposi). Кроме того, было признано, что эндогенные вирусы, возможно, ответственны за канцерогенез, такой как эндогенные ретровирусы (ERV) генома человека, которые в некоторых случаях, как сообщалось, способствуют онкогенезу [34]. Значительное изменение вирома мочи доказано при иммунодефиците, в частности, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки органов. Наиболее важными вирусами, ответственными за вирусную нефропатию после иммуносупрессивного лечения, являются цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна–Барра, вирус человеческого герпеса 7 и 8 и полиомавирусы BK/JC [35].

T.M. Santiago-Rodriguez et al. не установили существенной разницы между виромом от паци-

ентов с ИМП и без ИМП. В обеих группах в изоляции присутствовали полиомавирусы и вирусы папилломы человека. Не было гендерных различий в вирусном сообществе между исследованными лицами [32].

### **Уробиом и виром у детей.**

Микробиом мочи был обнаружен даже у новорожденных [36]. Состав и функция ранней детской микробиоты определяются рождением, режимом, материнской микробиотой, воздействием антибиотиков и характером питания в раннем возрасте. Признано, что основными источниками микробиоты мочи являются микробные сообщества желудочно-кишечного тракта и влагалища матери, главным образом из-за анатомической близости. Предполагается, что микробиота ребенка стабилизируется через 2–3 года после рождения [37]. Нет единого мнения относительно таксономии здоровой уробиоты. Кроме того, доля видов, образующих уробиом, является динамической. Состав микробиоты мочевой системы у здоровых детей, очевидно, зависит от когорты обследованных, возраста и пола. При заборе мочи катетером у детей в возрасте 4 года обнаружен разнообразный состав бактериальной флоры, включавший семейства *Tissierellaceae*, *Prevotellaceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacteriaceae* и *Comamonadaceae*; 5 родов бактерий были представлены *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *эшерихия*, *Veillonella* и *Finnegoldia*. Половых различий в этой возрастной группе не было. У детей от 6 до 9 лет половые различия выявлялись. В моче девочек преобладала *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Ezakiella*, *Prevotella* и *Dialister*. У мальчиков наиболее распространенный род был *Porphyromonas*, за ним следовали *Ezakiella*, *Campylobacter*, *Prevotella* и *Dialister*. Авторы предполагают, что несоответствие в составе уробиома между девочками и мальчиками может быть связано с гендерной спецификой анатомии и различия в уровнях половых гормонов в препубертатном периоде [38]. В другом исследовании детей от 3 мес до 8 лет большинство образцов мочи показали наличие видов *Staphylococcus* и *Varibaculum* и в меньшей степени *Peptoniphilus* и *Actinobaculum*. Однако обследованная группа состояла из пациентов, нуждавшихся в урологических процедурах, поэтому состав уробиома в данном исследовании не может считаться физиологическим [39]. У подростков значительно влияют на созревание микробиома мочевыводящих путей могут пубертатные гормональные изменения [40]. Основные компоненты физиологической микробиоты мочи у детей и подростков нуждаются в уточнении, од-

нако, доказано, что дисбаланс в микробиоте мочи может вызвать чрезмерный рост патогенных бактерий. Дисбиоз уробиома связан с повышенным риском развития инфекции мочевыводящих путей, нефролитиазом и дисфункцией нижних мочевыводящих путей [41].

Исследования вирома детского организма только начинаются. Эукариотические вирусы обнаружены уже через две недели после рождения. Богатство и разнообразие вирома увеличивается с возрастом, очевидно, благодаря расширяющимся контактам ребенка с внешним миром. Колонизация кишечника ребенка является ступенчатой, сначала главным образом умеренными бактериофагами, индуцированными бактериями, а позже вирусами, которые реплицируются в клетках человека; эта вторая фаза модулируется грудным вскармливанием [42].

В кишечнике грудных детей 98% всех эукариотических вирусов составили: *Anelloviridae*, *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Genomoviridae*, *Parvoviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae* и заражающие растения вирусы *Virgaviridae*. Бактериофаги и эукариотические вирусы, найденные у этих детей, предположительно представляют метастабильный *virome*, потенциальное влияние которого на развитие иммунной системы младенца или здоровье человека в последующие годы еще предстоит исследовать [43].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Вирусы играют важную роль в гомеостазе мочеполовой системы. Моча сама по себе является сложной средой для изучения вирома, так как концентрации вирусных частиц в ней намного меньше. Это делает исследование особенно трудным и, вероятно, является причиной того, что микробиом мочи оставался неизвестным дольше, чем другие биомы. Требуется дополнительные исследования, касающиеся взаимосвязи кишечной микробиоты и уробиома, включая его влияние на развитие мочевых инфекций. Эти типы исследований могут пролить свет на стратегии профилактики и лечения ИМП, особенно тех, которые нацелены на кишечное микробное сообщество, которое, как известно, является резервуаром для уропатогенов. Более детальное изучение вирома мочеполовой системы послужит основанием для широкого использования бактериофагов, что весьма актуально уже сегодня ввиду нарастающей антибиотикорезистентности.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES**

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012;13:260–270.

doi: 10.1038/nrg3182

2. Berg G, Rybakova D, Fischer D et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020 Jun 30;8(1):103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0

3. Малаева ЕГ. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии* 2021;18(3):5–14. doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

Malaeva EG. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues* 2021;18(3):5–14. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

4. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 2018 Apr 10;24(4):392–400. doi: 10.1038/nm.4517

5. Ackerman AL, Chai TC. The Bladder is Not Sterile: An Update on the Urinary Microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2019; 14: 331–341. doi: 10.1007/s11884-019-00543-6

6. Breitbart M, Salamon P, Andresen B et al. Genomic analysis of uncultured marine viral communities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 Oct 29;99(22):14250–14255. doi:10.1073/pnas.202488399

7. Santiago-Rodriguez TM, Hollister EB. Human Virome and Disease: High-Throughput Sequencing for Virus Discovery, Identification of Phage-Bacteria Dysbiosis and Development of Therapeutic Approaches with Emphasis on the Human Gut. *Viruses* 2019;11:656. doi: 10.3390/v11070656

8. Zárate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human virome. *Arch Med Res* 2017;48:701–716. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.01.005

9. Santiago-Rodriguez TM, Hollister EB. Potential Applications of Human Viral Metagenomics and Reference Materials: Considerations for Current and Future Viruses. *Appl Environ Microbiol* 2020; 86: e01794-20. doi: 10.1128/AEM.01794-20

10. Liang G, Bushman FD. The human virome: Assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol* 2021;19: 514–527. doi: 10.1038/s41579-021-00536-5

11. Fulci V, Stronati L, Cucchiara S, Laudadio I, Carissimi C. Emerging Roles of Gut Virome in Pediatric Diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 4127. doi: 10.3390/ijms22084127

12. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. The healthy human virome: From virus–host symbiosis to disease. *Curr Opin Virol* 2021; 47:86–94. doi: 10.1016/j.coviro.2021.02.002

13. Zaczek M, Weber-Dabrowska B, Miedzybrodzki R, Górski A. Phage Prevalence in the Human Urinary Tract-Current Knowledge and Therapeutic Implications. *Microorganisms* 2020; 8:1802. doi: 10.3390/microorganisms8111802

14. Giulia Freer, Fabrizio Maggi, Mauro Pistello Virome and Inflammasomes, a Finely Tuned Balance with Important Consequences for the Host Health. *Curr Med Chem* 2019;26(6):1027–1044. doi: 10.2174/0929867324666171005112921

15. Divers J, Langefeld CD, Lyles DS, Ma L, Freedman BI. Protective association between JC polyoma viruria and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28:65–69. doi: 10.1097/MNH.0000000000000464

16. Navarro F, Muniesa M. Phages in the Human Body. *Front Microbiol* 2017;8:566. doi: 10.3389/fmicb.2017.00566

17. Garretto A, Thomas-White K, Wolfe AJ, Putonti C. Detecting viral genomes in the female urinary microbiome. *J Gen Virol* 2018;99:1141–1146. doi: 10.1099/jgv.0.001097

18. Zaczek M, Weber-Dabrowska B, Miedzybrodzki R, Gorski A. Phage Prevalence in the Human Urinary Tract-Current Knowledge and Therapeutic Implications. *Microorganisms* 2020;8: 1802. doi: 10.3390/microorganisms8111802

19. Van Belleghem JD, Dabrowska K, Vaneechoutte M, Barr JJ, Bollyky PL. Interactions between Bacteriophage, Bacteria, and the Mammalian Immune System. *Viruses* 2018;11:10. doi: 10.3390/v11010010

20. Salabura A, Luniewski A, Kucharska M et al. Urinary Tract Virome as an Urgent Target for Metagenomics. *Life* 2021;11: 1264. <https://doi.org/10.3390/life11111264>

21. Garretto A, Hatzopoulos T, Putonti C. virMine: Automated detection of viral sequences from complex metagenomic samples. *PeerJ* 2019;7:e6695. doi: 10.7717/peerj.6695

22. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI et al.

The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus* 2018; 4:128–138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001

23. Magistro G, Stief CG. The Urinary Tract Microbiome: The Answer to All Our Open Questions? *Eur Urol Focus* 2019;5: 36–38

24. Четвериков АВ, Голощчапов ЕТ, Белозеров ЕС. Микробиом мочи и его влияние на стабильность коллоидных свойств у больных уролитиазом. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019;4:12–23

Chetverikov AV, Goloshchapov ET, Belozеров ES. Urine microbiome and its effect on the stability of colloidal properties in patients with urolithiasis. *Uljanov medico-biological J* 2019; 4:12–23 (In Russ.)

25. Gerber D, Forster CS, Hsieh M. The Role of the Genitourinary Microbiome in Pediatric Urology: A Review. *Curr Urol Rep* 2018;19:13. doi: 10.1007/s11934-018-0763-6

26. Xu R, Deebel N, Casals R, Dutta R, Mirzazadeh M. A new gold rush: A review of current and developing diagnostic tools for urinary tract infections. *Diagnostics* 2021;11:479. doi: 10.3390/diagnostics11030479

27. Pohl HG, Groah SL, Pérez-Losada M. The urine microbiome of healthy men and women differs by urine collection method. *Int Neurourol J* 2020; 24:41–51. doi: 10.5213/inj.1938244.122

28. Brubaker L, Gourdine J-PF, Siddiqui NY et al. Forming consensus to advance urobiome research. *Msystems* 2021;6: e01371-20. doi: 10.1128/mSystems.01371-20

29. Herreros ML, Gili P, del Valle R, Barrios A, Pacheco M, Sánchez A. Urine collection methods for infants under 3 months of age in clinical practice. *Pediatr Nephrol* 2020;36:3899–3904. doi: 10.1007/s00467-021-05142-4

30. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, García-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11: 421. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002

31. Kieft K, Zhou Z, Anantharaman K. VIBRANT: automated recovery, annotation and curation of microbial viruses, and evaluation of viral community function from genomic sequences. *Microbiome* 2020 Jun 10;8(1):90. doi: 10.1186/s40168-020-00867-0

32. Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol* 2015 Jan 23; 6:14. doi: 10.3389/fmicb.2015.00014

33. Stern J, Miller G, Li X, Saxena D. Virome and bacteriome: Two sides of the same coin. *Curr Opin Virol* 2019;37:37–43. doi: 10.1016/j.coviro.2019.05.007

34. Neil JA, Cadwell K. The Intestinal Virome and Immunity. *J Immunol* 2018; 201:1615–1624. doi: 10.4049/jimmunol.1800631

35. Sigdel TK, Mercer N, Nandoe S, Nicora CD, Burnum-Johnson K, Qian WJ, Sarwal MM. Urinary Virome Perturbations in Kidney Transplantation. *Front Med* 2019; 5: 72. doi: 10.3389/fmed.2018.00072

36. Kinneman L, Zhu W, Wong WSW et al. Assessment of the urinary microbiome in children younger than 48 months. *Pediatr. Infect Dis J* 2020; 39:565–570. doi: 10.1097/INF.0000000000002622

37. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth—First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol* 2019;27:131–147. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.008

38. Fredsgaard L, Thorsteinsson K, Bundgaard-Nielsen C, Ammitzbøll N, Leutscher P, Chai Q, Jensen AM, Sørensen S, Pedersen LM, Hagstrøm S et al. Description of the voided urinary microbiota in asymptomatic prepubertal children—A pilot study. *J Pediatr Urol* 2021; 17: 545.e1–545.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.03.019

39. Kassiri B, Shrestha E, Kasprinski M, Antonescu C, Florea LD, Sfanos KS, Wang MH. A Prospective Study of the Urinary and Gastrointestinal Microbiome in Prepubertal Males. *Urology* 2019;131: 204–210. doi: 10.1016/j.urol.2019.05.031

40. Gerber D, Forster CS, Hsieh M. The Role of the Genitourinary Microbiome in Pediatric Urology: A Review. *Curr Urol Rep* 2018;19:13. doi: 10.1007/s11934-018-0763-6

41. Lee KW, Song HY, Kim YH. The microbiome in urological diseases. *Investig Clin Urol* 2020;61:338–348. doi: 10.4111/icu.2020.61.4.338

42. Guanxiang Liang, Chunyu Zhao, Huanjia Zhang Lisa Mat-

tei et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding *Nature* 2020 May;581(7809):470–474. doi: 10.1038/s41586-020-2192-1

43. Blanca Taboada, Patricia Morán, Angélica Serrano-Vázquez, Pavel Iša, Liliana Rojas-Velázquez, Horacio Pérez-Juárez, Susana López, Javier Torres, Cecilia Ximenez, Carlos F Arias The gut virome of healthy children during the first year of life is diverse and dynamic. *PLoS One* 2021 Apr 14;16(4):e0240958. doi: 10.1371/journal

#### Сведения об авторах:

Доц. Куприенко Наталья Борисовна, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии  
Тел.: (812) 338-7166, E-mail: n-b-k@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2054-3419>

Проф. Смирнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии заведующая кафедрой педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заведующая кафедрой.  
Тел.: (812) 338-7166, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID: 0000-0002-0581-7285

#### About the authors:

Associate professor Natalya B. Kuprienko, MD, PhD  
197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of paediatrics. Phone: 8(812) 338-7166. E-mail: n-b-k@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2054-3419

Professor Natalia N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci  
197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of paediatrics, head of the department. Phone: 8(812) 338-7166. E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru ORCID: 0000-0002-0581-7285 (pone.0240958)

**Вклад авторов:** Куприенко Н.Б. – подбор литературных источников, Смирнова Н.Н. – написание текста.

**Contribution of the authors:** Natalya B. Kuprienko – selection of references, Natalia N. Smirnova – text composition.

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

Статья поступила в редакцию 01.03.2022;  
одобрена после рецензирования 25.06.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 01.03.2022;  
approved after reviewing 25.06.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

## ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© А.Г. Гадаев, Р.И. Туракулов, Н.В. Пирматова, Ф.И. Хужакулова, 2022  
УДК [578.834.1 +616.12-008.64-036.12] : 616.61-07

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-59-65

# ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

*Абдигаффар Гадаевич Гадаев<sup>1</sup>✉, Рустам Исмагуллаевич Туракулов<sup>2</sup>,  
Нигора Викторовна Пирматова<sup>3</sup>, Фарид Исмоиловна Хужакулова<sup>4</sup>*

<sup>1-4</sup> Кафедра внутренних болезней №3, Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>1</sup> abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>

<sup>2</sup> rustam\_434@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2204-2482>

<sup>3</sup> nigorapirmatova78@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4592-4990>

<sup>4</sup> xujakulovafarida2022@gmail.com, <https://orcid.org/0000-000-5539-2062>

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценить функциональный резерв почек (ФРП), эффективность селективного обратимого ингибитора натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа (SGLT2) эмпаглифлозина (ЭМПА) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесших COVID-19. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** С целью оценки состояния функции почек у больных с ХСН была выбрана наиболее доступная и удобная методика определения ФРП с помощью инфузии 0,45 % раствора хлорида натрия. В исследовании приняли участие 110 пациентов с ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). 40 пациентов с ХСН, перенесших COVID-19, средний возраст которых составил  $63,2 \pm 1,2$  года и получавших на фоне стандартной терапии и ЭМПА. Из них 16 (40 %) составили мужчины и 24 (60 %) – женщины. Вторая группа состояла из 40 пациентов с ХСН, перенесших COVID-19 и получавших стандартную терапию: ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-блокаторы, антагонисты рецепторов минералокортикоидов (АМКР), средний возраст которых составил  $64,1 \pm 1,2$  года, из них 24 (60 %) – мужчин и 16 (40 %) – женщин. Контрольную группу составили 30 пациентов с ХСН, не переносивших COVID-19 и получавших стандартное лечение. Их средний возраст составил  $61,8 \pm 1,2$  года, из них 16 (53,33 %) – мужчин и 14 (46,67 %) – женщин. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных, получавших ЭМПА, ФРП составил  $2,9 \pm 0,2$  до лечения и  $8,1 \pm 0,2$  % после лечения ( $p < 0,001$ ). У пациентов, перенесших COVID-19 и получавших только стандартную терапию ХСН, уровень креатинина в начале лечения составил  $147,7 \pm 2,7$  мкмоль/л, а после лечения снизился до  $144,7 \pm 2,5$  мкмоль/л. После проведенной стандартной терапии установлено снижение показателя до  $102,5 \pm 1,4$  и  $99,7 \pm 1,3$  мкмоль/л соответственно. Скорость клубочковой фильтрации до лечения, без нагрузки составила  $56,8 \pm 1,5$  мл/мин, а при нагрузочной пробе увеличилась до  $54,3 \pm 1,6$  мл/мин. На фоне лечения эти значения составили  $60,3 \pm 2,01$  и  $62,7 \pm 2,08$  мл/мин соответственно. У группы пациентов с ХСН, перенесших COVID-19 и получавших только стандартное лечение, ФРП составил  $4,4 \pm 0,1$  % до лечения и  $3,0 \pm 0,2$  % после лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** У больных основной группы, получавших, наряду со стандартным лечением, ХСН ЭМПА, было обнаружено увеличение ФРП в 2,8 раза ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов с ХСН, не получавших ЭМПА, обнаружена тенденция к снижению ФРП в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ). В то время как в контрольной группе ФРП не изменился, а у пациентов, не получавших ЭМПА, даже снизился. Снижение показателя ФРП свидетельствует о неблагоприятном воздействии COVID-19 на почки, которое указывается в многочисленных исследованиях, что заставляет нас думать о его продолжительном воздействии не только в остром периоде инфекции, но и после клинического выздоровления.

**Ключевые слова:** функциональный резерв почки, хроническая сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации, COVID-19

**Для цитирования:** Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Пирматова Н.В., Хужакулова Ф.И. Оценка функционального резерва почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19. *Нефрология* 2022;26(3):59-65. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-59-65

## EVALUATION THE FUNCTIONAL RESERVE OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WHO HAVE HAD THE COVID-19 INFECTION

*Abdigaffar G. Gadaev<sup>1</sup>, Rustam I. Turakulov<sup>2</sup>, Nigora V. Pirmatova<sup>3</sup>,  
Farida I. Hudjakulova<sup>4</sup>*

<sup>1-4</sup>Department of Internal Medicine №3, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<sup>1</sup> abgadaev@yahoo.com <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358><sup>2</sup> rustam\_434@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-2204-2482><sup>3</sup> nigorapirmatova78@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-4592-4990><sup>4</sup> xujaqulovafarida2022@gmail.com <https://orcid.org/0000-000-5539-2062>

## ABSTRACT

**THE AIM:** to evaluate the functional reserve of the kidneys (FRK), and the effectiveness of empagliflozin (EMPA), a selective reversible inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT 2), in patients with chronic heart failure who have had COVID-19 infection. **PATIENTS AND METHODS:** To assess the state of renal function in patients with coronary heart disease (CHF), the most accessible and convenient method for determining FRK using 0.45 % saline was chosen. The study involved 110 patients with CHF developed as a result of coronary artery disease and hypertension. The first group consisted of 40 patients with CHF who have had COVID-19 infection (16 (40 %) men and 24 (60 %) women, mean age  $63.2 \pm 1.2$  years). They received EMPA in addition to standard therapy. The second group consisted of 40 patients with CHF who have also had COVID-19 (24 (60 %) men and 16 (40 %) women, mean age  $64.1 \pm 1.2$  years). They received only standard therapy (ACE inhibitors or ARB, beta-blockers, AMCR). The control group consisted of 30 CHF patients who haven't had COVID-19 infection (16 (53.33 %) men and 14 (46.67 %) women, mean age  $61.8 \pm 1.2$  years). They received only standard therapy. **RESULTS.** In patients of the first group (standard treatment+ EMPA) the FRK was  $2.9 \pm 0.2\%$  before and  $8.1 \pm 0.2\%$  after the treatment, which indicates a significant increase ( $p < 0.001$ ). The creatinine level before the treatment and exercise was  $147.7 \pm 2.7 \mu\text{mol/l}$ , and after the exercise, it decreased to  $144.7 \pm 2.5 \mu\text{mol/l}$ . After the standard therapy, a decrease in its index by  $102.5 \pm 1.4 \mu\text{mol/l}$  and  $99.7 \pm 1.3 \mu\text{mol/l}$ , respectively, was established. The glomerular filtration rate before treatment and exercise was  $56.8 \pm 1.5 \text{ ml/min}$ , and after exercise, it increased to  $54.3 \pm 1.6 \text{ ml/min}$ . After the treatment, these values were  $60.3 \pm 2.01 \text{ ml/min}$  and  $62.7 \pm 2.08 \text{ ml/min}$ , respectively. In patients of the second group (standard treatment), FRK was  $4.4 \pm 0.1\%$  before and  $3.0 \pm 0.2\%$  after treatment. **CONCLUSION:** Thus, in patients of the first group, who received EMPA along with standard CHF treatment, an increase in FRK by 2.8 times was found ( $p < 0.01$ ). In the group of patients with CHF who did not receive an inhibitor of sodium-glucose transporter type 2 EMPA in combination with standard therapy, a decrease in FRK by 1.3 times was found ( $p > 0.05$ ). While in the control group, FRK increased by 1.1 times ( $p > 0.05$ ). Thus, the results show that in the first group, the FRK index was 2.9 %, which indicates the absence of a reserve, while after complex therapy in combination with EMPA, this increased to 8.1 %, which indicates the presence of a reserve. However, in the second group, the decrease in these indicators from 4.4 % to 3.3 %, respectively, suggests the absence of FRK. In the control group, this figure increased from 6.7 % before treatment to 7.1 % after. This indicates a decrease in FRK in this group of patients. Thus, the decrease in the FRK in patients of the first group compared with the control indicates an adverse effect of COVID-19 on the kidneys. It is confirmed in numerous studies, which makes us think about its long-term effect not only in the acute period of infection but also after the clinical convalescence.

**Keywords:** functional reserve of the kidney, chronic heart failure, glomerular filtration rate, COVID-19

**For citation:** Gadaev A.G., Turakulov R.I., Pirmatova N.V., Hudjakulova F.I. Evaluation the functional reserve of the kidneys in patients with chronic heart failure who have had the COVID-19 infection. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):59-65. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-59-65

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в современной кардиологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) до сегодняшнего дня остается прогностически неблагоприятным состоянием. Смертность среди пациентов с ХСН в 4–8 раз выше по сравнению с общей популяцией, половина из них умирают в течение 5 лет после установления диагноза. При этом пациенты с декомпенсированной ХСН умирают в 2 раза чаще [6]. Ситуация осложняется коморбидностью. Многие больные с ХСН – это пожилые люди, у которых имеются минимум 2–3 сопутствующие патологии.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала вызовом системе здравоохранения во всех странах мира. Коморбидность значительно ухудшала как состояние пациентов с коронавирусной инфекцией, так и течение имеющихся у них заболеваний. Все это значительно увеличивало и без того высокий риск неблагоприятных исходов. Среди факторов негативного прогноза отмечены сердечно-сосудистые заболевания: чаще такие как

ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ) и ХСН, как их исход. Кроме того, к ним относят сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, хронические воспалительные заболевания кишечника. В определенном числе случаев имело место поражение почек. Одновременное поражение сердца и почек повышало смертность, ухудшая прогноз выживаемости [1].

По данным ряда ученых, в самом начале пандемии частота острого повреждения почек у лиц с COVID-19 составляла 3–9 %, однако, в дальнейшем она значительно увеличилась. В одном из исследований, включавшего пациентов с COVID-19, установлено что у 34 % пациентов развилась массивная альбуминурия уже в первый день, у 63 % – протеинурия в период пребывания в стационаре, у  $\frac{2}{3}$  погибших отмечалось повышение уровня мочевины крови [10].

По данным Института здоровья Италии за 2020 год, частота хронической болезни почек (ХБП) у умерших от COVID-19 составила 23,1 % и заняла четвертое место после артериальной гипертензии

(66%), сахарного диабета 2-го типа (29%) и ишемической болезни сердца (27,9%). При метаанализе 1389 наблюдений установлена значимая связь между ХБП и тяжестью течения COVID-19 [17].

Таким образом, изучение функционального состояния почек у больных с ХСН, перенесших COVID-19, является весьма актуальным и своевременным на данном этапе. Однако одной из важнейших проблем современной медицины является поиск ответов на вопрос, является ли стабильным функциональное состояние почек или же имеются латентные изменения у больных в период после «клинического выздоровления». В связи с этим научное и практическое значение имеет оценка функционального резерва почек (ФРП) на ранних стадиях, т.е. определение способности почек увеличивать скорость клубочковой фильтрации с помощью различных нагрузок, в том числе, у больных с ХСН на фоне проведения патогенетической терапии с включением препаратов группы селективных ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2) [16].

Известно, что гломерулярный барьер представлен эндотелием сосудов, базальной мембраной и щелевой диафрагмой, образованной ножками подоцитов [11]. Процесс фильтрации зависит в первую очередь от гемодинамических факторов – гидростатического и онкотического давления в приносящих и выносящих артериолах почечного клубочка, и площади фильтрующей поверхности, которая связана с их количеством и проницаемостью. Для последнего, в свою очередь, важную роль играют рост, масса тела и метаболический статус пациента [3].

Являясь стабильным показателем, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тем не менее, варьирует у здоровых лиц в широком диапазоне и составляет 90–174 мл/мин у мужчин и 84–156 мл у женщин. По мере увеличения возраста имеет тенденцию к снижению [8]. Небольшие колебания ее величины отмечаются в течение суток в зависимости от приема пищи, стрессовых нагрузок, а также при гиповолемии. Значительное увеличение СКФ при беременности является классическим проявлением физиологической гиперfiltrации [2, 7, 13, 19]. СКФ считается интегральным показателем экскреторной функции почек [19]. Наиболее точно ее можно измерить с помощью экзогенного маркера, который должен легко определяться простыми тестами [21].

На сегодняшний день используются несколько методик определения ФРП. Предложены белковая, глюкозаговая, допаминавая, аминокислотная

нагрузочные пробы, а также методика с использованием изотонического раствора. Влияние потребления белка на СКФ было доказано 50 лет назад в эксперименте на животных [12]. Скорость фильтрации может варьироваться в зависимости от используемого «нагрузочного» белка [4, 9, 14, 15]. Обнаружено, что после нагрузки животным белком СКФ почечные плазматок и кровотоки увеличиваются уже в течение первого часа после введения и сохраняются на постоянном уровне в течение последующих нескольких часов [18]. Для увеличения СКФ в процесс вовлекаются не только глубокие, но и поверхностные нефроны. Метод определения ФРП был впервые разработан Дж.П. Бошем. Нами была выбрана наиболее доступная и удобная методика определения ФРП с помощью 0,45% раствора хлорида натрия. Разница между базальной или начальной и постнагрузочной СКФ, выраженная в процентах, рассматривается как показатель ФРП. Нормальной считается его величина не менее 10%, при показателе в пределах 5–10% – промежуточной и менее 5% – отсутствием почечного резерва [13, 14]. Отсутствие ФРП свидетельствует о состоянии гиперfiltrации клубочков [5].

Значение гемодинамических механизмов в развитии почечной недостаточности было подтверждено американскими учеными в ходе проведения экспериментов на животных. В ходе изучения гемодинамики почки животного с помощью микропункции ученые обнаружили, что, несмотря на отсутствие части паренхимы почки, поддержание процессов гомеостаза происходило за счет гиперfiltrации в нефронах, функционировавших в течение определенного периода времени. В дальнейшем в почках животных развился нефросклероз с исходом в почечную недостаточность. На основе этих экспериментов была выдвинута теория отрицательного действия гиперfiltrации [15].

Уменьшение числа функционирующих нефронов приводит к увеличению активности остальных. Это своеобразное состояние адаптации, при котором стабильная СКФ поддерживается за счет повышения интрагломерулярного давления, обусловленного, с одной стороны, увеличением объемной нагрузки на интактные клубочки, а с другой – повышением тонуса эфферентных артериол.

Цель: оценить влияние SGLT2 у больных с ХСН, перенесших COVID-19, на величину ФРП.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 110 пациентов, перенесшие COVID-19 с ХСН, развившейся на фоне ГБ и ИБС в периоде после «клинического выздоровления» в

отделениях кардиологии и кардиореабилитации на базе многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, разделили на две подгруппы:

- подгруппа 1А – 40 пациентов, средний возраст –  $63,1 \pm 1,2$  года, из них 24 (60%) – мужчины и 16 (40%) – женщин. У 19 (47,5%) – установлена ХСН II ФК, а у 21 (52,5%) – ХСН III ФК. Все больные этой подгруппы получали стандартную терапию ХСН – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в сочетании с SGLT2 – эмпаглифлозин (ЭМПА);

- подгруппа 1В получала только стандартную терапию ХСН. В нее включили также 40 пациентов, средний возраст –  $64,1 \pm 1,2$  года, из них 24 (60%) – мужчин и 16 (40%) – женщин. У 19 (47,5%) – установлена ХСН II ФК, а у 21 (52,5%) – ХСН III ФК.

Группу сравнения составили 30 пациентов с ХСН, не переносивших COVID-19 и получавшие стандартное лечение. Средний возраст –  $61,8 \pm 1,2$  года, из них 16 (53,3%) – мужчин и 14 (46,7%) – женщин. ХСН II ФК выявлен у 14 (46,67%) больных этой группы и ХСН III ФК – у 16 (53,33%).

Диагноз ХСН и его ФК были установлены на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и результатов лабораторных исследований в соответствии с критериями Европейской ассоциации кардиологов «Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности», обновленными в 2021 г., и Нью-Йоркского общества кардиологов (New-York Heart Association, 2021).

**Критерии наблюдения.** Пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса, развившейся на фоне ИБС и ГБ, перенесшие и не переносившие COVID-19.

Всем больным проводились лабораторно-инструментальные и функциональные исследования на 1–3-й день госпитализации, а также последующее обследование осуществлялось проспективно через 3 мес лечения.

ФРП у всех пациентов определяли следующим образом. На основании уровня креатинина в крови рассчитывали СКФ. Затем обследуемый выпивал 0,45 % водный раствор натрия хлорида в количестве 0,5 % массы тела за 3–5 мин. Такой объем и концентрация раствора считаются достаточными для выделения избытка ионов натрия [1, 17]. Через 1 ч определяли концентрацию креатинина в крови и рассчитывали СКФ. Ее прирост в процентах свидетельствовал о наличии ФРП.

ФРП рассчитывали по формуле:

$$\text{ФРП} = (\text{скорость клубочковой фильтрации}_2 - \text{скорость клубочковой фильтрации}_1) / \text{скорость клубочковой фильтрации}_1 \times 100\%, \quad (2.6),$$
 где

скорость клубочковой фильтрации<sub>1</sub> – исходная величина скорости клубочковой фильтрации;  
скорость клубочковой фильтрации<sub>2</sub> – величина скорости клубочковой фильтрации после водно-солевой нагрузки.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (М) и среднеквадратического отклонения (SD). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «SPSS 18.0» («SPSS Inc.», США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен сравнительный анализ ФРП до и после лечения пациентов, включенных в исследование. У пациентов группы 1А уровень креатинина сыворотки крови на первые сутки начала лечения до водно-солевой нагрузки составил  $146,1 \pm 2,6$  мкмоль/л. Степень его снижения после нагрузки соответствовала представлению об отсутствии ФРП. В динамике на фоне комплексного лечения, включающего ЭМПА, уровень креатинина до пробы с нагрузкой снизился на 8,2%, а его динамика после пробы с нагрузкой соответствовала промежуточному ФРП (табл. 1).

Мочевина сыворотки крови в первые сутки лечения до водно-солевой нагрузки составила  $10,1 \pm 0,4$  ммоль/л, после пробы с нагрузкой – снизилась до  $9,4 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p = 1,4$ ). На фоне комплексного лечения, включающего ЭМПА, ее уровень до пробы с нагрузкой составил  $9,0 \pm 0,5$  ммоль/л, а после нее уровень мочевины снизился на 3,3%.

Базальная величина СКФ до проведения пробы с нагрузкой составила  $57,4 \pm 1,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а после –  $59,4 \pm 1,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. После проведенного лечения, включающего ЭМПА, этот показатель повысился до  $71,9 \pm 1,4$  и  $78,3 \pm 1,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно.

У пациентов группы 1Б, перенесших COVID-19 и получавших только стандартную терапию ХСН, уровень креатинина до нагрузки в начале лечения составил  $147,7 \pm 2,7$  мкмоль/л, а после лечения снизился до  $144,7 \pm 2,5$  мкмоль/л. После проведенной стандартной терапии установлено снижение показателя на  $102,5 \pm 1,4$  и  $99,7 \pm 1,3$  мкмоль/л соответственно (табл. 2).

В то же время, уровень мочевины до лечения и до проведения пробы с нагрузкой составил  $11,2 \pm 0,3$  ммоль/л, а после нее снизился до  $10,9 \pm 0,3$  ммоль/л. И только после проведенной стандартной терапии до проведения водно-солевой нагрузки ее уровень снизился до  $9,4 \pm 0,2$  ммоль/л, после –  $9,0 \pm 0,3$  ммоль/л.

СКФ до лечения составила  $56,8 \pm 1,5$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , а после пробы с нагрузкой увеличилась до  $54,3 \pm 1,6$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ . На фоне лечения эти значения составили  $60,3 \pm 2,01$  и  $62,7 \pm 2,08$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  соответственно.

У пациентов группы 1Б с ХСН, перенесших COVID-19 и получавших только стандартное лечение, ФРП составил  $4,4 \pm 0,1\%$  до лечения и  $3,0 \pm 0,2\%$  после лечения.

У пациентов контрольной группы с ХСН, не переносивших COVID-19 и получавших стандартное лечение, уровень креатинина до нагрузки и до лечения составил  $132,7 \pm 2,6$  мкмоль/л, а после нагрузки снизился до  $127,5 \pm 2,7$  мкмоль/л. После лечения уровень креатинина до нагрузки составил  $98,3 \pm 1,2$  мкмоль/л, а после нагруз-

ки его уровень снизился до  $93,3 \pm 1,2$  мкмоль/л (табл. 3).

Мочевина крови до лечения и проведения нагрузочной пробы составила  $9,2 \pm 0,1$  ммоль/л и после нагрузки снизилась до  $8,9 \pm 0,2$  ммоль/л. На фоне лечения уровни мочевины составили  $8,7 \pm 0,2$  и  $8,5 \pm 0,2$  ммоль/л соответственно.

Исходно СКФ составила  $64,1 \pm 1,9$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , а после пробы с нагрузкой увеличилась до  $68,4 \pm 2,03$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ . По результатам проведенного лечения СКФ увеличилась до  $63,2 \pm 2,3$  и  $69,1 \pm 2,5$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  соответственно.

В контрольной группе пациентов с ХСН, не переносивших COVID-19 и получавших только стандартное лечение, ФРП после лечения увеличилась с  $6,7 \pm 0,4$  до  $7,1 \pm 0,3\%$ .

Таким образом, у больных группы 1А, получавших ЭМПА, наряду со стандартным лечением ХСН, было обнаружено увеличение ФРП в 2,8 раза ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов 1Б с ХСН, не получавших ЭМПА, обнаружено снижение ФРП в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ). В то время как в контрольной группе ФРП практически не изменилась. Таким образом, анализ полученных результатов показал, что в группе 1А показатель ФРП составил 2,9%, что говорит об отсутствии резерва, тогда как после комплексной терапии в сочетании с ЭМПА он увеличился до 8,1%, что говорит о наличии резерва. В группе 1Б снижение этих показателей с 4,4 до 3,3% соответственно говорит об отсутствии ФРП. В контрольной группе этот показатель увеличился на 6,7% до лече-

Таблица 1 / Table 1

### Динамика показателей функции почек у больных группы А после водно-солевой нагрузки, n=40

#### Dynamics of indicators of kidney function in patients of group A after water-salt load

| Показатели                                                  | До лечения      |                 | p     | После лечения       |                  | p                  |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|---------------------|------------------|--------------------|
|                                                             | до нагрузки     | после нагрузки  |       | до нагрузки         | после нагрузки   |                    |
| Креатинин, мкмоль/л                                         | $146,1 \pm 2,6$ | $141,1 \pm 2,6$ | 1,35  | $134,1 \pm 2,6$     | $128,6 \pm 2,6$  | 1,49               |
| Мочевина, ммоль/л                                           | $10,1 \pm 0,4$  | $9,4 \pm 0,3$   | 1,4   | $9,0 \pm 0,5$       | $8,7 \pm 0,4$    | 0,468              |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ | $57,7 \pm 1,2$  | $59,4 \pm 1,3$  | -0,96 | $71,9 \pm 1,4$      | $78,3 \pm 1,5^*$ | -3,11              |
| ФРП, %                                                      | $2,9 \pm 0,3$   |                 |       | $8,1 \pm 0,2^{***}$ |                  | $14,4 (p < 0,000)$ |

Примечание. Здесь и в табл. 2,3 – \* достоверные различия по сравнению с показателями до лечения: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Таблица 2 / Table 2

### Динамика показателей функции почек у больных группы Б после водно-солевой нагрузки

#### Dynamics of indicators of kidney function in patients of group B after water-salt load

| Показатели                                                  | До лечения      |                 | p     | После лечения      |                 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|--------------------|-----------------|
|                                                             | до нагрузки     | после нагрузки  |       | до нагрузки        | после нагрузки  |
| Креатинин, мкмоль/л                                         | $147,7 \pm 2,7$ | $144,7 \pm 2,5$ | 0,815 | $102,5 \pm 2,6$    | $99,7 \pm 1,3$  |
| Мочевина, ммоль/л                                           | $11,2 \pm 0,3$  | $10,9 \pm 0,3$  | 0,707 | $9,4 \pm 0,2$      | $9,0 \pm 0,3$   |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ | $56,8 \pm 1,5$  | $54,3 \pm 1,5$  | 1,178 | $60,3 \pm 2,01$    | $62,7 \pm 2,04$ |
| ФРП, %                                                      | $4,4 \pm 0,1$   |                 |       | $3,3 \pm 0,2^{**}$ |                 |

Таблица 3 / Table 3

**Динамика показателей функции почек у больных контрольной группы  
в зависимости от нагрузки (n=40)**

**Dynamics of indicators of kidney function in patients of the control group,  
depending on the load (n=40)**

| Показатели                                                  | До лечения  |                | р      | После лечения |                |
|-------------------------------------------------------------|-------------|----------------|--------|---------------|----------------|
|                                                             | до нагрузки | после нагрузки |        | до нагрузки   | после нагрузки |
| Креатинин, мкмоль/л                                         | 132,7±2,6   | 127,5±2,7      | 1,387  | 98,3±1,2      | 93,3±1,2       |
| Мочевина, ммоль/л                                           | 9,2±0,1     | 8,9±0,2        | 1,341  | 8,7±0,2       | 8,5±0,2        |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 64,1±1,9    | 68,4±2,03      | -1,546 | 63,2±2,3      | 69,1±2,5       |
| ФРП, %                                                      | 6,7±0,4     |                |        | 7,1±0,3**     |                |

ния и на 7,1 % – после. Это свидетельствует о снижении ФРП в данной группе больных.

### ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХСН основной, а именно группы 1А, получавших, наряду со стандартной терапией, ЭМПА, обнаружено увеличение ФРП на 60%. У пациентов группы 1Б и контрольной, получавших только стандартную терапию ХСН, значения ФРП были повышены в 1,1 раза ( $p>0,05$ ) и 1,3 раза ( $p>0,05$ ) соответственно. Только у пациентов, получавших ЭМПА, отмечалось восстановление ФРП. Снижение ФРП у больных группы 1А по сравнению с контрольной свидетельствует о неблагоприятном воздействии COVID-19 на почки, которое подтверждается в многочисленных исследованиях. Это позволяет думать о его продолжительном воздействии не только в остром периоде инфекции, но и после формального клинического выздоровления.

Повышение показателя ФРП у больных группы 1А, получавших в сочетании со стандартной терапией ЭМПА, связано с его нефропротективным действием, в частности с его способностью снижать давление в клубочках почек. Его действие на проксимальные канальцы почки сопровождается снижением реабсорбции натрия и хлора в них и ускорением их поступления в дистальные канальцы. Воздействие ионов натрия и калия на «плотные пятна» дистальных канальцев путем механизма тубулоинтерстициальной обратной связи в определенной степени снижает активность ренин-ангиотензиновой системы [20]. В результате этого механизма снижается секреция ренина в юкстагломерулярных клетках, что, в свою очередь, приводит к расширению артериол, ведущих к клубочкам. В результате вышеуказанного эффекта снижается давление в канальцах и улучшается функция почек [20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перенесенный COVID-19 у пациентов с ХСН, даже не нуждавшихся в вентиляционной поддерж-

ке, сопровождается снижением ФРП. Причины такого эффекта требуют уточнения. Вероятнее всего это результат микроциркуляторных нарушений. Наши данные позволяют рекомендовать определение ФРП у всех пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Включение ЭМПА в комплекс лечения наших пациентов сопровождалось отчетливым нефропротективным эффектом, о котором свидетельствует увеличение ФРП. Таким образом, нам удалось представить дополнительное показание для включения ЭМПА в комплекс нефропротективных мероприятий у пациентов на доклинической стадии хронической болезни почек.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Гриневиц ВБ, Губонина ИВ, Дошицин ВЛ и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2020; 19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>
- Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL et al. Features of management of comorbid patients during the pandemic of a new coronavirus infection. National Consensus 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2020; 19(4):2630 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>
- Денисенко ИЛ, Акимова ЛН, Абисова ТО. Определение почечного функционального резерва. *Клин Лаб Диагн* 2000; 1:17–18
- Denisenko IL, Akimova LN, Abisova TO. Determination of the renal functional reserve. *Klin Lab Diagn* 2000; 1:17–18
- Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки. М., 1997, 224
- James A. Sheiman. Pathophysiology of the kidney. M., 1997, 224
- Есаян АМ, Кучер АГ, Каюков ИГ и др. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер Арх* 2002; 6:19–24
- Yesayan AM, Kucher AG, Kayukov IG et al. Influence of protein load on the functional state of the kidneys in patients with chronic glomerulonephritis. *Ter Arch* 2002; 6:19–24
- Кутирина ИМ, Рогов ВА, Шестакова МВ и др. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек. *Тер Арх* 1992; 6:10–15
- Kutyryna IM, Rogov VA, Shestakova MV. Hyperfiltration as a factor in the progression of chronic kidney disease. *Ter Arch* 1992; 6:10–15
- Нестеров ВС, Урванцева ИА, Воробьев АС. ХСН: Современные проблемы и пути их решения. 2018 Lvrach.ru
- Nesterov VS, Urvantseva IA, Vorobyov AS. CHF: Modern problems and ways to solve them. 2018 Lvrach.ru

7. Рогов ВА, Кутырина ИМ, Тареева ИЕ и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме. *Тер Арх* 1990;6:55–58

Rogov VA, Kutyrina IM, Tareeva IE and other. Functional reserve of the kidneys in nephrotic syndrome. *Ter Arch* 1990;6:55–58

8. Тареевой ИЕ. Нефрология: руководство для врачей. Медицина, М., 2000

Tareeva IE. Nephrology: a guide for doctors. Medicine, M., 2000

9. Харламова УВ, Ильичева ОЕ. Состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза и больных на гемодиализе. *Нефрология* 2010;14(4):48–52

Kharlamova UV, Ilyicheva OE. State of endothelial function and hemostasis system and patients on hemodialysis. *Nephrology* 2010;14(4):48–52

10. Шамхалова МШ, Мокрышева НГ, Шестакова МВ. COVID-19 и почки. *Сахарный диабет* 2020;23(3):235–241. <https://doi.org/10.14341/DM12506>

Shamkhalova MSh, Mokrysheva NG, Shestakova MV. COVID-19 and kidneys. *Diabetes* 2020;23(3):235–241. <https://doi.org/10.14341/DM12506>

11. Яркова НА. Нефрин – ранний маркер повреждения почек при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский альманах* 2017; 47(2):101–103

Yarkova NA. Nephrin is an early marker of kidney damage in type 2 diabetes mellitus. *Medical almanac* 2017; 47(2):29–33

12. Addis T, Barrett E, Poo LJ, Ureen HJ, Lippman RW. The relation between protein consumption and diurnal variations of the endogenous creatinine clearance in normal individuals. *J Clin Invest* 1951 Feb;30(2):206–209. doi: 10.1172/JCI102433

13. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983 Dec;75(6):943–950. doi: 10.1016/0002-9343(83)90873-2

14. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 1986 Nov;81(5):809–815. doi: 10.1016/0002-9343(86)90350-5

15. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982 Sep 9;307(11):652–659. doi: 10.1056/NEJM198209093071104

16. Gadaev A, Turakulov RI, Qurbonov A, Sabirov MA. Assessment of erythropoietin levels and correlation with cytokines in patients with chronic heart failure. *International Journal of Pharmaceutical Research* 2021; 713–720

17. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(6):1193–1194. doi:10.1007/s11255-020-02451-9

18. Schück O, Teplan V, Jabor A, Stolova M, Skibova J. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 2003;93(4):146–151. doi: 10.1159/000070234

19. Shrier Robert W. Diseases of the kidney and urinary tract. *Lippincott Williams & Wilkins* 2001;1

20. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Med* 2017 Jun;130(6S):S30–S39. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.009

21. Turakulov RI, Sayfullayev MB, Gadayeva NA. Features of differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia Comorbidities in chronic heart failure. *Challenges in science of nowadays* 26-28.11.2020 Washington, USA P. 1095-1100

#### Сведения об авторах:

Гадаев Абдигаффар Гадаевич  
100109, Республика Узбекистан, г.Ташкент, Чиланзарский район, ул. Домбрабод, 2 тупик, д. 19. Ташкентская медицинская академия, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: +998983675460, E-mail: abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>

Туракулов Рустам Исмагуллаевич

Республика Узбекистан, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Шифокорлар 9Б, д. 22. Ташкентская медицинская академия, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: +998973303497, E-mail: rustam\_434@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2204-2482>

Пирматова Нигора Викторовна

100109, Республика Узбекистан, г.Ташкент, Сергелийский район, массив 8А, д. 21, кв. 12. Многопрофильная клиника Ташкентской медицинской академии, отделение кардиологии, врач-ординатор. Тел.: 99890-187-22-55, E-mail: nigorapirmatova78@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4592-4990>.

Хужакулова Фарида Исмоиловна

190104, Республика Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ибн Сино, д. 44, кв. 24. Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, кафедра внутренних болезней №3. E-mail: xujaqulovafarida2022@gmail.com, <https://orcid.org/0000-000-5539-2062>.

#### About the authors:

Gadaev Abdigaffar Gadaevich

100109, Uzbekistan, Tashkent city, Chilanazar district, Dombra-bod street- 2, house 19. Tashkent Medical Academy, Department of Internal Medicine No. 3. Tel: +998983675460 E-mail: abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>

Turakulov Rustam Ismatullaevich

Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Shifokorlar street 9B house 22. Tashkent Medical Academy, Department of Internal Medicine No. 3. Tel: +998973303497 E-mail: rustam\_434@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2204-2482>

Pirmatova Nigora Viktorovna

100109, Uzbekistan, Tashkent city, Sergeli district, 8A, str.21, sq.12. Multidisciplinary clinic of Taskent Medical Academy, Department of Cardiology, Resident Physician. Tel: + 99890-187-22-55, E-mail nigorapirmatova78@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4592-4990>.

Khujakulova Farida Ismoilovna

190104, Uzbekistan, Surkhandarya Region, Termez, Ibn Sino str., 44 h., 24 ap. Termez branch of the Tashkent Medical Academy, Department of Internal Medicine. E-mail: xujaqulovafarida2022@gmail.com, <https://orcid.org/0000-000-5539-2062>.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Contribution of the authors:** all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Статья поступила в редакцию 24.04.2022;  
одобрена после рецензирования 01.07.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 24.04.2022;  
approved after reviewing 01.07.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

© А.М. Мамбетова, Ш.Н. Гатураева, И.Л. Семенова, 2022  
УДК 616.61-036.12 + 616.71]-06 : 616.831-005-036.11-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-66-71

## ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ И МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

*Анета Мухамедовна Мамбетова<sup>1✉</sup>, Шамсия Нажмудиевна Гатураева<sup>2</sup>,  
Ирина Леонидовна Семенова<sup>3</sup>*

<sup>1,3</sup> Кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, медицинский факультет, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия;

<sup>2</sup> отделение эфферентной хирургии крови и гемодиализа, Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева, г. Грозный, Чеченская Республика, Россия

<sup>1</sup> amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

<sup>2</sup> nefrolog\_00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5487>

<sup>3</sup> jaec@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2658-6551>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Среди причин смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП) на диализе ведущую роль занимают сердечно-сосудистые осложнения. Одним из них является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Оценка влияния минерально-костных нарушений на риск развития ОНМК представляется интересной наравне с оценкой влияния традиционных факторов риска. **ЦЕЛЬ.** Оценить влияния минерально-костных нарушений на риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ХБП 5Д стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено одноцентровое когортное проспективное (трехлетнее) исследование 85 больных с ХБП 5Д стадии на программном гемодиализе. На первом этапе нами оценивались традиционные факторы риска (артериальное давление, параметры эхокардиоскопии) и параметры, отражающие минерально-костные нарушения [паратиреоидный гормон, уровни фосфата, кальция крови, 1,25(ОН)Д, фактор роста фибробластов (FGF-23), A-klotho крови]. Также регистрировались признаки кальцификации клапанов сердца (ККС) и стенки аорты (КАО). На втором этапе, спустя три года, проводили повторный осмотр пациентов с регистрацией конечной точки, в качестве которой были определены случаи фатального и нефатального ОНМК. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В течение трех лет было зарегистрировано 10 случаев ОНМК. Минерально-костные нарушения у больных на гемодиализе, такие как гиперфосфатемия, ККС и ее выраженность являются факторами риска развития ОНМК. Показано содружественное влияние на риск ОНМК выраженности ККС и уровней пульсового давления, определенных до процедуры диализа и интрадиализно. Не продемонстрировали своего влияния на риск ОНМК такие факторы, как FGF-23 и α-Klotho крови.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, гиперфосфатемия, гемодиализ

**Для цитирования:** Мамбетова А.М., Гатураева Ш.Н., Семенова И.Л. Подходы к прогнозированию риска развития острого нарушения мозгового кровообращения у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии и минерально-костными нарушениями. *Нефрология* 2022; 26 (3): 66-71. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-66-71

## APPROACHES TO PREDICTING THE RISK OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN PATIENTS WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE AND BONE MINERAL DISORDERS

*Aneta M. Mambetova<sup>1✉</sup>, Shamsia N. Gutaraeva<sup>2</sup>, Irina L. Semyonova<sup>3</sup>*

<sup>1,3</sup> Department of general medical education and medical rehabilitation, Kabardino-Balkar state University after H. M. Berbekov, faculty of medicine, Nalchik, Kabardino-Balkar Republic, Russia

<sup>2</sup> Unite of efferent blood surgery and hemodialysis, Republican clinical hospital after Sh. Sh. Ependiev, Grozny, Chechen Republic, Russia

<sup>1</sup> amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

<sup>2</sup> nefrolog\_00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5487>

<sup>3</sup> jaec@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2658-6551>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Among the causes of death in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis, cardiovascular complications play a leading role. One of them is acute incidences of cerebral circulation (AICC). The assessment of the impact of mineral and bone disorders on the risk of developing AICC is interesting and on par with the assessment of the impact of traditional risk factors. **THE AIM:** to evaluate the effects of bone mineral disorders on the risk of acute cerebrovascular accident in patients with stage 5 D CKD. **PATIENTS AND METHODS.** A single-center cohort prospective (three-year) study of 85 patients with stage 5D CKD on program hemodialysis was conducted. In the first stage, we evaluated traditional risk factors (blood pressure, echocardiography parameters) and parameters that reflect bone mineral disorders (parathyroid hormone, blood phosphate, calcium levels, 1.25 (OH) D, fibroblast growth factor-FGF-23,  $\alpha$ -klotho of blood). Signs of calcification of the heart valves (CHV) and the aortic wall (CAW) were also recorded. In the second stage, three years later, patients were re-examined with the registration of the endpoint, which was identified as cases of fatal and non-fatal AICC. **RESULTS.** Within three years, 10 cases of AICC were registered. Mineral and bone disorders in patients on hemodialysis, such as hyperphosphatemia, CKD and its severity are risk factors for the development of AICC. It is shown that the severity of CCS and pulse pressure levels determined before the dialysis procedure and intradialytic have a positive effect on the risk of AICC. Factors such as FGF-23 and  $\alpha$ -Klotho of blood have not demonstrated their effect on the risk of AICC.

**Keywords:** acute incidences of cerebral circulation, hyperphosphatemia, hemodialysis

**For citation:** Mambetova A.M., Gutareva Sh.N., Semyonova I.L. Approaches to predicting the risk of acute cerebrovascular accident in patients with stage 5 chronic kidney disease and bone mineral disorders. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26 (3) 66-71. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-66-71

## ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной смерти больных с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5 стадии) являются сердечно-сосудистые осложнения, риск смерти при возникновении возрастает в 5–10 раз [1, 2]. В числе факторов риска, определяющих неблагоприятный прогноз, помимо традиционных (гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т.д.), выделяют минерально-костные нарушения, развитие которых напрямую связано с потерей почечной функции. Было показано, что повышенный уровень паратгормона (ПТГ) негативно влияет на риск сердечно-сосудистых событий у больных на гемодиализе [3, 4]. Повышение уровня фосфатурического гормона FGF-23 также приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных [5]. Дефицит 1,25(OH)Д<sub>3</sub> у больных с ХБП 5Д приводит к повышению риска развития внезапной смерти и смерти от сердечно-сосудистых осложнений, а также частоты госпитализаций [6–8].

Гиперфосфатемия и в меньшей степени гиперкальциемия являются факторами риска сердечно-сосудистой и общей смертности больных с ХБП 5Д [9, 10]. Сосудистая кальцинация у этой категории пациентов сопровождается повышением частоты неблагоприятных клинических исходов и является фактором риска смерти [11, 12]. Таким образом, изучение комплексного влияния минерально-костных нарушений на риск сердечно-сосудистых осложнений на диализе является перспективным направлением превентивной медицины в целом и нефрологии в частности.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено проспективное (трех-летнее), когортное исследование 85 больных с ХБП 5Д, получающих лечение программным гемодиализом. Пациентов женского пола было 40 (47,0%), мужского пола – 45 (53,0%). Средний возраст пациентов составил 56,8±14,8 года.

Наиболее частыми причинами ХБП были хронический гломерулонефрит (38,2%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (25,4%), диабетическая (22,3%) и гипертоническая нефропатии (10,1%). Артериальная гипертензия (АГ) была зарегистрирована у 46,2% пациентов, анемия – у 61,3%. Продолжительность ХБП составила 23,2±10,1 года. Лечение гемодиализом продолжалось около 11,7±6,9 года. Кt/V составил в среднем 1,4±0,08.

Больные также получали консервативную терапию: антигиперпаратиреоидную – 6,2%, фосфат-связывающую – 67,5%, антигипертензивную – 46,2%.

Обследование проводилось по предварительно утвержденному протоколу с выполнением рутинных лабораторных и инструментальных исследований. Также регистрировались факторы риска и клинические проявления ХБП. В частности, определялось систолическое, диастолическое, пульсовое артериальное давление (САД, ДАД, ПД) непосредственно до диализа (1), во время диализа (2), сразу после диализа (3) и в междиализный день (4). Регистрировались признаки систолической (СД ЛЖ) и диастолической дисфункции (ДД ЛЖ) левого желудочка на основании ЭХОКГ. В исследовании определялись показатели, характеризующие минерально-костные нарушения –

Таблица 1 / Table 1

### Результаты логит-регрессионного анализа риска всех случаев ОНМК

#### Results of logit-regression analysis of the risk of all cases of acute myocardial infarction

| Признак                          | Кон-<br>стан-<br>та B0 | Оцен-<br>ка | OR<br>(range) | $\chi^2$ | p      |
|----------------------------------|------------------------|-------------|---------------|----------|--------|
| Фосфат крови, ммоль/л            | -5,2                   | 1,66        | 24,7          | 4,6      | 0,03   |
| Кальций крови, ммоль/л           | 5,3                    | -3,36       | 0,0001        | 4,2      | 0,04   |
| Са*Р, ммоль/л <sup>2</sup>       | -1,9                   | -0,02       | 0,84          | 0,007    | 0,93   |
| кЩФ, ЕД/л                        | -0,83                  | -0,09       | 0,007         | 3,32     | 0,07   |
| ПТГ, пг/мл/100                   | -1,67                  | -0,11       | 0,07          | 0,73     | 0,39   |
| FGF-23, пг/мл                    | -2,3                   | 3,7         | 1,41          | 0,07     | 0,79   |
| $\alpha$ -Klotho, нг/мл          | -2,0                   | 0,005       | 1,04          | 0,001    | 0,98   |
| FGF-23-1+ $\alpha$ -Klotho1/0    | -2,2                   | 0,46        | 1,6           | 0,46     | 0,49   |
| FGF-23-1+ $\alpha$ -Klotho1+P1/0 | -2,4                   | 0,89        | 2,4           | 0,65     | 0,42   |
| FGF-23-1+P1/0                    | -2,7                   | 0,88        | 2,4           | 0,64     | 0,42   |
| 1,25(ОН)Д3, нг/мл                | -2,4                   | 0,01        | 1,6           | 0,12     | 0,72   |
| FGF-23-1+1,25(ОН)Д3-0/1          | -2,7                   | 1,5         | 4,5           | 2,4      | 0,12   |
| ПТГ1+1,25(ОН)Д3-0/1              | -2,7                   | 1,1         | 3,0           | 0,93     | 0,34   |
| ССК                              | -3,7                   | 2,4         | 11,5          | 8,4      | 0,004  |
| ККС                              | -3,9                   | 2,8         | 16,9          | 11,8     | 0,0006 |
| КАО                              | -2,5                   | 1,4         | 4,0           | 3,8      | 0,05   |
| КАО, степень                     | -2,2                   | 0,18        | 5,9           | 1,7      | 0,19   |
| ККС, степень                     | -2,6                   | 0,55        | 16,0          | 5,8      | 0,016  |

Примечание. Са\*Р – произведение кальций, фосфор; ПТГ – паратиреоидный гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23;  $\alpha$ -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации; 1,25(ОН)Д3 – кальцитриол; ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца; КАО – кальцификация аорты. Гиперфосфатемия оказалась прогностически неблагоприятным фактором развития ОНМК. Данная находка соответствует представлениям о гиперфосфатемии как факторе риска сосудистой кальцификации при ХБП, а также факторе риске смерти на диализе. Однако снижение уровня кальция в качестве фактора риска ОНМК требует дальнейшего анализа и объяснения. В связи с тем, что высокие значения кальция крови снижают риск ОНМК, не продемонстрировало своей прогностической значимости Са\*Р произведение.

Таблица 2 / Table 2

### Схема-таблица оценки риска развития всех случаев ОНМК

#### Scheme-table of risk assessment of all cases of AICC

| Показатель         | Значения фактора риска и степени риска |     |     |     |     |     |     |
|--------------------|----------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Фосфат, ммоль/л    | 1,2                                    | 1,4 | 1,6 | 1,8 | 2,0 | 2,2 | 2,4 |
| Риск, %            | 4                                      | 6   | 10  | 13  | 19  | 26  | 33  |
| Кальций, ммоль/л   | 1,8                                    | 2,0 | 2,2 | 2,4 | 2,6 | 2,8 | 3,0 |
| Риск, %            | 33                                     | 20  | 12  | 6   | 4   | 3   | 1   |
| ССК                | 0                                      | 1   | –   | –   | –   | –   | –   |
| Риск, %            | 3                                      | 22  | –   | –   | –   | –   | –   |
| ККС                | 0                                      | 1   | –   | –   | –   | –   | –   |
| Риск, %            | 3                                      | 28  | –   | –   | –   | –   | –   |
| Степень ККС, баллы | 0                                      | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   |
| Риск, %            | 7                                      | 12  | 18  | 28  | 40  | 54  | 66  |

Примечание. FGF-23 – фактор роста фибробластов-23;  $\alpha$ -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации; 1,25(ОН)Д3 – кальцитриол; ПТГ – паратиреоидный гормон; ССК – сердечно-сосудистая кальцификация; ККС – кальцификация клапанов сердца.

плазменные уровни фосфата, кальция крови, ПТГ, 1,25(ОН)Д, фактора роста фибробластов – FGF-23, A-Klotho. Также определяли признаки кальцификации клапанов сердца и стенки аорты. Второй этап исследования проводился спустя три года и включал в себя повторный осмотр с регистрацией конечных точек, в качестве которых были определены случаи фатального и нефатального острого нарушения мозгового кровообращения.

Гиперпаратиреоз определялся как персистирующее превышение уровня ПТГ более 300 пг/мл, гиперфосфатемия – как повышение концентрации фосфата крови  $> 1,49$  ммоль/л [13]. Недостаточностью считалось снижение уровня 1,25(ОН)Д  $< 30$  нг/мл. Ввиду отсутствия понятия нормы для ряда показателей, нами осуществлялось разделение группы по медиане A-Klotho, составившей 444 пг/мл, по медиане FGF-23, составившей 63 пг/мл. Кальцификацию клапанов сердца (ККС) оценивали при ЭХОКГ, а выраженность с помощью полуколичественной шкалы степени кальциноза для структур сердца в соответствии с рекомендациями International Society of Nephrology [13]. Обзорная рентгенография в левой боковой проекции позволила визуализировать кальцинаты брюшного отдела аорты. Выраженность кальцификации аорты (КАО) определяли по шкале Каурпила. Также оценивали содружественную ККС и КАО, объединяя ее понятием сердечно-сосудистой кальцификации (ССК).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением программы STATISTICA 12.6. Помимо стандартных методов дискриптивной статистики, в исследовании нами проводился логит-регрессионный анализ с определением  $\chi^2$ , и при значении  $p < 0,05$  результат считался статистически значимым. Корреляционный анализ проводился с определением коэффициента корреляции Спирмена.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения параметров минерально-костного обмена в исследованной группе диализных больных составили: ПТГ –  $345 \pm 331$  пг/мл,  $p = 1,6 \pm 0,36$  ммоль/л, Са –  $2,3 \pm 0,32$  ммоль/л,  $P^*Ca = 3,8 \pm 1,32$  ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>, FGF-23 –  $69,9 \pm 24,4$  пг/мл, A-Klotho –  $443 \pm 145$  пг/мл, 1,25(ОН)Д3 –  $27 \pm 8,0$  нг/мл.

В исследовании было зарегистрировано в течение трех лет наблюдения 10 случаев ОНМК, из которых 7 случаев – нефатального ОНМК и 3 случая – фатального ОНМК. Первоначально нами проводился анализ влияния факторов на все случаи ОНМК. Для этого был проведен логит-регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 1.

Наличие ССК в целом повышает риск развития ОНМК преимущественно за счет ККС, тогда как КАО таким влиянием не обладает, хотя уровень статистической значимости находится на границе достоверности 0,05.

Следует отметить также, что не только сам факт наличия ККС несет риск развития ОНМК в дальнейшем, но и его выраженность тоже повышает риск ОНМК. Такие факторы, как уровни 1,25(ОН)Д3, FGF-23,  $\alpha$ -Klotho влияния на риск развития ОНМК не оказывали.

Полученные уравнения логит-регрессии были преобразованы в схему-таблицу, которая позволяет рассчитывать уровень риска ОНМК, соответствующий тем или иным значениям факторов риска (табл. 2).

Из таблицы видно, что, к примеру, выраженность ККС повышает риск ОНМК с 7 до 66 %.

Применение схемы-таблицы позволяет улучшить качество прогноза больных на гемодиализе и определить этапы и точки профилактического воздействия не только в отношении традиционных факторов риска, но и минерально-костных нарушений.

Далее нами был проведен корреляционный анализ с целью определения взаимосвязей между признаками минерально-костных нарушений и традиционными факторами риска, такими как возраст, значения САД и ПД до диализа, во время диализа, сразу после диализа и в междиализный период (табл. 3).

Показано, что в пожилом возрасте чаще встречаются более низкие значения кальция крови у больных на диализе. Возможно, это объясняет косвенную связь кальциемии с риском ОНМК в нашем исследовании. Кальцификация клапанов сердца чаще возникала у больных в более старшем возрасте, а также в случае высокого уровня ПД до диализа и в междиализный день. ККС ассоциировалась с наличием ДД ЛЖ. По мере нарастания явлений ККС возрастало ПД во все периоды его регистрации. Также выраженность ККС усиливалась с возрастом и была связана с ростом интрадиализного САД. Данный анализ в определенной мере демонстрирует возможные пути влияния

Таблица 3 / Table 3

**Результаты корреляционного анализа факторов риска развития всех случаев ОНМК**  
**Results of the correlation analysis of risk factors for the development of all cases of AICC**

| Показатель     | Фосфат | Кальций | ККС   | Степень ККС |
|----------------|--------|---------|-------|-------------|
| Возраст        | -0,16  | -0,29*  | 0,41* | 0,25*       |
| САД1           | 0,19   | -0,05   | 0,12  | 0,23*       |
| САД2           | 0,16   | -0,04   | 0,05  | 0,20        |
| ПД1            | 0,17   | -0,17   | 0,23* | 0,31*       |
| ПД2            | 0,16   | -0,11   | 0,21  | 0,27*       |
| ПД3            | 0,14   | -0,14   | 0,21  | 0,26*       |
| ПД4            | 0,11   | -0,09   | 0,26* | 0,35*       |
| ДД ЛЖ, степень | 0,17   | -0,07   | 0,27* | 0,09        |

Примечание. \*  $p < 0,05$ . ККС – кальцификация клапанов сердца; САД – систолическое артериальное давление; ПД – пульсовое давление; ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ПД1 – до диализа; ПД2 – во время диализа; ПД3 – сразу после диализа; ПД4 – междиализный день.

Таблица 4 / Table 4

**Схема-таблица оценки риска развития всех случаев ОНМК**  
**Scheme-table of risk assessment of all cases of AICC**

| Степень ККС, баллы | ПД1, мм рт. ст. |    |    |    |    |    |     |
|--------------------|-----------------|----|----|----|----|----|-----|
|                    | 40              | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 0                  | 2               | 7  | 10 | 13 | 15 | 19 | 28  |
| 1                  | 5               | 9  | 13 | 15 | 18 | 32 | 40  |
| 2                  | 11              | 14 | 17 | 19 | 29 | 44 | 53  |
| 3                  | 15              | 18 | 20 | 25 | 38 | 58 | 69  |
| 4                  | 19              | 22 | 29 | 34 | 52 | 71 | 81  |
| 5                  | 23              | 30 | 44 | 56 | 71 | 85 | 96  |

Примечание. ККС – кальцификация клапанов сердца; ПД1 – до диализа и ПД2 и степени ККС (табл. 5).

Таблица 5 / Table 5

**Схема-таблица оценки риска развития всех случаев ОНМК**  
**Scheme-table of risk assessment of all cases of AICC**

| Степень ККС, баллы | ПД2, мм рт. ст. |    |    |    |    |    |     |
|--------------------|-----------------|----|----|----|----|----|-----|
|                    | 40              | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 |
| 0                  | 3               | 9  | 11 | 43 | 15 | 19 | 27  |
| 1                  | 5               | 9  | 13 | 15 | 18 | 32 | 41  |
| 2                  | 11              | 14 | 16 | 18 | 29 | 44 | 54  |
| 3                  | 15              | 17 | 20 | 24 | 39 | 56 | 69  |
| 4                  | 19              | 21 | 28 | 34 | 52 | 70 | 82  |
| 5                  | 23              | 31 | 43 | 56 | 71 | 83 | 97  |

Примечание. ККС – кальцификация клапанов сердца; ПД2 – во время диализа.

костно-минеральных нарушений на сосудистую стенку и, соответственно, риск ОНМК.

Наличие такой связи между факторами может предполагать содружественное влияние и на конечную точку. Нами были изучен риск ОНМК в следующих парах факторов в рамках двухфактор-

ного логит-регрессионного анализа: степень ККС и ПД1, степень ККС и ПД2.

Повышение ПД1 в содружестве с выраженной ККС повышает риск развития всех случаев ОНМК [Константа В0 – (–7,3), Оценка – 2,4/0,37, OR (range) – 202/5,7,  $\chi^2$  – 11,8,  $p$  – 0,003]. Повышение ПД2 в содружестве с выраженной ККС также повышает риск развития всех случаев ОНМК [Константа В0 – (–5,3), Оценка – 0,43/0,04, OR (range) – 8,4/15,6,  $\chi^2$  – 8,5,  $p$  – 0,01].

Нами составлены схемы-таблицы на основе результатов логит-регрессионного анализа, применение которых позволяет использовать учитывать влияние сразу двух факторов риска – ПД1 и степени ККС (табл. 4, 5).

Применение этих схем-таблиц позволяет оценивать риск ОНМК в группе диализных больных сразу по нескольким факторам.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании было показано, что гиперфосфатемия является фактором риска развития ОНМК в группе диализных больных в процессе трехлетнего наблюдения. Не подтвердила свое негативное влияние на прогноз гиперкальциемия, вероятно, за счет того, что в исследуемой группе она была обратно связана с возрастом, который является мощным фактором риска ОНМК на диализе. Наличие ККС наравне с ее выраженностью повышали риск развития ОНМК. Поскольку ККС ассоциировалась со степенью ДД ЛЖ, это может служить одним из возможных объяснений влияния на риск ОНМК. Как известно, ДД ЛЖ наравне с СД ЛЖ, аритмиями, дилатациями полостей сердца являются факторами риска развития ОНМК. Было также показано содружественное влияние на риск развития ОНМК степени выраженности ККС и значений ПД, измеренного как непосредственно до диализа, так и интрадиализно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, минерально-костные нарушения у больных на гемодиализе, такие как гиперфосфатемия, ККС и ее выраженность, являются факторами риска развития ОНМК. Показано содружественное влияние на риск ОНМК выраженности ККС и уровней ПД1 и ПД2. Не продемонстрировали своего влияния на риск ОНМК такие факторы, как FGF-23,  $\alpha$ -Klotho крови и 1,25(ОН)Д3.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Saran R, Li Y, Robinson B et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United

States. *Am J Kidney Dis* 2016;67(3):1–305

2. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R et al. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease. *Circulation* 2016;133(5):518–536

3. Ulusoy S, Ozkan G, Guvercin B, Yavuz A. The Relation Between Variability of Intact Parathyroid Hormone, Calcium, and Cardiac Mortality in Hemodialysis Patients. *Artificial Organs* 2016;40(11):1078–1085

4. Li D, Zhang L, Zuo L et al. Association of CKD-MBD Markers with All-Cause Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients: A Cohort Study in Beijing. *PLoS ONE* 2017;12(1):0168537

5. Милованова ЛЮ, Козловская ЛВ, Милованова СЮ и др. Взаимосвязь фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) SKLOTHO, тропонина-I у больных хронической болезнью почек. *Международный научно-исследовательский журнал* 2016;51(9-13):65–68. doi: 10.18454/IRJ.2016.51.074

Milovanova LY, Kozlovskaya LV, Milovanova SYu etc. Relationship of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) KLOTHO, troponin-I in patients with chronic kidney disease. *International Research Journal* 2016;51(9-13):65–68

6. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010;31(18):2253–2261

7. Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR et al. C. Vitamin D Deficiency in Dialysis Patients: Effect of Dialysis Modality and Implications on Outcome. *J of Renal Nutrition* 2010;20(6):359–367

8. Eun-Jung K, Bo HK, Hye YJ et al. Serum 25-hydroxyvitamin D as a predictor of hospitalization-free survival in predialysis and dialysis patients with chronic kidney disease: a single-center prospective observational analysis. *Kidney Res and Clin Pract* 2016;35(1):22–28

9. Liu Y, Lee WC, Cheng BC et al. Association between the Achievement of Target Range CKD-MBD Markers and Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients in Taiwan by Using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Guidelines. *Biomed Res Int* 2016;2016:1523124

10. Zhu JG, Chen JB, Cheng BC et al. Association between Extreme Values of Markers of Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder and 5-Year Mortality among Prevalent Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2018;45(1-3):1–7

11. Querido S, Quadros Branco P, Silva Sousa H et al. Hypervolemia, hypoalbuminemia and mitral calcification as markers of cardiovascular risk in peritoneal dialysis patients. *Rev Port Cardiol* 2017;36(9):599–604

12. Wu CF, Lee YF, Lee WJ et al. Severe aortic arch calcification predicts mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *J Formos Med Assoc* 2017;116(5):366–372

13. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017;7(1):1–59

## Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук 360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет) Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. Р. тел.: +78662930080, моб. тел.: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Гатураева Шамсия Нажмудиевна 364047, г. Грозный, Хвойная ул., д. 5. Государственное бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева» Министерства здравоохранения Чеченской Республики. зав. отделением эфферентной хирургии крови и гемодиализа. E-mail: nefrolog\_00@mail.ru, ORCID. org/0000-0003-4309-5487

Семенова Ирина Леонидовна

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, старший преподаватель. jaec@yandex.ru, ORCID.org/0000-0002-2658-6551

**About the authors:**

Prof. Mambetova Aneta Muhamedovna MD, PhD, DMedSci  
360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University of the Ministry of education and science of the Russian Federation Department of general medical education and medical rehabilitation. Phone: +78662930080, mobile: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Gutaraeva Shamsia Najmudievna

364047, Grozny, Khvoynaya street, 5. State budgetary institution "Republican clinical hospital named after sh. sh. Ependiev" of the Ministry of health of the Chechen Republic, head of unite of efferent blood surgery and hemodialysis. E-mail: nefrolog\_00@mail.ru orcid.org/0000-0003-4309-5487

Senior lecturer Semenova Irina Leonidovna

360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University" of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of general medical education and medical rehabilitation. jaec@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-2658-6551

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации – разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Contribution of the authors:** all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Статья поступила в редакцию 16.06.2021;  
одобрена после рецензирования 15.01.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 16.06.2021;  
approved after reviewing 15.01.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

© Н.Г. Малахова, Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боцьева, З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, Е.Ю. Гиреева, Л.В. Цаллагова, А.Е. Гурина, 2022  
УДК [616.61-008.64-036.12-073.27-055,2-06 : 616.71+616.1] : 612.018

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-72-79

## ДИСБАЛАНС ЭСТРАДИОЛА И Фолликулостимулирующего Гормона СВЯЗАН С НАРУШЕНИЯМИ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Нина Геннадиевна Малахова<sup>1</sup>, Фатима Урузмаговна Дзгоева<sup>2✉</sup>,  
Олег Валерьевич Ремизов<sup>3</sup>, Виктория Хадзибатовна Боцьева<sup>4</sup>,  
Зарина Руслановна Икоева<sup>5</sup>, Виктория Герсановна Голоева<sup>6</sup>,  
Елена Юрьевна Гиреева<sup>7</sup>, Лариса Владимировна Цаллагова<sup>8</sup>,  
Алла Евгеньевна Гурина<sup>9</sup>

<sup>1,8</sup> Кафедра акушерства и гинекологии №1, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

<sup>2,5,6,7</sup> кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

<sup>3</sup> кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

<sup>9</sup> кафедра биохимии, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия

<sup>1</sup> missis.sviv2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5564-9948>

<sup>2</sup> fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

<sup>3</sup> oleg\_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

<sup>4</sup> bosionvi@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0539-8666>

<sup>5</sup> zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

<sup>6</sup> vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

<sup>7</sup> geiu-dag@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7257-2812>

<sup>8</sup> Profesortsallagova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0514-3038>

<sup>9</sup> allagurina@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6562-9964>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Влияние женских половых гормонов на регуляцию процессов образования и резорбции костной ткани, а также воздействие избытка или дефицита половых гормонов на функцию почек связано с развитием кардиоваскулярных осложнений у пациенток на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП). **ЦЕЛЬ** – изучить взаимосвязи дефицита эстрадиола и избыточного содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин в пери- и постменопаузе, получающих лечение программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 119 женщин от 34 до 57 лет с ХБП 5Д стадии. Концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола 2, склеростина и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА на анализаторе «Multiscan EX» («ThermoFisher Scientific Inc.», Финляндия) наборами ООО «Компания Алкор-Био» (РФ) и типа «сэндвич» производителя «Cloud-Clone Corp.» (США). Эхокардиография выполнялась на аппарате «ALOKA 4000 Aplio» («Toshiba», Япония) в режиме доплера. Определяли фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), пиковую систолическую скорость в дуге аорты (Vps – peak systolic velocity); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определяли у женщин при ИММЛЖ больше 95 г/м<sup>2</sup>. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены прямая корреляция между высоким уровнем ФСГ и склеростина; ФСГ и FGF-23; обратная корреляция между низким уровнем эстрадиола 2 и склеростина; эстрадиола 2 и FGF-23, выраженные в группах больных с более тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У женщин, находящихся на гемодиализе, минерально-костные и кардиоваскулярные отклонения связаны как с собственно почечной недостаточностью, так и с изменениями в системе женских половых гормонов. Снижение уровня эстрадиола вызывает повышение заведомо нефротоксичного ФСГ и способствует избыточному синтезу склеростина – ключевого фактора минерально-костных и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

**Ключевые слова:** гемодиализ, постменопауза, минерально-костные нарушения, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, склеростин, фактор роста фибробластов-23

**Для цитирования:** Малахова Н.Г., Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Боцьева В.Х., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гиреева Е.Ю., Цаллагова Л.В., Гурина А.Е. Дисбаланс эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона связан с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2022;26(3):72-79. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-72-79

# ESTRADIOL AND FOLLICLE-STIMULATING HORMONE IMBALANCE ASSOCIATED WITH MINERAL-BONE METABOLISM DISTURBANCES AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN WOMEN ON HEMODIALYSIS

*Nina G. Malakhova<sup>1</sup>, Fatima U. Dzgoeva<sup>2✉</sup>, Oleg V. Remizov<sup>3</sup>, Victoria H. Botsieva<sup>4</sup>, Zarina R. Ikoeva<sup>5</sup>, Victoria G. Goloeva<sup>6</sup>, Elena Yu. Gireyeva<sup>7</sup>, Larisa V. Tsallagova<sup>8</sup>, Alla E. Gurina<sup>9</sup>*

<sup>1,8</sup> Department of Obstetrics and Gynecology №1, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

<sup>2, 5, 6, 7</sup> Department of Internal Medicine №5, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

<sup>3</sup> Department of Radiology with radiotherapy and oncology, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

<sup>9</sup> Department of Biochemistry, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia Alania, Russia

<sup>1</sup> missis.sviv2014@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5564-9948>

<sup>2</sup> fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

<sup>3</sup> oleg\_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

<sup>4</sup> bosionvi@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0539-8666>

<sup>5</sup> zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

<sup>6</sup> vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

<sup>7</sup> geiu-dag@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7257-2812>

<sup>8</sup> Profesortsallagova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0514-3038>

<sup>9</sup> allagurina@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6562-9964>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** The influence of female sex hormones on the regulation of the processes of formation and resorption of bone tissue, as well as the effect of excess or deficiency of sex hormones on renal function is associated with the development of cardiovascular complications in patients at different stages of chronic kidney disease. **THE AIM:** to study the relationship between estradiol deficiency and excess FSH content with disorders of mineral and bone metabolism and cardiovascular complications in postmenopausal women on hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** 119 women from 34 to 57 years old on hemodialysis were examined. The concentration of follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol2, sclerostin, and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) was determined using a sandwich-variant solid-phase ELISA on a «Multiscan EX analyzer» («ThermoFisher Scientific Inc.», Finland) with kits of «Alkor-Bio Company» (Russian Federation) and sets of "sandwich" type manufactured by Cloud-Clone Corp., USA. Echocardiography was performed using an «ALOKA 4000 Aplio» (Toshiba, Japan) in Doppler mode. Determined the left ventricular ejection fraction (LVEF), peak systolic velocity in the aortic arch (Vps – peak systolic velocity); LV myocardial mass index (LVMI). Left ventricular hypertrophy (LVH) was defined with LVMI greater than 95 g / m2 in women. **RESULTS.** There was a direct correlation between high levels of FSH and high levels of sclerostin, FSH, and FGF23, an inverse correlation between low levels of estradiol2 and sclerostin, estradiol2 and FGF23, expressed in groups of patients with more severe changes in LVMI and Vps. **CONCLUSION.** In women on hemodialysis, bone mineral and cardiovascular abnormalities are associated with both renal failure proper and changes in the system of female sex hormones. A decrease in estradiol levels causes an increase in the nephrotoxic FSH and contributes to the excessive synthesis of sclerostin, a key factor in bone-mineral and cardiovascular complications in CKD.

**Keywords:** hemodialysis, postmenopause, bone mineral disorders, follicle-stimulating hormone, estradiol, sclerostin, FGF23

**For citation:** Malakhova N.G., Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Botsieva V.Kh., Ikoeva Z.R., Goloeva V.G., Gireyeva E.Yu., Tsallagova L.V., Gurina A.E. Estradiol and follicle-stimulating hormone imbalance associated with mineral-bone metabolism disturbances and cardiovascular complications in women on hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):72-79 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-72-79

## ВВЕДЕНИЕ

При ХБП отмечается крайне неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз. Усиление кальцификации сосудов и их жесткости происходит синхронно с нарушением метаболизма костной ткани. Было показано, что это совпадение является частью прямого ингибирования кальцификации сосудов, что является компенсаторным механизмом, но также приводит к низкому метаболизму костной ткани. Увеличение артериальной жесткости обусловлено влиянием ингибиторов метаболизма костной ткани, таких как остеопротег-

рин, фетuin-A, матричный белок Gla, склеростин, фактор роста фибробластов-23 и другие, которые играют существенную роль в прогрессировании кальцификации сосудов и тесно связаны с функцией почек [1, 2]. Снижение продукции женских половых гормонов, как известно, играет ведущую роль в развитии постменопаузального остеопороза. Особенно это актуально при хронической болезни почек (ХБП), так как нормальный уровень эстрогенов ассоциируется с замедлением прогрессирования гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [3, 4]. Однако гипостро-

генизм не является единственной причиной прогрессирующего снижения экскреторной функции почек, поэтому заместительная терапия эстрогенами не может полностью предотвратить развитие терминальной почечной недостаточности (тПН). Компенсаторное увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) неблагоприятно влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). подавляющее влияние на функцию почек которого считается доказанным [5, 6]. Таким образом, учитывая идентичность связей половых гормонов с функцией почек и факторами минерально-костных нарушений, мы сочли обоснованным поиск дополнительных механизмов развития минерально-костных осложнений у женщин и их коррекции при ХБП.

Цель исследования – изучить взаимосвязи дефицита эстрадиола и избыточного содержания ФСГ с нарушениями минерально-костного метаболизма и кардиоваскулярными осложнениями у женщин с ХБП 5Д стадии.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Представлены результаты поперечного (кросс-секционного) исследования 119 женщин в возрасте от 34 до 57 лет, находящихся на гемодиализе в различных диализных центрах Республики Северная Осетия–Алания. Исследования проводились в период с февраля 2018 года по апрель 2020 года. Всеми пациентками было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом

ФГБУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол заседания № 7.4 от 13.11.2017 года).

**Анкетирование.** Каждая пациентка заполняла анкету акушерско-гинекологического анамнеза (возраст менархе и менопаузы, течение перименопаузального периода, терапевтические подходы в отношении прошлых и нынешних гинекологических проблем и др). **Определение сывороточной концентрации ФСГ и эстрадиола 2, склеростина и FGF-23** проводилось с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА на полуавтоматическом анализаторе «Multiscan EX» («Thermo Fisher Scientific Inc.», Финляндия) с использованием коммерческих наборов ООО «Компания Алкор-Био» и коммерческих наборов для непрямого неконкурентного гетерогенного ИФА типа «сэндвич» производителя «Cloud-Clone Corp., USA».

**Эхокардиография** выполнялась на аппарате «ALOKA 4000», «Aplio» («Toshiba», Япония) в режиме доплера. Определяли ФВ ЛЖ, Vps (peak systolic velocity) для количественной оценки гемодинамических изменений в аорте, косвенно свидетельствующих о состоянии сосудистой стенки аорты; ИММЛЖ – гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) ставилась при ИММЛЖ больше 95 г/м<sup>2</sup> у женщин.

Статистический анализ проводили с использо-

Таблица 1 / Table 1

**Клиническая характеристика женщин, находящихся на гемодиализе, в зависимости от менопаузального статуса**  
**Clinical characteristics of women on hemodialysis, depending on the menopausal status**

| Показатели<br>(диапазон нормальных значений) | Пременопауза,<br>n=17 | Перименопауза,<br>n=41 | Постменопауза,<br>n= 61 | p<br>для тренда |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------|
| Возраст, лет                                 | 39,06±5,25            | 49,22±6,24             | 53,08±4,46              | <0,001          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                       | 24,32±3,42            | 25,28±3,17             | 23,45±2,76              | 0,075           |
| Гемоглобин, г/л                              | 113 (87–138)          | 101 (79–126)           | 96 (74–112)             | <0,01           |
| АГ, n (%)                                    | 7 (28,6)              | 11 (35,3)              | 31 (47,5)               | 0,017           |
| ИММЛЖ, <95 г/м <sup>2</sup>                  | 122,2±11,3            | 149,2±9,6              | 174,5±8,1               | <0,002          |
| Vps, <55 см/с                                | 80±3,1                | 101±2,2                | 122±2,4                 | <0,002          |
| ПТГ (9,5–75 пг/мл)                           | 98,6±11,3             | 197,4±15,8             | 346,7±33                | <0,001          |
| Сахарный диабет, n (%)                       | 3 (12,4)              | 4 (11,6)               | 11 (16,2)               | 0,027           |
| Склеростин, (0,21–0,98) нг/мл                | 0,84 (0,46–2,01)      | 0,97 (0,39–3,06)       | 1,165 (0,94–3,94)       | <0,002          |
| FGF-23, (20–60) пг/мл                        | 136,2±24,3            | 459±35,4               | 864,4±94,3              | <0,001          |
| Эстрадиол 2, (57–476) пг/мл                  | 65,5 (31,4–135,5)     | 19,14 (8,4–88,6)       | 5,64 (5,0–12,7)         | <0,001          |
| ФСГ, (1,2–21) МЕ/мл                          | 8,52 (6,24015015,92)  | 55,4 (29,5–81,1)       | 71,54 (54,61–89,17)     | <0,001          |

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение или частоты. n(%) – методы стандартной описательной статистики; ИМТ – индекс массы тела; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты; иПТГ – интактный паратгормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; FGF-23 – фактор роста фибробластов-23.

Note. Results are presented as medians (interquartile range), mean ± standard deviation, or frequencies n (%) – methods of standard descriptive statistics; here and in tables 2–4: BMI – body mass index, EF – ejection fraction, LVMI – LV myocardial mass index, Vps – peak systolic blood flow velocity in the aortic arch, iPTH – intact parathyroid hormone, FSH – follicle-stimulating hormone, FGF-23 – Fibroblast growth factor-23.

Таблица 2 / Table 2

**Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма, женских половых гормонов и ИММЛЖ у женщин, находящихся на гемодиализе, n=119**

**Relationships between markers of bone mineral metabolism, of female sex hormones and LVMI in women on hemodialysis, n = 119**

| Показатели                | ИММЛЖ, n=119                 |                     |                             |        |
|---------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------|--------|
|                           | <160 г/м <sup>2</sup> , n=47 |                     | ≥160г/м <sup>2</sup> , n=72 |        |
|                           | n %                          | n %                 | ОШ [95% ДИ]                 | p      |
| <b>Склеростин, нг/мл</b>  |                              |                     |                             |        |
| <0,76                     | 25 53,2                      | 21 29,2             | 1                           | 0.0001 |
| [0,76–1,151]              | 17 36,2                      | 24 33,3             | 2.69 [1.79; 6.28]           |        |
| ≥1,151                    | 5 10,6                       | 27 37,5             | 3.84 [1.68; 7.36]           |        |
| Склеростин, медиана нг/мл | 0,84(0,36–3,24)              | 1,12(0,36–3,14)     | 4,31 [2.29; 8.17]           | 0.0002 |
| <b>FGF-23, пг/мл</b>      |                              |                     |                             |        |
| <234                      | 18 38,2                      | 20 27,7             | 1                           | 0.0001 |
| 234–676                   | 16 34,1                      | 23 31,9             | 2.36 [2.24; 4.71]           |        |
| ≥676                      | 13 27,7                      | 29 40,4             | 4.74 [2.8 3; 13.6]          |        |
| FGF-23 медиана пг/мл      | 346 (192–1056 )              | 389(241–1081)       | 1.31 [1.24; 1.46]           | 0.0001 |
| <b>Эстрадиол 2 пг/мл</b>  |                              |                     |                             |        |
| ≥6,42                     | 15 36,2                      | 38 52,7             | 1                           | 0,001  |
| [6,42–5,81]               | 14 31,9                      | 27 37,6             | 1.89[ 1.63;2.71]            |        |
| <5,81                     | 18 31,9                      | 07 09,7             | 2.26 [1.74;2.87 ]           |        |
| Эстрадиол 2 медиана пг/мл | 5,52 (5,01–10,22)            | 5,18 (5,00–8,12)    | 3.79 [1.65; 6.21]           | 0.0001 |
| <b>ФСГ, МЕ/мл</b>         |                              |                     |                             |        |
| <61,24                    | 19 40,4                      | 17 23,6             | 1                           |        |
| [61,24–85,22]             | 16 34,1                      | 23 31,9             | 2.48 [1.27; 3.71]           | 0.0001 |
| ≥85,22                    | 12 25,5                      | 32 44,5             | 4.63 [2.91; 9.52]           |        |
| ФСГ медиана МЕ / мл       | 53,29 (31,65–72,12)          | 64,56 (49,32–83,19) | 3,42 [2.37; 7.34]           | 0.0002 |

Примечание. Использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). ФСГ – фолликулостимулирующий гормон. Note. The method of regression analysis was used to determine the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). FSH – follicle-stimulating hormone

ванием методов стандартной описательной статистики [медианы и межквартильные интервалы, средние значения ± стандартное отклонение и частоты n (%)], корреляционного анализа (ранговый коэффициент корреляции Спирмена). метода регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для однофакторного и многофакторного анализов. Применяли программы «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США, 2010) и «SPSS 22.0» («SPSS Inc», США). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Статус менопаузы определяли на основании ответов на анкету самоотчета относительно анамнеза или аменореи. Пременопаузу определяли как наличие регулярных menses в течение последних 3 мес. Перименопаузу определяли как

наличие menses в течение последних 3 мес с нарушением menses цикла в год, предшествующий опросу, или как 3–11 мес аменореи. Постменопаузу определяли как прекращение menses минимум на 12 мес [17, 19].

Как свидетельствуют данные табл. 1, по мере прогрессирования менопаузального статуса от пременопаузы до постменопаузы у женщин в состоянии терминальной уремии отмечено усугубление признаков, характерных для уремии (анемия, АГ, сердечно-сосудистые осложнения, гиперпаратиреоз и изменения морфогенетических белков-регуляторов костного метаболизма). Таково же направление изменений основных половых гормонов женщин (эстрадиол 2 и ФСГ).

Данные табл. 2 указывают на выявленную тесную прямую связь между высоким уровнем ИММЛЖ и высоким уровнем склеростина, высоким уровнем FGF-23 и высоким уровнем ФСГ. Менее сильная, но достоверная связь установлена между высоким уровнем ИММЛЖ и снижением концентрации эстрадиола 2. Медиана уровней эстрадиола 2 и ФСГ в группе больных с более тяжелыми показателями ИММЛЖ значительно отличалась от таковых в группе с умеренными значениями ИММЛЖ ( $p = 0,0002$  и  $p = 0,0001$ ).

Данные табл. 3 указывают на то, что в отличие от более низкого уровня Vps высокий уровень Vps был связан с высоким уровнем склеростина, FGF-23 и высоким уровнем ФСГ. Наличие высокого уровня Vps также было достоверно связано с наиболее низким уровнем эстрадиола 2. Медиана склеростина, FGF-23 и ФСГ, также как медиана эстрадиола 2 в группе больных с выраженными и тяжелыми изменениями Vps, значительно отли-

Таблица 3 / Table 3

**Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма, женских половых гормонов и показателями Vps у женщин, находящихся на гемодиализе, n=119**

**Relationships between markers of bone mineral metabolism, female sex hormones and Vps in women on hemodialysis, n = 119**

| Показатели                  |               | Vps, n=119              |                        |                   |        |
|-----------------------------|---------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------|
|                             |               | Vps <100 см/с,<br>n =44 | Vps ≥100 см/с,<br>n=75 |                   |        |
|                             |               | n %                     | n %                    | ОШ [95 % ДИ]      | P      |
| Склеростин, нг/мл           |               |                         |                        |                   |        |
|                             | <0,86         | 25 56,8                 | 16 21,3                | 1                 | 0,0001 |
|                             | [0,86–1,154]  | 14 31,8                 | 25 33,4                | 2.62 [1.29; 5.13] |        |
|                             | ≥1,154        | 05 11,4                 | 34 45,3                | 2,75 [1.19; 4.32] |        |
| Склеростин, медиана, нг/мл  |               | 0,81(0,38–3,19)         | 1,12(0,41–3,15)        | 4,16 [2.21; 6.51] | 0,0002 |
|                             |               |                         |                        |                   |        |
| FGF-23, пг/мл               |               |                         |                        |                   |        |
|                             | <268          | 24 54,5                 | 13 17,3                | 1                 | 0,0002 |
|                             | 268-625       | 11 25,0                 | 29 38,7                | 2.79 [1.83; 4.29] |        |
|                             | ≥625          | 09 20,5                 | 33 44,0                | 3.72 [1.64; 6.26] |        |
| FGF-23, медиана, пг/мл      |               | 376 (214– 951 )         | 431(243–1057)          | 4,61 [2.5; 8.12]  | 0,0002 |
|                             |               |                         |                        |                   |        |
| Эстрадиол 2, пг/мл          |               |                         |                        |                   |        |
|                             | <5,79         | 13 29,5                 | 36 48,0                | 1                 |        |
|                             | [5,79-6,41]   | 14 31,8                 | 26 34,7                | 3.21 [1.43; 4.95] |        |
|                             | ≥6,41         | 17 38,6                 | 13 17,3                | 5.69 [2.87; 10.6] |        |
| Эстрадиол 2, пг/мл, медиана |               | 5,54(5,03–10,19)        | 5,16(5,01–8,02)        | 2,21 [2.38;1.91]  | 0,0001 |
|                             |               |                         |                        |                   |        |
| ФСГ, МЕ/мл                  |               |                         |                        |                   |        |
|                             | <62,36        | 28 63,6                 | 15 20,0                | 1                 | 0,0001 |
|                             | [62,36-89,15] | 12 27,4                 | 28 37,3                | 2.36 [1.28; 4.41] |        |
|                             | ≥89,15        | 04 09,0                 | 32 42,7                | 4.62 [2.81; 12.2] |        |
| ФСГ, медиана, МЕ/мл         |               | 54,26(32,75–69,31)      | 66,84(48,21–85,12)     | 1.78 [1.36; 1.54] | 0,0001 |

Примечание. Использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) ФСГ – фолликулостимулирующий гормон. Note. The method of regression analysis was used to determine the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (95% CI). FSH – follicle-stimulating hormone.

чалась от таковой в группе с умеренными изменениями Vps ( $p=0,0001$ ,  $p=0,0002$ ). Анализ соотношений величин ИММЛЖ с уровнем эстрадиола 2 и ФСГ показал прямую корреляцию между ИММЛЖ и высоким уровнем ФСГ и обратную корреляцию с наиболее низким уровнем эстрадиола (в группах 1-го и 3-го тертиля), выраженную при более тяжелых изменениях ИММЛЖ ( $\geq 160$  г/м<sup>2</sup>):  $p=0,33$ ;  $p<0,0005$  для ФСГ и  $p=-0,38$ ;  $p<0,0001$  для эстрадиола 2). Анализ соотношений величин Vps с уровнем эстрадиола 2 и уровнем ФСГ показал прямую корреляцию между Vps и высоким уровнем ФСГ и обратную корреляцию с наиболее низким уровнем эстрадиола (в группах 1-го и 3-го тертиля), выраженную при более тяжелых изменениях Vps ( $\geq 100$  см/с):  $p=0,33$ ;  $p<0,0001$  и  $p=-0,38$ ;  $p=0,0005$  соответственно). Анализ соотношений содержания склеростина с уровнем эстрадио-

ла 2 и ФСГ показал прямую корреляцию между уровнем склеростина и ФСГ и обратную корреляцию между уровнем склеростина и эстрадиола ( $p=0,35$ ;  $p=0,0001$  и  $p=-0,14$ ;  $p=0,0379$  соответственно). Анализ соотношений содержания FGF-23 с уровнем эстрадиола 2 и ФСГ показал прямую корреляцию между уровнем FGF-23 и ФСГ и обратную корреляцию между уровнем FGF23 и эстрадиола 2 ( $p=0,38$ ;  $p<0,0002$  и  $p=-0,33$ ;  $P=0,0005$  соответственно). В общей группе пациенток ( $n=119$ ) выявлена достоверная обратная корреляция между уровнем сывороточного склеростина и эстрадиола 2 ( $p=-0,36$ ;  $p<0,0002$ ), и прямая – между уровнем склеростина и ФСГ ( $p=0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании выявлена тесная прямая корреляция между высоким

уровнем ФСГ и высоким уровнем склеростина, ФСГ и FGF-23, обратная корреляция между низким уровнем эстрадиола 2 и склеростином, эстрадиола 2 и FGF-23, выраженная в группах больных с более тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps. Исследования последних лет установлено, что высокий уровень циркулирующего ФСГ является независимым фактором риска дисфункции почек у женщин в постменопаузе и что неблагоприятное влияние ФСГ более сильно у пожилых женщин ( $> 61$  года) [7, 8]. Менопауза характеризуется аменореей в течение, как минимум, 12 мес, сопровождающейся снижением эстрадиола и компенсаторным повышением концентрации ФСГ в результате недостаточности функции яичников. На фоне нехватки эстрогенов постепенно развивается постменопаузальный остеопороз, вследствие избытка ФСГ нарушается функция почек [9]. У пациенток

на гемодиализе часто развиваются ассоциированные с поражением почек гиперпролактинемия и гипогонадизм, что ведет к аменорее и преждевременной менопаузе у молодых женщин. Появляются все больше доказательств того, что менопауза ускоряет прогрессирование уремии, хотя лежащие в основе механизмы до конца не изучены [10]. В этой связи обсуждают роль снижения уровня эстрадиола, связанное с менопаузой, который обладает выраженным нефропротективным действием (в том числе уменьшает гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз). Предыдущие исследования показали, что повышенный уровень ФСГ может влиять на метаболизм негонадных органов, таких как печень, жировая ткань и костная ткань [11]. Более того, установили, что рецептор ФСГ экспрессируется в ткани почек, и было показано, что ФСГ способствует развитию почечного тубулоинтерстициального фиброза у женщин посредством пути протеинкиназа В (АКТ) / гликоген–синтаза–киназа (GSK)– $3\beta$  /  $\beta$ -катенин [12]. Таким образом, было предположено, что измененный уровень женских половых гормонов, и прежде всего эстрадиола и ФСГ, тесно связанный с нарастанием тяжести уремии, связан и с другими характерными для конечных стадий ХБП изменениями: нарушением минерально-костного метаболизма и сердечно-сосудистыми осложнениями в постменопаузе, находящихся на диализе. Это, прежде всего, высокий уровень склеростина и FGF-23, свидетельствующие о сердечно-сосудистых осложнениях не только в связи с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, но и о доказанном прямом токсическом воздействии FGF-23 на кардиомиоциты. Постменопаузальный остеопороз (ПО), наиболее распространенный тип остеопороза, в основном вызван замедленным несбалансированным обменом костной ткани, который характеризуется повышенной резорбцией кости, превышающей образование костной ткани, после снижения эстрогена [13]. В качестве одной из причин замедления костного обмена предполагается повышение уровня склеростина [14]. Белок склеростин, продуцируемый и высвобождаемый остеобlastами, играет ключевую роль в механизме торможения остеобластогенеза. Тормозящее влияние склеростина на Wnt/ $\beta$ -катенин сигнальную систему приводит к снижению концентрации  $\beta$ -катенина в цитоплазме и ядре остеобlastа, что сопровождается угнетением пролиферации и дифференцировки остеобlastов [15]. Недавние исследования *in vitro* установили, что эстроген подавляет экспрессию склеростина в остеобlastах,

мезенхимальных стромальных клетках и остеобlastических клетках [16]. Кроме того, данные *in vivo* на модели мышей с удаленными яичниками и исследования клинической популяции показали, что уровни склеростина отрицательно коррелируют с уровнями эстрогенов [17]. И наоборот, антитела к склеростину значительно увеличивают минеральную плотность костной ткани у женщин с ПО [18, 19]. Таким образом, представляется, что склеростин играет одну из ключевых ролей в патогенезе минерально-костных нарушений и, соответственно, сердечно-сосудистых осложнений и может стать ценным объектом коррекции у женщин с менопаузальными отклонениями, находящихся на гемодиализе.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин, находящихся на гемодиализе, минерально-костные и сердечно-сосудистые отклонения связаны как с собственно почечной недостаточностью, так и с изменениями в системе женских половых гормонов. Снижение уровня эстрадиола вызывает компенсаторное повышение заведомо нефротоксичного ФСГ, с другой стороны – способствует избыточному синтезу склеростина – ключевого фактора минерально-костных и сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Stavrinou E, Sarafidis P, Loutradis C et al. Associations of serum sclerostin and DKK-1 protein with future cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35, Supplement\_3, gfaa142.P1252. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1252
2. Stavrinou E, Sarafidis P, Loutradis C et al. Associations of serum sclerostin and DKK-1 protein with future cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35, Supplement\_3, gfaa142.P1252. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1252
3. Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(5):710–719. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.019
4. Lee WL, Cheng MH, Tarng DC et al. The benefits of estrogen or selective estrogen receptor modulator on kidney and its related disease-chronic kidney disease-mineral and bone disorder: osteoporosis. *J Chin Med Assoc* 2013; 76(7):365–371. doi: 10.1016/j.jcma.2013.03.010
5. Pei F, Zhou Z, Li Y, Ren Y et al. Chronic kidney disease in Chinese postmenopausal women: A cross-sectional survey. *Niger J Clin Pract* 2017; 20(2):153–157. doi: 10.4103/1119-3077.198314
6. Park YJ, Kim JM. Klotho and Postmenopausal Hormone Replacement Therapy in Women with Chronic Kidney Disease. *J Menopausal Med* 2018; 24(2):75–80. doi: 10.6118/jmm.2018.24.2.75
7. Kumar TR. Extragonadal Actions of FSH: A Critical Need for Novel Genetic Models. *Endocrinology* 2018;159(1):2–8. doi: 10.1210/en.2017-03118
8. Li Q, Zheng D, Lin H et al. High Circulating Follicle-Stimulating Hormone Level Is a Potential Risk Factor for Renal Dysfunction in Post-Menopausal Women. *Front. Endocrinol* 2021; 12:627903. doi: 10.3389/fendo.2021.627903

9. Jung ES, Choi EK, Park BH et al. Serum Follicle-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Post-Menopausal Korean Women. *J Clin Med* 2020; 9(4):1161. doi: 10.3390/jcm9041161.

10. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1991–1997. doi: 10.1210/jc.2009-2

11. Peng J, Dong Z, Hui Z et al. Bone Sclerostin and Dickkopf-related protein-1 are positively correlated with bone mineral density, bone microarchitecture, and bone strength in postmenopausal osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22:480. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04365-8>

12. Zhang K, Kuang L, Xia F et al. Follicle-stimulating hormone promotes renal tubulointerstitial fibrosis in aging women via the AKT/GSK-3 $\beta$ /catenin pathway. *Aging Cell* 2019; 18(5):e12997. doi: 10.1111/ace1.12997

13. Jäckle K, Kolb JP, Schilling AF, Schlickewei C, Amling M, Rueger JM et al. Analysis of low-dose estrogen on callus BMD as measured by pQCT in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21(1):1

14. Ueland T, Stiglen L, Bollerslev J. Bone matrix levels of Dickkopf and Sclerostin are positively correlated with bone mass and strength in postmenopausal Osteoporosis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(12):2896. doi:10.3390/ijms20122896

15. Kazuhiro M, Yasuhiro K, Masanori K et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5525. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>

16. Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone* 2017;96:45–50. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.024

17. Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2020;508:221–227. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.02

18. Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Саламова ЭЭ и др. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. *Нефрология* 2017; 21(5): 28–35. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35

Dzgoeva FU, Sopoev MJ, Salamova EE et al. Osteoprotegerin and RANKL: role in the development of cardiovascular complications in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):28–35 (In Russ.)

19. Kumar TR. Extragonadal Actions of FSH: A Critical Need for Novel Genetic Models. *Endocrinology* 2018; 159(1):2–8. doi: 10.1210/en.2017-03118

#### Сведения об авторах:

Малахова Нина Геннадиевна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра акушерства и гинекологии №1, аспирант. Тел.: + 79888386237; E-mail: missis.sviv2014@yandex.ru, ORCID : 0000-0001-5564-9948

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна, д-р мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8 918 822 83 45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич, д-р мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онко-

логией. Тел.: (8 867) 530397; E-mail: oleg\_remizov@mail.ru ORCID: 0000-0003-4175-5365

Боциева Виктория Хадзибатовна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра биохимии, аспирант. Тел.: +79288573355; E-mail: bosionvi@yandex.ru ORCID:0000-0002-0539-8666

Икоева Зарина Руслановна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5, аспирант. Тел.: +79188304719; E-mail: zariikosha@mail.ru ORCID: 0000-0002-4183-2335

Голоева Виктория Герсановна

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5, аспирант. Тел.: +79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5310-889X

Доц. Гиреева Елена Юрьевна, канд. мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +79284972808; E-mail: geiu-dag@mail.ru, ORCID:0000-0002-7257-2812

Проф. Цаллагова Лариса Владимировна, д-р мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующая кафедрой. Тел.: +7918 8278686; E-mail: Profesortsallagova@mail.ru ORCID: 0000-0003-0514-3038

Доц. Гурина Алла Евгеньевна, канд. мед. наук

362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра биохимии, заведующая кафедрой. Тел.: +79188258355; E-mail: allagurina@yandex.ru ORCID: 0000-0002-6562-9964

#### About the authors:

Postgraduate student Nina G. Malakhova, MD

362040, Russia, Republic of North Ossetia -Alania, Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Obstetrics and Gynecology No. 1. Phone: +79888386237; E-mail: missis.sviv2014@yandex.ru, ORCID : 0000-0001-5564-9948

Prof. Fatima U. Dzgoeva MD, PhD, DMedSci

362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy » Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, professor. Phone: 8 918 822 83 45; E-mail:fdzgoeva@mail.ru ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci

362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Rus-

sian Ministry of Health, Department of Radiology with radiotherapy and oncology, professor. Phone: (8 867) 530397; E-mail: oleg\_remizov@mail.ru ORCID: 0000-0003-4175-5365

Postgraduate student Victoria H. Botsieva, MD  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Biochemistry. Phone: + 79288573355; E-mail: bosionvi@yandex.ru ORCID: 0000-0002-0539-8666

Postgraduate student Zarina R. Ikoeva, MD  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone: + 79188304719; E-mail: zariikosha@mail.ru ORCID: 0000-0002-4183-2335

Postgraduate student Victoria G. Goloeva, MD  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone: +79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5310-889X

Associate Prof. Elena Yu. Gireeva, MD, PhD  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Associate Prof. Phone: +79284972808; E-mail: geiu-dag@mail.ru ORCID: 0000-0002-7257-2812

Prof. Larisa V. Tsallagova, MD, PhD, DMedSci  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Head of Department. Тел.: +7918 8278686; E-mail: Profesortsallagova@mail.ru ORCID: 0000-0003-0514-3038

Associate Prof. Alla E. Gurina, MD, PhD  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Biochemistry, Head of Department. Phone: +79188258355; E-mail: allagurina@yandex.ru ORCID: 0000-0002-6562-9964

**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 interest.**

Статья поступила в редакцию 04.09.2021;  
одобрена после рецензирования 01.12.2021;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 04.09.2021;  
approved after reviewing 01.12.2021;  
accepted for publication 25.07.2022

© Е.С. Русакова, Э.К. Петросян, М.С. Молчанова, В.А. Гаврилова, А.В. Рыжова, Б.Л. Кушнир, П.Э. Повилайтите, П.В. Шумилов, 2022  
УДК [616.61-008.6-053.2-02 : 577.175.62]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-80-87

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКОФЕНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЦИКЛОСПОРИНА А В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ СО СТЕРОИДЗАВИСИМЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Екатерина Сергеевна Русакова<sup>1</sup>, Эдита Константиновна Петросян<sup>2,3✉</sup>,  
Мария Сергеевна Молчанова<sup>4</sup>, Валерия Аркадьевна Гаврилова<sup>5,6</sup>,  
Анастасия Вадимовна Рыжова<sup>7</sup>, Берта Леонидовна Кушнир<sup>8</sup>,  
Патриция Эдмундовна Повилайтите<sup>9</sup>, Петр Валентинович Шумилов<sup>10</sup>

<sup>1,2,5,7,8</sup> Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>3,4,6,10</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Россия;

<sup>9</sup> патологоанатомическое бюро Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>1</sup> sweetramona@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2967-1022

<sup>2,3</sup> ed3565@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5160-4512

<sup>4</sup> maria\_molchanova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8831-6410

<sup>5,6</sup> gavrilo\_v\_a@rdkb.ru, ORCID: 0000-0002-4629-8258

<sup>7</sup> anastasiya.ryzhova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505

<sup>8</sup> kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222

<sup>9</sup> povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349

<sup>10</sup> peter\_shumilov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9567-6761

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Лечение стероидзависимого нефротического синдрома (СЗНС) является актуальной проблемой в детской нефрологии, так как правильный подбор стероидсберегающей терапии позволяет значительно продлить ремиссию заболевания и уменьшить дозу глюкокортикоидов. **ЦЕЛЬ:** сравнение эффективности циклоsporина А (ЦсА) и микофеноловой кислоты (МФК) у детей с СЗНС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 91 ребенок (30 девочек, 61 мальчик) с диагнозом СЗНС, наблюдавшийся с 2015 по 2020 г. Возраст дебюта заболевания – 3 года [2; 1; 5,0], возраст начала стероидсберегающей терапии – 8 лет [4,0; 16,0]. Всем детям проведено стандартное клинко-лабораторное обследование и морфологическое исследование биоптата почки. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** ЦсА получали 25 детей, МФК – 66 детей. Длительность стероидсберегающей терапии – 36 мес [29; 44]. До назначения стероидсберегающей терапии частота рецидивов составляла 1,32±0,62 (0,5; 4,3) эпизодов в год, после – 0,5±0,58 (0; 2) (p<0,05). У детей на МФК частота рецидивов – 0,36±0,49 (0; 1,76) случаев в год, на ЦсА – 0,85±0,66 случаев в год (0; 2) (p<0,05). У 44 (48,4%) детей из 91 полностью отменён преднизолон. Длительность ремиссии на фоне приёма селективных иммуносупрессивных препаратов с отменой стероидов – 25 мес [6; 120]. У 15 детей (16,5%) – стойкая ремиссия НС с полной отменой иммуносупрессивной терапии. Из них 14 человек получали МФК и 1 – ЦсА ( $\chi^2=9,7$ , p=0,0021). Длительность наблюдения ремиссии – от 7 до 32,9 мес. Не было выявлено тяжёлых побочных эффектов ЦсА и МФК, требующих отмены терапии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлено достоверное уменьшение числа рецидивов СЗНС на фоне применения ЦсА и МФК. Отмечено значимо меньшее число рецидивов при лечении МФК по сравнению с ЦсА, в связи с чем рекомендовано назначение МФК в качестве стероидсберегающего препарата первого выбора у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом.

**Ключевые слова:** стероидзависимый нефротический синдром, микофеноловая кислота, циклоспорин А, преднизолон, дети

**Для цитирования:** Русакова Е.С., Петросян Э.К., Молчанова М.С., Гаврилова В.А., Рыжова А.В., Кушнир Б.Л., Повилайтите П.Э., Шумилов П.В. Сравнительная эффективность микофеноловой кислоты и циклоспорина А в лечении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. *Нефрология* 2022;26 (3):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-80-87

## COMPARATIVE EFFICACY OF MYCOPHENOLIC ACID AND CYCLOSPORINE A IN TREATMENT OF CHILDREN WITH STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME

Ekaterina S. Rusakova<sup>1</sup>, Edita K. Petrosyan<sup>2,3✉</sup>, Maria S. Molchanova<sup>4</sup>,  
Valeriya A. Gavrilova<sup>5,6</sup>, Anastasiya V. Ryzhova<sup>7</sup>, Berta L. Kushnir<sup>8</sup>,  
Patrisia E. Povilaitite<sup>9</sup>, Pyotr V. Shumilov<sup>10</sup>

<sup>1,2,5,7,8</sup> Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia<sup>3,4,6,10</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>9</sup> State institution of health care, Rostov region "Pathological Bureau", Rostov-on-Don, Russia<sup>1</sup> sweetramona@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2967-1022<sup>2,3</sup> ed3565@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5160-4512<sup>4</sup> maria\_molchanova@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8831-6410<sup>5,6</sup> gavrilo\_v\_a@rdkb.ru, ORCID: 0000-0002-4629-8258<sup>7</sup> anastasia.ry89@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505<sup>8</sup> kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222<sup>9</sup> povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349<sup>10</sup> peter\_shumilov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9567-6761

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) treatment is still an important problem in pediatric nephrology since the proper use of steroid-sparing agents can reduce the frequency of relapses and avoid steroid toxicity. **THE AIM** of our study was to compare the efficacy of cyclosporine A (CsA) and mycophenolic acid (MPA) in children with SDNS. **PATIENTS AND METHODS.** We observed 91 children (30 girls, 61 boys) with SDNS in 2015-2020. Age at the disease debut was 3 years [2; 1; 5; 0]. The age at steroid-sparing therapy debut was 8 years [4; 0; 16; 0]. All children received standard clinical and laboratory examinations and kidney biopsy. **RESULTS:** 25 children were treated with CsA, and 66 children were treated with MPA. The steroid-sparing therapy duration was 36 months [29; 44]. The frequency of relapses before the steroid-sparing therapy onset was  $1,32 \pm 0,62$  (0,5; 4,3)/year, during steroid-sparing therapy it became  $0,5 \pm 0,58$  (0; 2)/year ( $p < 0,05$ ). Relapse rate in the MPA group was  $0,36 \pm 0,49$  (0; 1,76)/year compared to  $0,85 \pm 0,66$  (0; 2)/year in the CsA group ( $p < 0,05$ ). Withdrawal of prednisolone was achieved in 44 (48,4%) children. The relapse-free period during steroid-sparing therapy with steroid withdrawal was 25 months [6; 120]. 15 children (16,5%) showed long-term stable remission with no immunosuppressive therapy. 14 of them were treated with MPA and only one with CsA ( $\chi^2=9,7$ ,  $p=0,0021$ ). The remission duration was 7-32,9 months. There were no severe side effects of CsA and MPA requiring discontinuation of therapy. **CONCLUSION:** steroid-sparing therapy of SDNS with CsA and MPA significantly reduces relapse frequency. Relapse risk in patients treated with CsA was significantly higher than with MPA. So, it is justified to prescribe MPA as a first-choice immunosuppressive therapy in patients with SDNS.

**Keywords:** steroid-dependent nephrotic syndrome, mycophenolic acid, cyclosporin A, prednisolone, children

**For citation:** Rusakova E.S., Petrosyan E.K., Molchanova M.S., Gavrilo V.A., Ryzhova A.V., Kushnir B.L., Povilaitite P.E., Shumilov P.V. Comparative efficacy of mycophenolic acid and cyclosporine A in treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3);80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-80-87

## ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром (НС) является одной из важнейших проблем в детской нефрологии ввиду его распространённости и сложности лечения. В рамках патогенетической терапии НС оправдано применение глюкокортикостероидов, однако, почти у половины пациентов развивается стероидная зависимость [1]. Наличие стероидзависимого нефротического синдрома (СЗНС) подразумевает длительное применение глюкокортикоидных препаратов, что чревато развитием побочных эффектов различной степени тяжести при сохранении рецидивов заболевания на фоне снижения дозы или попыток отмены преднизолона. В таких случаях альтернативной терапией для поддержания ремиссии становятся стероидсберегающие препараты, такие как алкилирующие агенты (циклофосфамид), левамизол, ингибиторы кальцинейрина (циклоsporин А, такролимус), ингибиторы синтеза нуклеотидов (микофенолата мофетил, микофеноловая кислота) и ритуксимаб [2–4]. Несмотря на достаточно большое количество проведенных в последнее время исследований, до сих пор нет единого мнения относительно разных вариантов лечения СЗНС.

Лечение циклоспорином А (ЦсА), как правило, даёт хороший эффект при поддержании ремиссии СЗНС и позволяет снизить дозу стероидов, но у многих пациентов после его отмены может развиться рецидив [5]. Кроме того, длительная терапия ЦсА сопровождается нефротоксичностью [6]. Микофеноловая кислота (МФК) доказала свою эффективность и хорошую переносимость у реципиентов почечного аллотрансплантата и в последнее время всё шире применяется при лечении СЗНС, хотя и с разными результатами [7–9].

В статье представлены результаты одноцентрового проспективного исследования, целью которого было определение эффективности различных стероидсберегающих препаратов – циклоspорина А и микофеноловой кислоты – у детей с СЗНС.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При проведении исследования были изучены данные 146 детей с диагнозом стероидзависимый нефротический синдром, получавших лечение в отделении нефрологии Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ с 2015 по 2020 г.

Диагноз СЗНС детям выставлялся на основании развития рецидива заболевания на фоне снижения дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены [10].

При проведении анализа данных в исследование были включены только дети, получающие в качестве стероидсберегающих иммуносупрессивных препаратов ЦсА («Сандиммун Неорал»®) и МФК («Майфортик»®). Дети, которым проводилась замена препаратов на такролимус или вводился ритуксимаб, были исключены из исследования. Также критерием включения была длительность наблюдения пациента в РДКБ не менее 2 лет.

В результате в окончательный анализ был включен 91 ребенок (30 девочек, 61 мальчик). Средний возраст детей при поступлении составил  $8,9 \pm 2,83$  (4,0; 16,0) года. Средний возраст дебюта заболевания был  $3,7 \pm 2,43$  (1,3; 13,0) года. Длительность течения заболевания до поступления в отделение нефрологии РДКБ составила  $61,4 \pm 26,9$  (16,0; 156,0) мес. Длительность наблюдения больных в отделении в среднем составила  $48,17 \pm 23,58$  (24,2; 73,0) мес.

Всем детям, включенным в исследование, при выявлении стероидзависимого нефротического синдрома для уточнения морфологической формы заболевания проводилась чрескожная пункционная нефробиопсия с обязательным выполнением световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии. В результате у подавляющего большинства – 69 детей (75,8 %) – была выявлена болезнь минимальных изменений (БМИ), у 17 детей (18,7 %) – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 3 детей (3,3 %), мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (МезПГН). У 2 детей (2,2 %), наряду с диффузным сглаживанием ножек подоцитов, отмечалось уменьшение толщины базальной мембраны ниже возрастной нормы, им был поставлен диагноз: сочетание болезни минимальных изменений с тонкими базальными мембранами (БМИ+ТБМ).

Для того, чтобы уменьшить токсическое воздействие стероидов, всем детям назначалась стероидсберегающая терапия. Схема назначения выглядела следующим образом. До 2017 года в качестве стероидсберегающего препарата всем детям, помимо преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут, назначался ЦсА в дозе 5–6 мг/кг/сут, до достижения в крови целевой концентрации препарата ( $C_0$ ) 70–140 нг/мл. Также доза ЦсА контролировалась по приросту азотистых шлаков в крови и при их нарастании более чем на 30 % от исходного уровня корректировалась. Дополнительных

нефробиопсий с целью выявления признаков нефротоксичности препаратов в нашем исследовании не проводилось. В дальнейшем, после 2017 г., лечение назначалось в соответствии с морфологическим диагнозом. Пациенты с ФСГС получали преднизолон и ЦсА в вышеуказанной дозировке. Дети с БМИ и МезПГН получали преднизолон и МФК в дозе 720–900 мг/м<sup>2</sup>/сут. Такой подход к назначению препаратов был обусловлен особенностями течения заболевания. Как известно, ФСГС имеет менее благоприятный прогноз, чем БМИ, и ЦсА назначался не только с целью иммуносупрессии, но и в связи с его свойством восстанавливать структуру и функцию подоцитов. На фоне приёма стероидсберегающих препаратов проводилось снижение дозы преднизолона, вплоть до его полной отмены. Затем, в течение 2 лет пациенты получали изолированно только селективный иммуносупрессивный препарат. В случае сохранения стойкой ремиссии без приёма преднизолона через 2 года от начала терапии начиналось постепенное снижение дозы иммуносупрессантов в течение 1,5–2 лет. Данная схема используется в нашем центре в связи с имеющимися сведениями о том, что более длительный курс лечения стероидсберегающими препаратами приводит к более стойкой ремиссии СЗНС [11, 12]. В случае возникновения рецидива заболевания пациентам вновь назначался преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут до получения трёх отрицательных результатов суточной протеинурии с последующим переходом на альтернирующий приём и снижением дозы.

Ряду пациентов стероидсберегающий иммуносупрессивный препарат назначался еще по месту жительства, до госпитализации в РДКБ, соответственно, без учёта морфологической формы заболевания.

За время наблюдения некоторым детям пришлось провести смену препарата в связи с сохранением рецидивов НС из-за неэффективности предыдущей иммуносупрессии или с учётом морфологического диагноза. Если по результатам биопсии был выставлен диагноз ФСГС, пациенту могли заменить МФК на ЦсА. Однако, если пациент в это время находился в стойкой ремиссии, смена препарата не проводилась. В результате 19 человек были переведены с ЦсА на МФК, 8 человек – с МФК на ЦсА. Необходимости сменить препарат из-за его плохой переносимости или признаков токсичности ни разу не возникало.

Всем детям проводилось стандартное обследование нефрологического профиля, включая биохимический анализ крови, суточную протеи-

нурию, концентрацию ЦсА в крови, вычисление скорости клубочковой фильтрации при помощи обновлённой формулы Шварца, 2009 г. [13]. Учитывая, что развитие СЗНС очень часто сопряжено с наличием аллергических заболеваний, детям проводился тщательный сбор аллергоанамнеза и определялся уровень сывороточного IgE.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Статистическая обработка данных проведена при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 10.0». Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений, их стандартных отклонений, медиан и интерквартильных размахов. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использован критерий  $\chi^2$  по Пирсону. При проверке равенства средних значений в двух выборках использовался t-критерий Стьюдента. При количестве наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент проведения статистического анализа, из 91 пациента, включённого в исследование, 25 человек получали ЦсА. Среди них 14 – имели морфологический диагноз БМИ, 9 – ФСГС и 2 – БМИ+ТБМ. МФК получали 66 человек. Среди них 55 детей – с БМИ, 8 – с ФСГС и 3 – с МезПГН.

Средняя продолжительность лечения селективными иммуносупрессивными препаратами составила  $56,4 \pm 37,2$  (31,2; 75,6) мес.

Отмечено достоверное снижение числа рецидивов НС на фоне лечения стероидсберегающими препаратами. До поступления в РДКБ частота рецидивов составляла  $1,32 \pm 0,62$  (0,5; 4,3) эпизодов в год. Частота рецидивов после начала наблюдения в РДКБ и назначения стероидсберегающей терапии была достоверно ниже и составила  $0,5 \pm 0,58$  (0; 2) эпизодов в год ( $p < 0,05$ ).

Выявлено достоверно меньшее количество рецидивов в год в группе детей, получавших МФК, по сравнению с ЦсА. Среди детей, получавших МФК, частота рецидивов составила  $0,36 \pm 0,49$  (0; 1,76) случаев в год. У детей, принимавших ЦсА, частота рецидивов составила  $0,85 \pm 0,66$  (0; 2) случаев в год ( $p < 0,05$ ).

При этом не было выявлено достоверных раз-

Таблица / Table

### Характеристика пациентов, включенных в исследование

#### Characteristics of patients included in the study

| Показатели                                                    | Все (n=91)                 |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Возраст при поступлении, лет                                  | 8 [ИКР 7,0; 11,0]          |
| Мальчики/девочки, n                                           | 61/30                      |
| Возраст дебюта заболевания, лет                               | 3 [ИКР 2,1; 5,0]           |
| Возраст назначения стероидсберегающей терапии, лет            | 8 [ИКР 4,0; 16,0]          |
| Длительность заболевания на момент госпитализации в РДКБ, мес | 52 [ИКР 38; 70]            |
| Длительность наблюдения в РДКБ, мес                           | 60 [ИКР 41; 78]            |
| Длительность стероидсберегающей терапии, мес                  | 36 [ИКР 29; 44]            |
| Морфологический диагноз, n (%):                               |                            |
| болезнь минимальных изменений                                 | 69 (75,8)                  |
| фокально-сегментарный гломерулосклероз                        | 17 (18,7)                  |
| мезангиопролиферативный гломерулонефрит                       | 3 (3,3)                    |
| болезнь минимальных изменений с тонкими базальными мембранами | 2 (2,2)                    |
| Отягощенный аллергоанамнез, n (%)                             | 34 (37,4)                  |
| Иммуносупрессивная терапия, n (%):                            |                            |
| ЦсА                                                           | 25 (27,5)                  |
| МФК                                                           | 66 (72,5)                  |
| Средняя концентрация ЦсА в крови в точке $C_{0t}$ , нг/мл     | $123,7 \pm 25,8$ (73; 145) |
| Побочные эффекты препаратов                                   |                            |
| ЦсА                                                           | 25 человек                 |
| гипертрихоз, n (%)                                            | 13 (52)                    |
| гиперплазия дёсен, n (%)                                      | 3 (12)                     |
| МФК                                                           | 66 человек                 |
| послабление стула, n (%)                                      | 6 (9,1)                    |
| усиленное выпадение волос, n (%)                              | 10 (15,2)                  |
| пальмарная эритема, n (%)                                     | 2 (3)                      |
| повышение АЛТ в крови, n (%)                                  | 3 (4,5)                    |

личий в частоте рецидивов до и после начала стероидсберегающей терапии в зависимости от морфологической формы НС ( $p > 0,05$ ).

На фоне проводимой терапии у 44 (48,4%) детей из 91 удалось добиться полной отмены преднизолона. Длительность ремиссии на фоне приёма селективных иммуносупрессивных препаратов с отменой стероидов составила 25 мес [ИКР 6; 120]. У 47 (51,6%) детей полной ремиссии достичь не удалось, т.е. отмечались рецидивы, требующие повторного назначения преднизолона.

Стойкой ремиссии НС с полной отменой иммуносупрессивной терапии удалось добиться у 15 детей (16,5%). Длительность наблюдения ремиссии составила от 7 до 32,9 мес. Из этих 15 детей 14 человек получали МФК и 1 ребенок – ЦсА ( $\chi^2=9,7$ ,  $p=0,0021$ ).

На фоне лечения ЦсА и МФК были отмечены ряд побочных эффектов, не потребовавших снижения доз или отмены терапии (см. таблицу).

У 34 детей (37,4%) был выявлен отягощенный аллергоанамнез (в виде атопического дерматита, поллиноза, бронхиальной астмы). Из них 26 человек имели морфологический диагноз БМИ, 7 человек – ФСГС и 1 человек – МезПГН. У 11 человек отмечалось повышение IgE в крови, средние значения его составили  $260 \pm 48$  (153; 394) МЕ/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено достоверное уменьшение частоты рецидивов НС на фоне применения стероидсберегающих препаратов. Эти данные согласуются с результатами многочисленных исследований, показавших, что назначение селективных иммуносупрессивных препаратов позволяет эффективно снизить кумулятивную дозу стероидов и значимо уменьшить число обострений заболевания. Так, например, в исследовании Nandi et al. число рецидивов у детей с СЗНС на фоне приёма микофенолатов удалось снизить с  $3,43 \pm 1,26$  до  $1,62 \pm 1,14$  эпизодов за 12 мес наблюдения [9]. А в исследовании А.Г. Агаронян и соавт. суммарная частота рецидивов на фоне приёма ЦсА и микофенолата мофетила (ММФ) снизилась с 2,2 до 0,7 эпизодов в год при средней длительности терапии 3 года [7]. Jellouli et al. получили снижение рецидивов на фоне приёма микофенолатов с 1,75 до 0,45 эпизодов в год [14].

В нашем исследовании была выявлена большая эффективность МФК при лечении СЗНС. При ее использовании НС рецидивировал достоверно реже, чем при ЦсА, и среди пациентов, достигших стойкой ремиссии НС с полной отменой иммуносупрессивной терапии, большинство (93,3%) получали микофенолаты. Таким образом, были получены достоверные данные о том, что у пациентов с СЗНС можно добиться стойкой ремиссии заболевания с отменой препаратов при помощи МФК. В этом отношении данные других исследований разнятся.

В последние два десятилетия изучению действия микофенолатов у детей со стероидчувствительным и стероидрезистентным НС и их сравнению с ингибиторами кальцинейрина было посвящено довольно много работ. Часть из них показали явное преимущество ЦсА при достижении ремиссии НС. В исследовании Dorresteijn et al. 2008 года на фоне приёма ММФ отмечалось 0,83 рецидивов на пациента в год, а на фоне ЦсА –

0,08, что составило достоверную разницу [15]. В исследовании Rahman et al. 2018 года также были отмечены достоверные различия в частоте рецидивирования НС. При приёме ЦсА они составили  $0,72 \pm 1,3$  эпизода, а при ММФ –  $1,5 \pm 1,44$  эпизода за 6 мес наблюдения [16]. Gellermann et al. показали в своей работе преимущество ЦсА над микофенолатами в первый год наблюдения за пациентами (0,24 эпизода против 1,1), но на второй год наблюдения эти препараты сравнивались в эффективности (0,2 и 0,4 эпизода в год). Однако в их исследовании проводилась замена терапии, т.е. на второй год микофенолаты получали те, кто до этого 1 год были на ЦсА [17]. Fujinaga et al. выявили хороший ответ на лечение микофенолатами после обострений на ЦсА, 85% пациентов оставались за время наблюдения в стойкой ремиссии и не получали стероидов, но по их протоколу лечения всем детям перед назначением ММФ вводился ритуксимаб [18].

Ряд исследователей выявили сравнимую эффективность ЦсА и ММФ. Многие из них, получив хороший эффект при лечении микофенолатами, пришли к выводу, что их можно рекомендовать как препараты первой линии при лечении СЗНС [7, 11, 19, 20]. Gellermann et al. и Tellier et al. показали, что при тщательном мониторинге концентрации микофенолатов в крови и более высоком AUC ( $>50$  мг · ч/л в исследовании Gellermann и  $>45$  мг · ч/л у Tellier) эффективность ММФ сравнима с ЦсА. При этом в обоих исследованиях не было выявлено увеличения побочных эффектов при повышении концентрации ММФ в крови [17, 21]. Dehoux et al. пришли к выводу, что лучший эффект при лечении микофенолатами отмечался у тех пациентов, кому начинали лечение в более молодом возрасте и ближе к дебюту заболевания, тем не менее почти все пациенты в исследовании (93,8%) имели обострение после отмены приёма ММФ [22]. Basu et al. выявили, что дети, получавшие такролимус, имели меньшее количество рецидивов, чем дети, получавшие ММФ, но после отмены иммуносупрессивной терапии НС у них рецидивировал достоверно чаще (2,0 рецидива после отмены такролимуса против 1,5 рецидивов после отмены ММФ) [23]. В исследовании П.А. Нырковой и соавт. в 2020 г. было установлено, что ремиссия СЗНС в течение 6 мес и 1 года чаще сохранялась у детей, получавших ММФ, чем у получавших ЦсА (67,7% детей на микофенолатах и 29,4% детей на ЦсА оставались в ремиссии в течение 6 мес, 58,1% и 23,5% – в ремиссии в течение 1 года) [24]. Таким образом, сведения о

том, какой стероидсберегающий препарат более эффективен при лечении СЗНС, довольно противоречивы.

Что касается нашего исследования, в случае назначения ЦсА лечение могло быть осложнено еще тем, что при его приёме необходим строгий контроль концентрации в крови, и нельзя исключить, что часть рецидивов НС могли быть обусловлены снижением целевой концентрации из-за невозможности динамичного и качественного наблюдения пациентов по месту жительства. А также, возможно, на результатах исследования сказалось то, что группа детей, получавших МФК, была значительно больше – 66 человек против 25 на ЦсА.

Нами не было выявлено зависимости частоты рецидивирования НС от его морфологической формы. Это, вероятно, связано с тем, что, с одной стороны, в структуре стероидзависимых нефротических синдромов основное место занимает болезнь минимальных изменений. Среди детей, получавших ЦсА, 56% имели этот диагноз, а среди получавших МФК – 83%. С другой стороны – при назначении стероидсберегающих препаратов мы старались применять дифференцированный подход. Дети с диагнозом ФСГС получали ЦсА, а с диагнозом БМИ и МезПГН – МФК. Но, тем не менее, часть детей с ФСГС также получали МФК, равно как и в группе детей с БМИ были пациенты, продолжающие получать ранее назначенный ЦсА, поскольку находились в стойкой ремиссии. Вероятно, сравнение эффективности данных двух групп препаратов при различных морфологических формах НС должно стать темой дальнейших исследований.

Полной отмены стероидной терапии удалось добиться у 48,4% детей. Это соответствует данным других исследований. Так, в работе Tellier et al. преднизолон удалось отменить у 38 из 76 пациентов (50%), и 12 (12,5%) человек в дальнейшем полностью прекратили приём ММФ [21]. Dehoux et al. добились отмены преднизолона на фоне лечения ММФ у 48 из 96 детей с СЗНС, а Ogarek et al. – у 11 человек из 23 [20,22].

Как и во многих других работах, посвященных применению микофенолатов при СЗНС, нами не было отмечено тяжелых побочных эффектов от лечения. Ни у одного пациента не возникло необходимости отменять терапию или менять препарат из-за его непереносимости. Отмеченные побочные действия в виде послабления стула или выпадения волос нельзя было отнести к тяжелым. Ни у кого из наблюдаемых пациентов не было отмечено таких эффектов, как лейкопения, частые

инфекции или диарея. Вместе с тем, на фоне приёма ЦсА также отмечались в основном только косметические побочные эффекты (гипертрихоз, гиперплазия дёсен). Выраженной азотемии, требующей отменить препарат, или артериальной гипертензии отмечено не было.

Небольшое количество побочных эффектов на терапии микофенолатами согласуется с данными других исследований [7–9, 15–17, 20, 21]. Именно это их свойство – более низкая токсичность по сравнению с ингибиторами кальцинейрина в сочетании со сравнимой с ними эффективностью – и привлекает к ним большое внимание и позволяет рекомендовать их как препараты первой линии в лечении СЗНС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании выявлено достоверное уменьшение числа рецидивов СЗНС на фоне применения в качестве стероидсберегающей терапии ЦсА и МФК. Получены достоверные данные о меньшем количестве рецидивов при лечении МФК по сравнению с ЦсА. Не выявлено связи между частотой рецидивов СЗНС и его морфологической формой (БМИ и ФСГС). Не было отмечено тяжелых, приводящих к отмене терапии побочных эффектов на фоне лечения МФК и ЦсА. Таким образом, рекомендовано назначение МФК в качестве стероидсберегающего препарата первого выбора у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Avner E, Harmon W, Niaudet P et al. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. *Pediatric Nephrology*, 7th Ed., Berlin, Springer, 2016, p. 839–882
2. Агаронян АГ, Вашурина ТВ, Комаров ОВ и др. Иммуносупрессивная терапия при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2020;22(4): 474–489. doi: 10.28996/2618-9801-2020-4-474-489
3. Agaronyan AG, Vashurina TV, Komarova OV et al. Immunosuppressive therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome. Review. *Nephrology and dialysis* 2020; 22(4): 474–489 (In Russ.)
4. Couderc A, Bérard E, Guignonis V et al. Treatments of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Arch Pediatr* 2017 Dec;24(12):1312–1320. doi: 10.1016/j.arcped.2017.09.002
5. Kemper MJ, Valentin L, Van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 2018 Oct;33(10):1641–1649. doi: 10.1007/s00467-017-3780-7
6. Pravitsithikul N, Willis N, Hodson E et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 29;(10):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub4
7. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. Accepted: 3 March 2017. *Pediatr Nephrol*. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4

7. Агаронян АГ, Вашурина ТВ, Комарова ОВ и др. Сравнительная оценка эффективности микофенолата мوفетила и циклоспорина А в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. *Нефрология и диализ* 2020; 22(1):93–98. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-93-98

Agaronyan AG, Vashurina TV, Komarova OV et al. Comparative assessment of the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Nephrology and dialysis* 2020; 22(1):93–98 (In Russ.)

8. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D et al. The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-centre study. *Clinical Kidney Journal* 2020; 13(2): 179–183. doi: 10.1093/ckj/sfz061

9. Nandi M, Mandal SK, Samanta M et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a Remission Maintaining Agent in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome. *Indian J Nephrol* 2019 Jan-Feb; 29(1): 34–41. doi: 10.4103/ijn.IJN\_330\_17

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter Suppl* 2012; 2:139–274

11. Абеуова БА, Наушабаева АЕ, Чингаева ГН и др. Селективные иммуносупрессоры и алкилирующие агенты в терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей. *Вестник Казахского Национального медицинского университета* 2013 (1):14–18

Abeuova BA, Naushabayeva AE, Chingayeva GN et al. Selective and alkylating immunosuppressive drugs in therapy of pediatric steroid-dependent nephrotic syndrome. *Vestnik Kazhskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta* 2013 (1):14–18 (In Russ.)

12. Afzal K, Bagga A, Menon S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 Dec; 22(12):2059–2065. doi: 10.1007/s00467-007-0617-9

13. Schwartz G, Muñoz A, Schneider M et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 Mar; 20(3):629–637. doi: 10.1681/ASN.2008030287

14. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 2016 Mar; 94(3):221–225

15. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2013–2020. doi: 10.1007/s00467-008-0899-6

16. Rahman A, Muinuddin G, Rahman H et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine in Children with Frequent Relapse Nephrotic Syndrome. *J Ped Nephrology* 2018; 6(1). <http://journals.sbm.ac.ir/jpn>

17. Gellermann J, Weber L, Pape L et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(10):1689–1697. doi: 10.1681/ASN.2012121200

18. Fujinaga S, Sakuraya K, Yamada A et al. Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015(30):687–691 (2015). doi: 10.1007/s00467-014-3034-x

19. Mendizabal S, Zamona I, Berbel O et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(7):914–919. doi: 10.1007/s00467-005-1877-x

20. Ogarek I, Szczygły-horuz E, Wierzychowska-Słowiacek E et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as the first choice immunosuppressive drug in treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pol Merkur Lekarski* 2018 Apr 23; 44(262):192–195

21. Tellier S, Dallochio A, Guigonis V et al. Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Relapse in Children with Steroid-Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Oct 7; 11(10):1777–1782. doi: 10.2215/CJN.00320116

22. Dehoux L, Hogan J, Dossier C et al. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016 Nov; 31(11):2095–2101. doi: 10.1007/s00467-016-3400-y

23. Basu B, Babu BG, Mahapatra TKS. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* 2017 Feb; 21(1):143–151. doi: 10.1007/s10157-016-1266-8

24. Ныркова ПА, Савенкова НД. Сравнительное исследование эффективности цитостатической терапии первого выбора ингибиторами кальцинейрина и ингибиторами синтеза нуклеотидов гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2020; 24(3):72–78. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78>

Nyrkova PA, Savenkova ND. Comparison of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitors and nucleotides synthesis inhibitors in children with steroid-sensitive, steroid-dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020; 24(3):72–78 (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

Русакова Екатерина Сергеевна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, врач. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: [sweetramona@yandex.ru](mailto:sweetramona@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-2967-1022

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, заведующая отделением, кафедра госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: [ed3565@yandex.ru](mailto:ed3565@yandex.ru), ORCID: 0000-0002-5160-4512

Доц. Молчанова Мария Сергеевна, канд. мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета. Тел.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: [maria\\_molchanowa@yahoo.com](mailto:maria_molchanowa@yahoo.com), ORCID: 0000-0001-8831-6410

Доц. Гаврилова Валерия Аркадьевна, канд. мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, врач, кафедра госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: [gavrilova\\_v\\_a@rdkb.ru](mailto:gavrilova_v_a@rdkb.ru), ORCID: 0000-0002-4629-8258

Рыжова Анастасия Вадимовна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Рос-

сийская детская клиническая больница Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение нефрологии, врач. Тел.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: anastasia.ry89@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505

Кушнир Берта Леонидовна  
119571, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 117. ОСП Российской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, патологоанатомическое отделение, врач-патологоанатом. Тел.: +7 (800) 555-04-94; E-mail: kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222

Повилайте Патриция Эдмундовна, д-р мед. наук  
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170а. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, зав. отд. высокотехнологических методов диагностики. Тел.: +7 (863) 222-03-83; E-mail: povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349

Проф. Шумилов Петр Валентинович, д-р мед. наук  
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина педиатрического факультета, заведующий кафедрой. Тел.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: peter\_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

#### About the authors:

Ekaterina S. Rusakova, MD  
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology department, pediatrician. Phone.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: sweetramona@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2967-1022

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

Associate professor Maria S. Molchanova, MD, PhD  
117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovitjanova 1. Pirogov Russian National Research Medical University, Department of children's diseases. Phone.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: maria\_molchanowa@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8831-6410

Associate professor Valeriya A. Gavrilova, MD, PhD  
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research

Medical University, Nephrology department, pediatrician, Department of children's diseases, assistant professor. Phone.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: gavriloa\_v\_a@rdkb.ru, ORCID: 0000-0002-4629-8258

Anastasiya V. Ryzhova, MD  
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology department, pediatrician. Phone.: +7 (495) 936-91-30; E-mail: anastasia.ry89@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6128-2505

Berta L. Kushnir, MD  
119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, The Department of Pathology, pathologist. Phone.: +7 (800) 555-04-94; E-mail: kushnir.berta@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0511-8222

Patrisia E. Povilaitite, MD, PhD, DMedSci  
344015, Russia, Rostov-on-Don, Blagodatnaya, 170a. State institution of health care, Rostov region "Pathological Bureau", doctor of clinical and laboratory diagnostics. Phone.: +7 (863) 222-03-83; E-mail: povpe@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0934-0349

Prof. Pyotr V. Shumilov, MD, PhD, DMedSci  
117997, Russia, Moscow, ul. Ostrovitjanova 1. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of children's diseases. Phone.: +7 (495) 936-92-74; E-mail: peter\_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

**Вклад авторов:** Русакова Е.С. – сбор и обработка материала, написание текста. Петросян Э.К. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста, итоговые выводы. Молчанова М.С. – обработка материала, анализ полученных данных, написание текста. Гаврилова В.А. – сбор материала, редактирование текста. Рыжова А.В. – сбор материала, редактирование текста. Кушнир Б.Л. – проведение морфологического исследования. Повилайте П.Э. – проведение морфологического исследования. Шумилов П.В. – редактирование рукописи.

**Contribution of the authors:** Rusakova E.S. – data collection and processing, writing the draft. Petrosyan E.K. – research concept, methodology development, analysis of the obtained data, editing the article, final conclusions. Molchanova M.S. – data processing, analysis of the obtained data, writing the draft. Gavrilova V.A. – data collection, editing the article. Ryzhova A.V. – data collection, editing the article. Kushnir B.L. – conducting a morphological study. Povilaitite P.E. – conducting a morphological study. Shumilov P.V. – editing the article.

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

Статья поступила в редакцию 09.12.2021;  
одобрена после рецензирования 03.04.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 09.12.2021;  
approved after reviewing 03.04.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

## ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова, 2022  
УДК [616.61-089.87 : 616.127-002]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-88-94

# РОЛЬ $BK_{Ca}$ - И $IK_{Ca}$ -КАНАЛОВ В $H_2S$ -ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИЛАТАЦИИ ПИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ КРЫС ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ

Ирина Борисовна Соколова<sup>1</sup>, Галина Тажимовна Иванова<sup>2✉</sup>

Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> SokolovaIB@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7483-1080>

<sup>2</sup> tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, приводящей к снижению реактивности артерий на вазоактивные агенты. Показано, что уремия вызывает изменение дилатации артерий различных сосудистых регионов, в том числе и артерий пиальной оболочки головного мозга. Действие сероводорода ( $H_2S$ ), способного вызывать релаксацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, в настоящее время рассматривается как возможный путь вазопротекции при различных заболеваниях, в частности, при ХБП. **ЦЕЛЬ:** оценить роль кальций-активируемых калиевых каналов большой ( $BK_{Ca}$ ) и промежуточной ( $IK_{Ca}$ ) проводимости в  $H_2S$ -индуцированной дилатации пиальных артерий крыс после нефрэктомии. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У крыс линии Wistar нефрэктомию (НЭ) проводили путем резекции 5/6 массы почечной ткани. Контролем служили ложнооперированные (ЛО) животные. На установке для изучения сосудистого русла в пиальной оболочке головного мозга исследовали реакции пиальных артерий сенсомоторной коры НЭ и ЛО крыс на воздействие  $H_2S$  в физиологических условиях и на фоне применения блокаторов  $BK_{Ca}$ -каналов – тетраэтиламмония (TEA) и  $IK_{Ca}$ -каналов – TRAM-34. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что через 4 мес после НЭ аппликация  $H_2S$  приводила к дилатации меньшего количества пиальных артерий (в 1,4–1,7 раза) по сравнению с ЛО крысами. Предварительное воздействие TEA приводило к уменьшению количества пиальных артерий, отвечавших дилатацией на действие  $H_2S$  у НЭ и ЛО крыс. На фоне действия TRAM-34 у ЛО крыс количество дилатированных артерий при действии  $H_2S$  уменьшилось, а у НЭ крыс – практически не изменялось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В физиологических условиях дилатация пиальных артерий крыс при действии  $H_2S$  реализуется (по крайней мере, частично) посредством активации  $BK_{Ca}$ - и  $IK_{Ca}$ -каналов мембраны эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Уремия, вызванная нефрэктомией, приводит к нарушению механизма дилатации пиальных артерий, опосредованного активацией  $IK_{Ca}$ -каналов, по-видимому, из-за нарушения функций эндотелиальных клеток.

**Ключевые слова:** нефрэктомия, сероводород, пиальные артерии,  $BK_{Ca}$ ,  $IK_{Ca}$ , TEA, TRAM 34

**Для цитирования:** Соколова И.Б., Иванова Г.Т. Роль  $BK_{Ca}$  - и  $IK_{Ca}$  -каналов в  $H_2S$ -индуцированной дилатации пиальных артерий крыс после нефрэктомии. *Нефрология* 2022;26(3):88-94. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-88-94

# THE ROLE OF $BK_{Ca}$ AND $IK_{Ca}$ CHANNELS IN $H_2S$ -INDUCED DILATATION OF PIAL ARTERIES IN RATS AFTER NEPHRECTOMY

Irina B. Sokolova<sup>1</sup>, Galina T. Ivanova<sup>2✉</sup>

Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia

<sup>1</sup> SokolovaIB@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7483-1080>

<sup>2</sup> tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Chronic kidney disease (CKD) is accompanied by the development of endothelial dysfunction, leading to a decrease in arterial reactivity to vasoactive agents. Uremia causes a change in the dilatation of arteries in various vascular regions, incl. and arteries of the pial membrane of the brain. The action of hydrogen sulfide ( $H_2S$ ), which can induce relaxation of smooth muscle cells of blood vessels, is currently considered a possible route of vasoprotection in various diseases, particularly, in CKD. **THE AIM.** To evaluate the role of calcium-activated potassium channels of large ( $BK_{Ca}$ ) and intermediate ( $IK_{Ca}$ ) conductance in  $H_2S$ -induced dilatation of pial arteries in nephrectomized (NE) rats. **MATERIAL AND METHODS.** In Wistar rats nephrectomy (NE) was performed by resection of 5/6 of the renal tissue mass. Sham-operated (LO) animals served

as control. The reaction of the pial arteries of the sensorimotor cortex of NE and control SO rats to the application of H<sub>2</sub>S under physiological conditions and against the background of the use of BKCa channel blockers – tetraethylammonium (TEA) and IKCa – channels – TRAM-34. **RESULTS.** 4 months after NE, the application of H<sub>2</sub>S led to the dilatation of a smaller number of pial arteries (1.4 – 1.7 times) compared with SO rats. The preliminary exposure to TEA led to a decrease in the number of pial arteries responding by dilatation to the action of H<sub>2</sub>S in NE and SO rats. Against the background of the action of TRAM-34, the number of dilated arteries decreased under the action of H<sub>2</sub>S in SO rats, while in NE rats it practically did not change. **CONCLUSION.** Under physiological conditions, dilatation of the pial arteries in rats under the action of H<sub>2</sub>S is realized (at least in part) through the activation of the BKCa and IKCa channels of the membrane of endothelial and smooth muscle cells. Uremia, caused by nephrectomy, leads to impairment of the mechanism of dilatation of pial arteries, mediated by activation of calcium-activated potassium channels intermediate conductance apparently due to dysfunction of endothelial cells.

**Keywords:** nephrectomy, hydrogen sulfide, microcirculation, pial arteries, BKCa, IKCa, TEA, TRAM 34

**For citation:** Sokolova I.B., Ivanova G.T. The role of BK<sub>Ca</sub> and IK<sub>Ca</sub> channels in H<sub>2</sub>S-induced dilatation of pial arteries in rats after nephrectomy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):88-94. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-88-94

## ВВЕДЕНИЕ

Исследование механизмов дилатации церебральных артерий при различных заболеваниях лежит в основе разработки современных лекарственных препаратов для коррекции нарушений мозгового кровотока.

В последние десятилетия рассматривается возможность применения сероводорода как средства кардиопротекции при сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Показано, что H<sub>2</sub>S в организме стимулирует антиоксидантную систему [2], регулирует артериальное давление [3], оказывает цитопротекторное действие после ишемии/реперфузии [4] или окислительного стресса [5]. Наиболее важной в терапевтическом аспекте является способность H<sub>2</sub>S вызывать релаксацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов (ГМК) [6–9]. Дилататорный эффект H<sub>2</sub>S объясняют его воздействием как на кальциевые каналы ГМК сосудов, так и на АТФ-зависимые калиевые каналы этих клеток [10–12].

Хроническая болезнь почек (ХБП) приводит к накоплению в крови уремических токсинов [13], что способствует развитию эндотелиальной дисфункции [14, 15]. Позднее в сосудистой стенке наблюдаются воспаление, окислительный стресс [16], развивается кальцификация [17]. Сократительный фенотип ГМК изменяется на синтетический: начинается секреция тромбоцитарного фактора роста, щелочного фактора роста фибробластов, усиливающих пролиферацию ГМК [18]. В результате имеют место все составляющие ремоделирования сосудистого русла: повреждение нативных ГМК, их кальцификация, развитие фиброза и гиперплазия интимы [19], что значительно утолщает стенку сосуда, понижая ее эластичность и способность изменять диаметр, и сопровождается модификацией реакций церебральных микрососудов на вазоактивные веще-

ства. Данных о действии H<sub>2</sub>S на церебральные артерии в физиологических условиях и при патологии мало, зачастую они противоречивы.

Цель настоящего исследования – оценить участие Ca<sup>2+</sup>-активируемых K<sup>+</sup>-каналов большой (BK<sub>Ca</sub>) и промежуточной (IK<sub>Ca</sub>) проводимости в H<sub>2</sub>S-индуцируемой дилатации пияльных артерий нефрэктомизированных крыс.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на животных из биокolleкции «Colleкция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных colleкций ФАНО России. Исследования проводились в соответствии с регламентом, установленным МЗСР РФ № 708н от 23.08.10 «Правила лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, и рекомендациями биоэтической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. В начале эксперимента возраст животных составлял 3 мес, масса – 250–280 г. Для проведения исследований крысы были случайным образом распределены на 2 группы: контрольную группу (n = 20) составили ложнооперированные (ЛО) животные, экспериментальную группу (n = 20) – крысы, подвергнутые нефрэктомии (НЭ). В конце эксперимента, через 4 мес после второго этапа НЭ, возраст животных составлял 7 мес, масса 400–500 г, артериальное давление (АД) 117 ± 1.5 мм рт. ст. – у ЛО крыс, 159 ± 3,5 мм рт. ст. – у крыс после НЭ (p=0,000). Все хирургические и эксперименталь-

ные действия были проведены на наркотизированных крысах («Золетил» в дозе 20 мг/кг внутривенно) («Virbac», Франция); эвтаназия проведена путем введения увеличенной дозы Золетила.

Измерение систолического артериального давления манжеточным методом на хвосте у бодрствующих крыс осуществляли перед началом эксперимента и за 1 сут до его окончания. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ELEMA» (Швеция). Уровень АД у животного соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждой крысы выполнялись 4–5 замеров АД и рассчитывалось среднее значение трех последующих измерений.

Исследование выполнено на одной из экспериментальных моделей почечной патологии, при которой крысы подвергались хирургическому удалению 5/6 массы ткани почек. Выбор этой модели обусловлен тем, что после НЭ у крыс развивается ХБП, которая приводит к прогрессирующей уремии, сопровождающейся накоплением в крови уремических токсинов. НЭ проводили по следующей схеме [20]: на первом этапе у наркотизированных крыс (тилетамин/золазепам, 0,3 мл) с премедикацией ксилазином (0,05 мл) внутримышечно удаляли 2/3 ткани левой почки, перед удалением почка декапсулировалась для сохранения надпочечников. Второй этап проводили через 1 нед: у наркотизированных животных удаляли полностью правую почку. У ЛО животных проводили все хирургические манипуляции, кроме извлечения почки из брюшной полости и ее повреждения.

Визуализацию и мониторинг микрососудистой сети проводили через 4 мес после нефрэктомии. У наркотизированных животных удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым открывая доступ к пиальной оболочке сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса (NaCl – 120,4 мМ, KCl – 5,9 мМ, NaHCO<sub>3</sub> – 15,5 мМ, MgCl<sub>2</sub> – 1,2 мМ, CaCl<sub>2</sub> – 2,5 мМ, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2 мМ, глюкоза – 11,5 мМ, pH 7,4±0,02) (с температурой +38° С). На протяжении всего эксперимента измеряли среднее артериальное давление инвазивным методом через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком DTXPlusTM («Argon Critical Care Systems», Сингапур). АД у животных в течение всего эксперимента оставалось примерно на одном уровне. Температуру тела у животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 38 °С. Оценку со-

стояния пиальных артерий проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру – видеоокуляр для микроскопа DCM-510 («Scorpetek», Китай) и персональный компьютер, позволяющей фотографировать пиальные артерии. На статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии «Photo M» (авторская разработка А. Черниговского, [http://www.t\\_lambda.chat.ru](http://www.t_lambda.chat.ru)) измеряли диаметры пиальных артерий. В ходе эксперимента у каждого животного было исследовано более 20 сосудов. Диаметры артерий измеряли в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса и при орошении мозга раствором гидросульфида натрия (NaHS) («Sodium hydrosulfide monohydrate, Sigma-Aldrich», USA) (30 мМ). При растворении в воде NaHS быстро гидролизует с образованием сероводорода (H<sub>2</sub>S).

Все исследованные пиальные артерии были разбиты на группы по их исходным диаметрам: 60–80 мкм, 40–60 мкм, 20–40 мкм, менее 20 мкм. О результатах воздействия H<sub>2</sub>S судили по количеству сосудов, изменивших свой диаметр, и степени вазодилатации.

С целью выяснения роли BK<sub>Ca</sub> и IK<sub>Ca</sub> в формировании дилататорного ответа при воздействии H<sub>2</sub>S мы блокировали эти каналы TEA («Tetraethylammonium chloride, Sigma-Aldrich»), 1×10<sup>-3</sup> М (Sigma-Aldrich) и TRAM 34 (1-[(2-Chlorophenyl)diphenylmethyl]-1H-pyrazole, Sigma-Aldrich), 1×10<sup>-6</sup> М, соответственно, а затем на фоне действия блокаторов проводили аппликацию H<sub>2</sub>S на поверхность головного мозга.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel 2003» и программы «InStat 3.02» («GraphPad Software Inc.», США). Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Сравнение средних данных независимых выборок при нормальном характере распределения вариантов в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением групп согласно критерию Тьюки. При распределении вариантов в выборке, отличном от нормального, при сравнении групп применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп согласно критерию Данна. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе НЭ животных мы выявили значительное ухудшение реактивности пиальных артерий при аппликации на поверхность мозга  $H_2S$ , обладающего вазодилаторными свойствами. При действии  $H_2S$  у НЭ крыс увеличением диаметра ответило в 1,4–1,7 раза меньше артериальных сосудов, чем в ЛО группе (рис. 1), при этом выраженность дилатации сосудов у ЛО крыс была больше, чем у животных после НЭ, однако, сосуды с исходным диаметром 60–80 мкм не различались по степени дилатации у животных разных групп (рис. 2).

На фоне действия блокатора  $ВК_{Ca}$  ТЕА как у ЛО, так и у НЭ животных, значительно уменьшилось количество пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие  $H_2S$ , по сравнению с реакцией сосудов на аппликацию  $H_2S$  в условиях сохранения активности  $ВК_{Ca}$  (рис. 3).

На фоне действия блокатора  $IK_{Ca}$  TRAM 34 реакция исследуемых сосудов на  $H_2S$  зависела от группы животных: у контрольных ЛО животных количество артерий, ответивших дилатацией на воздействие  $H_2S$ , значительно уменьшилось (рис. 4), тогда как у крыс после НЭ осталось примерно таким же, как и при реакции на аппликацию  $H_2S$  без применения TRAM 34.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Регулирование тонуса церебральных артерий – основной механизм поддержания адекватного кровотока в головном мозге. Наряду с

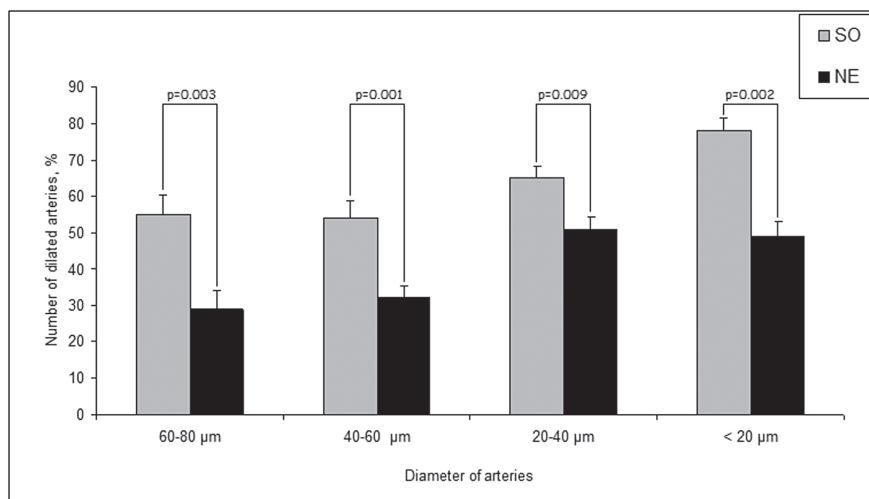


Рисунок 1. Количество пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие сероводорода. По оси абсцисс – исходный диаметр пиальных артерий; по оси ординат – количество дилатированных микрососудов в ответ на воздействие сероводорода (% от всех сосудов) ( $p < 0,05$ ). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. p – значимость различий между группами ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс.

Figure 1. The number of pial arteries responding with dilatation to the application of hydrogen sulfide. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the number of microvessels dilated in response to the application of hydrogen sulfide (% of all vessels). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. P – the significance of the differences between the groups of sham-operated and nephrectomized rats.

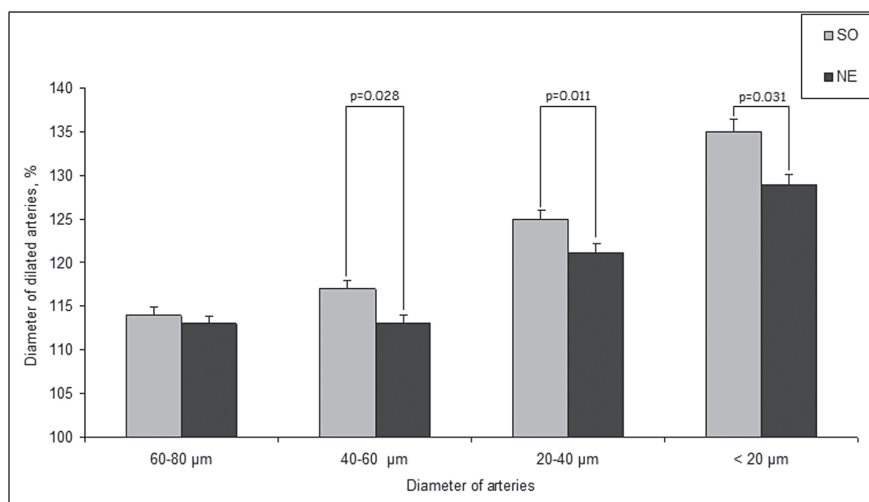


Рисунок 2. Влияние сероводорода на величину дилатации пиальных артерий крыс. По оси абсцисс – исходный диаметр пиальных артерий; по оси ординат – диаметр дилатированных пиальных артерий в ответ на аппликацию сероводорода (% от исходного диаметра, принятого за 100 %). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. p – значимость различий между группами ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс.

Figure 2. Influence of hydrogen sulfide on the magnitude of dilatation of pial arteries in rats. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the diameter of the dilated pial arteries in response to the application of hydrogen sulfide (% of the initial diameter taken as 100%). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. p – the significance of the differences between the groups of sham-operated and nephrectomized rats.

нейрогенным и гуморальным механизмами, в регуляции сосудистого тонуса значительная роль принадлежит паракринной функции эндотелиальных клеток. Диаметр крупных артерий регулируется в основном за счет оксида азота (NO), секретируемого эндотелиальными клетками

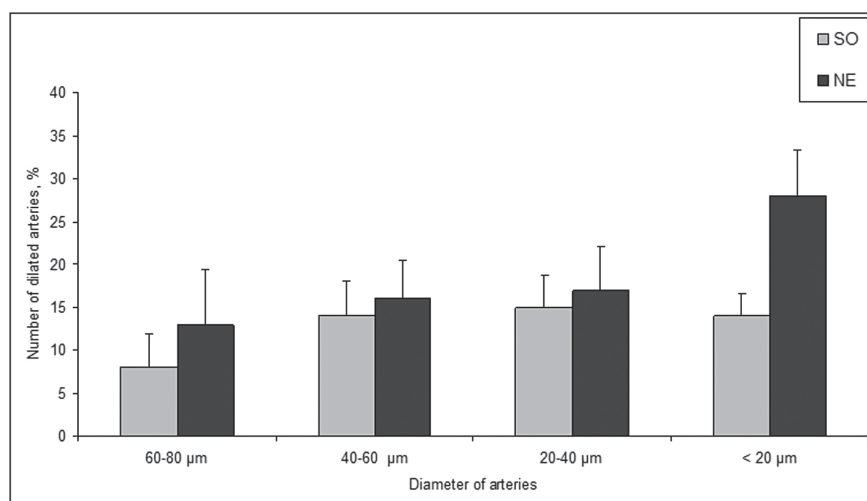


Рисунок 3. Количество пимальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие сероводорода в условиях действия блокатора  $BK_{Ca}$  ТЭА. По оси абсцисс – исходный диаметр пимальных артерий. По оси ординат – количество дилатированных в ответ на воздействие сероводорода сосудов (% от всех сосудов). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. Значимые различия между группами отсутствовали.

Figure 3. The number of pial arteries responding with dilatation to the application of hydrogen sulfide in the conditions of the action of the  $BK_{Ca}$  blocker TEA. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the number of vessels dilated in response to the application of hydrogen sulfide (% of all vessels). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. There were no significant differences between the groups.

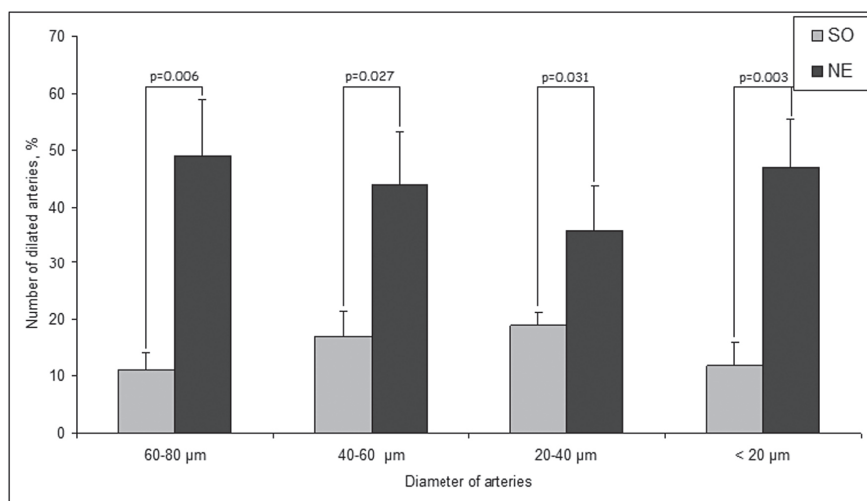


Рисунок 4. Количество пимальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие сероводорода в условиях действия блокатора  $IK_{Ca}$  TRAM 34. По оси абсцисс – исходный диаметр пимальных артерий; по оси ординат – количество дилатированных сосудов в ответ на воздействие сероводорода (% от всех сосудов). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. p – значимость различий между группами ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс. Figure 4. The number of pial arteries responding with dilatation to the application of hydrogen sulfide in the conditions of the action of the  $IK_{Ca}$  blocker TRAM 34. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the number of vessels dilated in response to the application of hydrogen sulfide (% of all vessels). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. p – the significance of the differences between the groups of sham-operated and nephrectomized rats.

[21]. В мелких артериях эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) существенно дополняет влияние NO [22]. В ряде работ приводятся данные, доказывающие, что в кровеносных сосудах роль EDHF выполняет  $H_2S$ , который гиперполяризует мембрану сосудистых ГМК

артерий и приводит к их дилатации [23]. Нейрогенное, гуморальное или механическое воздействие на эндотелиальные клетки повышает концентрацию внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , что, в свою очередь, стимулирует гиперполяризацию мембраны ГМК через открытие  $SK_{Ca}$  и  $IK_{Ca}$  [24, 25].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о эндотелий-зависимом или независимом механизме действия  $H_2S$  на ГМК [26]. В ряде работ отмечено, что удаление эндотелия сосудов не оказало существенного влияния на эффект от  $H_2S$  [27]. Эндотелий-независимые реакции свидетельствуют о прямом воздействии  $H_2S$  на ГМК. С другой стороны – в последние годы появляется все больше свидетельств того, что  $H_2S$  и NO имеют перекрывающиеся сигнальные пути трансдукции.  $H_2S$  и NO не только влияют на биосинтез друг друга, но также производят новые виды сигнальных молекул посредством химического взаимодействия [28].

Результаты представленного исследования показали, что у контрольных животных формирование дилаторного ответа на воздействие эндогенного сероводорода проходит с участием как  $BK_{Ca}$ , так и  $IK_{Ca}$ . При этом реализуется как эндотелий-независимый механизм прямого влияния  $H_2S$  на ГМК через активацию  $BK_{Ca}$ , а также, по литературным данным, АТФ-чувствительных калиевых каналов [7], так и эндотелий-зависимый каскад, вызывающий гиперполяризацию мембраны эндо-

телиальных клеток через активацию  $IK_{Ca}$  и последующую вазорелаксацию [29].

Развитие патологических процессов в структуре микрососудистого русла, наблюдаемого после НЭ [30], может привести к выявленному в данном исследовании уменьшению степени дилататорного ответа на воздействие  $H_2S$  (см. рис. 1, 2), выраженному в уменьшении количества дилатированных пиальных артерий, а также снижении амплитуды дилатации. Блокирование  $BK_{Ca}$  значительно сократило количество расширившихся артерий после применения  $H_2S$  (см. рис. 3). Следовательно, эти каналы задействованы в формировании вазодилататорного ответа на  $H_2S$  у НЭ животных, т.е. реализуется эндотелий-независимый механизм расширения на  $H_2S$ .

Выключение  $IK_{Ca}$  практически не влияло на количество дилатирующих сосудов (см. рис. 4). Следовательно, у НЭ животных  $IK_{Ca}$  принимают незначительное участие в дилататорной реакции на  $H_2S$ . Ранее нами было показано, что после нефрэктомии у крыс нарушается эндотелий-зависимая регуляция тонуса сосудов [31, 32]. Блокировка эндотелиальной NO-синтазы посредством неселективного ингибитора L-NAME приводила к уменьшению дилататорной реакции на  $H_2S$  у НЭ крыс, но в 2 раза слабее, чем в группе ЛО животных [33]. Вероятно, развитие дисфункции эндотелиальных клеток после НЭ нарушает эндотелий-зависимые механизмы реакции сосудов на  $H_2S$  и расширение пиальных микрососудов идет в основном по эндотелий-независимому пути релаксации ГМК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дилатация пиальных артерий у крыс при действии сероводорода происходит с участием кальций-активируемых калиевых каналов большой и промежуточной проводимости. Уремия, вызванная нефрэктомией, приводит к ослаблению механизма дилатации пиальных артерий, реализуемого через  $IK_{Ca}$ -каналы, по-видимому, из-за нарушения функций эндотелиальных клеток.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Ткачева НИ, Морозов СВ, Ломиворотов ВВ, Григорьев ИА. Органические соединения – доноры сероводорода – с кардиопротекторными свойствами (обзор). *Химико-фармацевтический журнал* 2017; 51(3): 3–12. doi: 10.1007/s11094-017-1576-5
2. Tkacheva NI, Morozov SV, Lomivorotov BB, Grigor'ev IA. Molecular biological problems of drug design and mechanism of drug action: Organic hydrogen sulfide donor compounds with cardioprotective properties (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2017; 51(3): 165–174 (In Russ.)
3. Whiteman M, Armstrong J, Chu S, Jia-Ling S et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite "scavenger"? *J Neurochem* 2004; 90(3): 765–768. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02617.x
4. Zoccali C, Catalano C, Rastelli S. Blood pressure control: hydrogen sulfide, a new gasotransmitter, takes stage. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1394–1396. doi: 10.1093/ndt/gfp053
5. Wen J, Wang M, Li Y et al. Vascular protection of hydrogen sulfide on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Front Neurol* 2018; 9: 779. doi: 10.3389/fneur.2018.
6. Kimura Y, Dargusch R, Schubert D, Kimura H. Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8(3-4): 661–670. doi: 10.1089/ars.2006.8.661
7. Dunn WR, Alexander SP, Ralevic V, Roberts RE. Effects of hydrogen sulphide in smooth muscle. *Pharmacol Ther* 2016; 158:101–113. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.12.007
8. Streeter E, Hart J, Badoer E. An investigation of the mechanisms of hydrogen sulfide-induced vasorelaxation in rat middle cerebral arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2012; 385(10): 991–1002. doi: 10.1007/s00210-012-0779-2
9. Hart JL. Vasorelaxation elicited by endogenous and exogenous hydrogen sulfide in mouse mesenteric arteries. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393(4): 551–564. doi: 10.1007/s00210-019-01752-w
10. Patel S, Fedinec AL, Liu J et al.  $H_2S$  mediates the vasodilator effect of endothelin-1 in the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315(6): H1759–H1764. doi: 10.1152/ajpheart.00451.2018
11. Черток ВМ, Коцюба АЕ. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2012; (2): 17–26
12. Chertok VM, Kotsyba AE. Endothelial (intimal) mechanism of cerebral hemodynamics regulation: changing views. *Tikhookeanskii Meditsinskiy Zhurnal* 2012; (2): 17–26 (In Russ.)
13. Tang G, Wu L, Liang W, Wang R. Direct stimulation of K(ATP) channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* 2005; 68(6): 1757–1764. doi: 10.1124/mol.105.017467
14. Hedegaard ER, Gouliayev A, Winther AK, et al. Involvement of Potassium Channels and Calcium-Independent Mechanisms in Hydrogen Sulfide-Induced Relaxation of Rat Mesenteric Small Arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 356(1): 53–63. doi: 10.1124/jpet.115.227017
15. Assem M, Lando M, Grissi M, et al. The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. *Toxins (Basel)* 2018; 10(7): 303. doi: 10.3390/toxins10070303
16. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. 2007. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-4-28-46
17. Panina IYu, Rumyantsev AS, Menshutina MA, et al. Specific function of the endothelium in chronic disease. Literature review and personal data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007; 11(4):28–46 (In Russ.)
18. Bugnicourt J, Silveira C, Bengrine A, et al. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 301(3): H1143–H1152. doi: 10.1152/ajpheart.01237.2010
19. Gouroju S, Rao PVLNS, Bitla AR, et al. Role of Gut-derived Uremic Toxins on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Indian J Nephrol* 2017; 27(5): 359–364. doi: 10.4103/ijn.IJN\_71\_17
20. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006; 24(2): 176–181. doi: 10.1007/s00774-005-0668-6
21. Monroy M, Fang J, Li S et al. Chronic kidney disease alters vascular smooth muscle cell phenotype. *NIH public access* 2015; 20: 784–795. doi: 10.2741/4337
22. Henaut L, Mary A, Chillon JM et al. The impact of uremic toxins on vascular smooth muscle cell function. *Toxins* 2018; 10(6): 218. doi: 10.3390/toxins10060218

20. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005; 9(4): 67–74. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-4-67-74

Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates the nephron injuries induced by experimental kidney failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005; 9(4): 67–74. (In Russ.)

21. Jin X, Satoh-Otonashi Y, Zamami Y et al. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the regulation of vasoconstriction in peripheral resistance arteries. *J Pharmacol* 2011; 116(4): 839–852. doi: 10.1254/jphs.10r30fm

22. Vanhoutte P, Shimokawa H, Feletou M, Tang E. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30<sup>th</sup> anniversary update. *Acta physiol (Oxf)* 2017; 219(1): 22–96. doi: 10.1111/apha.12646

23. Tang G, Yang G, Jiang B et al. H<sub>2</sub>S is an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19(14): 1634–1646. doi: 10.1089/ars.2012.4805

24. Goto K, Ohtsubo T, Kitazono T. Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: the role of endothelial ion channels. *Int j mol sci* 2018; 19(1): 315–335. doi: 10.3390/ijms19010315

25. Garland C, Dora K. Endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signaling. *Acta physiol (Oxf)* 2017; 219(1): 152–161. doi: 10.1111/apha.12649

26. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules* 2014; 19: 21183–21199. doi: 10.3390/molecules191221183

27. Lowicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol reports* 2007; 59(1): 4–24

28. Testai L, D'Antongiovanni V, Piano I, et al. Different patterns of H<sub>2</sub>S/NO activity and cross-talk in the control of the coronary vascular bed under normotensive or hypertensive conditions. *Nitric Oxide* 2015; 47: 25–33. doi: 10.1016/j.niox.2015.03.003

29. Ghatta S, Nimmagadda D, Xu X, O'Rourke S. Large-conductance, calcium-activated potassium channels: Structural and functional implications. *Pharmac Therap* 2006; 110(1): 103–106. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.10.007

30. Соколова ИБ, Павличенко НН. Эффективность применения мезенхимных стволовых клеток для улучшения микроциркуляции в коре головного мозга нефрэктомизированных крыс. *Цитология* 2020; 62(6): 410–417. doi: 10.31857/S0041377120060103

Sokolova IB, Pavlichenko NN. The efficacy of mesenchymal stem cells transplantation for improvement of microcirculation in the cerebral cortex of nephrectomized rats. *Tsitologiya* 2020; 62(6): 410–417 (In Russ.)

31. Иванова ГТ, Лобов ГИ, Береснева ОН, Парастаева ММ. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. *Нефрология* 2019; 23(4): 88–95. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95

Ivanova GT, Lobov GI, Beresneva ON, Parastaeva MM. Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (4): 88–95 (In Russ.)

32. Соколова ИБ, Иванова ГТ, Лобов ГИ. NO-зависимый механизм вазодилатации в пияльных артериях нефрэктомизированных крыс. *Нефрология* 2019; 23(5): 96–101. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-96-101

Sokolova IB, Ivanova GT, Lobov GI. NO-dependent mechanism of vasodilation in pial arteries of nephrectomized rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (5): 96–101 (In Russ.)

33. Соколова ИБ, Павличенко НН. Влияние мезенхимных стволовых клеток на реактивность гладкомышечных клеток пияльных артерий у нефрэктомизированных крыс. *Цитология* 2020; 62(10): 745–752. doi: 10.31857/S0041377120100077

Sokolova IB, Pavlichenko NN. Effect of mesenchymal stem cell transplantation on the reactivity of smooth muscle cells of pial arteries of nephrectomized rats. *Tsitologiya* 2020; 62(10): 745–752 (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

Соколова Ирина Борисовна, канд. биол. наук  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: 8(813) 70-71-553, SokolovaIB@infran.ru, ORCID: 0000-0002-7483-1080

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

#### About the authors:

Senior researcher Sokolova Irina Borisovna, PhD  
199034, Russia. Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6. Russia. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Ph. 8(813) 70- 71-553, SokolovaIB@infran.ru , ORCID: 0000-0002-7483-1080

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

**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 interest.**

Статья поступила в редакцию 25.05.2021;  
одобрена после рецензирования 10.12.2021;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 25.05.2021;  
approved after reviewing 10.12.2021;  
accepted for publication 25.07.2022

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

## PRACTICAL NOTES

© З.Ш. Кочоян, О.Б. Быстрова, В.А. Добронравов, 2022  
УДК [616.611-002 +616.74 +616.833]-001

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-95-101

# СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ МЫШЦ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

*Зинаида Шакроевна Кочоян<sup>1</sup>, Ольга Борисовна Быстрова<sup>2</sup>,  
Владимир Александрович Добронравов<sup>3</sup>✉*

<sup>1,3</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней с кликой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2,3</sup> Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> zinshak@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>

<sup>2</sup> bystr.ol@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6527-6962>

<sup>3</sup> dobronravov@nephrolog.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

## РЕФЕРАТ

Первичная мембранозная нефропатия (ПМН) – типичная причина развития нефротического синдрома у взрослых. Ключевым моментом патогенеза болезни является образование иммуноглобулинов класса G 4 типа (IgG4) к подцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A2 M-типа (anti-PLA2R) с последующим формированием субэпителиальных депозитов иммунных комплексов (ИК) *in situ*. Представленный нами случай молодого мужчины, 37 лет, с ПМН в сочетании с демиелинизирующей полинейропатией и идиопатическим воспалительным поражением скелетной мускулатуры демонстрирует возможный вариант экстраренальных эффектов IgG4-anti-PLA2R с обсуждением дифференциальной диагностики и вероятных механизмов дисбаланса секретируемых и внутриклеточных фосфолипаз.

**Ключевые слова:** первичная мембранозная нефропатия, антитела к рецептору фосфолипазы A2 M-типа, секретируемые фосфолипазы A2, демиелинизирующая полинейропатия, миозит

**Для цитирования:** Кочоян З.Ш., Быстрова О.Б., Добронравов В.А. Случай первичной мембранозной нефропатии в сочетании с поражением мышц и периферических нервов. *Нефрология* 2022;26(3):95-101. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-95-101

# CASE REPORT OF PRIMARY MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH MUSCLE AND PERIPHERAL NERVE DAMAGE

*Zinaida Sh. Kochoyan<sup>1</sup>, Olga B. Bystrova<sup>2</sup>, Vladimir A. Dobronravov<sup>3</sup>✉*

<sup>1,3</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation,

<sup>2,3</sup> Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup> zinshak@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>

<sup>2</sup> bystr.ol@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6527-6962>

<sup>3</sup> dobronravov@nephrolog.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

## ABSTRACT

Primary membranous nephropathy (PMN) typical cause of nephrotic syndrome in adults. The key point in its pathogenesis is the production of IgG4 subclass autoantibodies (IgG4) against podocytic transmembrane phospholipase A2 M-type receptor (anti-PLA2R), followed by the deposition of subepithelial immune complexes (IC) *in situ*. We present a case of a 37-year-old young man with PMN associated with demyelinating polyneuropathy and idiopathic inflammatory lesions of skeletal muscles demonstrating a possible variant of extrarenal effects of IgG4-anti-PLA2R with an extended analysis of diagnostics and probable mechanisms of imbalance of secreted and intracellular phospholipases.

**Keywords:** primary membranous nephropathy, anti-PLA2R antibodies, secreted phospholipases A2, demyelinating polyneuropathy, myolysis

**For citation:** Kochoyan Z.Sh., Bystrova O.B., Dobronravov V.A. Case report of primary membranous nephropathy associated with muscle and peripheral nerve damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):95-101. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-3-95-101

## ВВЕДЕНИЕ

Первичная мембранозная нефропатия (ПМН) – гломерулопатия, в основе патогенеза которой лежит образование иммунных комплексов (ИК) *in situ*, включающих иммуноглобулины класса G 4 типа (IgG4) к трансмембранному рецептору секретруемой фосфолипазы A2 M-типа (anti-PLA2R) в подоцитах [1–3] и активацию альтернативного и лектинового путей комплемента [4]. У большинства пациентов в дебюте заболевания развивается нефротический синдром (НС) вследствие субэпителиальной депозиции ИК и поражения подоцитов, структуры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) [5, 6]. В представляемом случае была выявлена необычная ассоциация ПМН с демиелинизирующей периферической нейропатией, элементами поражения скелетной мускулатуры и миокарда. Публикаций с подобной тематикой в отечественных периодических изданиях мы не обнаружили и сочли необходимым описать данное наблюдение.

## Клинический случай

Пациент П., 37 лет, поступил в нефрологическое отделение №2 клиники НИИ нефрологии в марте 2018 г. с жалобами на повышение АД до 162/102 мм рт. ст., общую слабость, повышенную утомляемость к концу дня, слабость в стопах, больше слева, онемение в подошвах стоп, чувство скованности и напряжения в мышцах голени, подергивания в мышцах бедер с 2 сторон, периодические судороги в икроножных мышцах. Заболел в начале 2017 г., когда отметил появление слабости в левой стопе, онемение в подошвах обеих стоп, чувство скованности в икроножных мышцах. В марте 2017 г. отметил симметричные отеки стоп, по поводу которых обратился к кардиологу. Были выявлены артериальная гипертензия АД 164/92 мм рт. ст., повышение общего холестерина (7,8 ммоль/л), протеинурия в общем анализе мочи (ОАМ) 3,0 г/л. Диагностика причин протеинурии не была проведена, назначено лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). К сентябрю 2017 г. выросли мышечная слабость в нижних конечностях, больше слева, появились асимметрия в икроножных мышцах, акропарестезии, фасцикуляции в мышцах голени и бедер, стали беспокоить судороги в икроножных мышцах, выросли симметричные отеки ног до нижней трети голени. В течение полугода описанные жалобы прогрессировали с нарастанием протеинурии до 5 г/л, и пациент был госпитализирован в клинику НИИ нефрологии в марте 2018 г.

При физикальном исследовании выявлены симметричные отеки нижних конечностей до средней трети голени, атрофия икроножных мышц (>слева), повышение АД до 162/102 мм рт. ст. Выявлены признаки нефротического синдрома: суточная потеря белка (СПБ) составила 21,8 г без изменений клеточного состава мочи, гипоальбуминемия (28 г/л), повышение общего холестерина (6,71 ммоль/л), гипертриглицеридемия (1,97 ммоль/л). Расчетная СКФ (CKD-EPI) составила 116 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Кроме того, выявлено повышение лактатдегидрогеназы 220 ЕД (норма 91 – 180 Е/л), миоглобина 108 (норма 17,4 – 106 нг/мл), общей креатинкиназы 499 Е/л (норма <171 ЕД) и ее МВ-фракции 30,9 нг/мл (норма 0,6 – 6,3 нг/мл), а также небольшое повышение высокочувствительного тропонина I 0,006 нг/мл (норма 0,000 – 0,005).

Иммунологические исследования показали повышение титра anti-PLA2R 1:160 (норма <1:10), нормальные уровни C3, C4-компонентов комплемента; иммуноглобулинов классов A, M, G в плазме крови; антител (АТ) к двуспиральной ДНК, цитоплазме нейтрофилов (АНЦА); антиядерного фактора (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), антиядерных АТ (Sm, RNP/Sm, SS-A 60 кДа, SS-A 52 кДа, SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, ds-DNA, Histone, Nucleosome, Ribo P, AMA-M2, Jo-1) в сыворотке крови. Не были обнаружены парапротеины, представленные IgG, A, M, каппа/лямбда легкими цепями в сыворотке крови и разовой пробе мочи методом иммунофиксации, АТ к миозит-специфическим антигенам (Mi-2, Ku, Pm-Sci 100, Pm-Sci 75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52), как и к антигенам трихинеллы.

Иммунологический скрининг также не выявил наличия антител классов IgG/IgM к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, сульфатид), которые могли бы указывать на хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию; острые воспалительные заболевания периферической нервной системы (ПНС): острую демиелинизирующую полинейропатию (синдром Гийена–Барре), острую моторно-аксональную и острую моторно-сенсорную аксональную нейропатию, синдром Миллера–Фишера.

Были выполнены биопсии почки, скелетной мышцы и кожи, а также исследования ликвора. По данным морфологического исследования биоптата почки (морфолог – В.Г. Сиповский), светооптически и иммуноморфологически обнаружены типичные признаки МН: глобальное утолщение базальной мембраны с субэпителиальными фук-

синофильными отложениями, депозиты IgG (2+), C3 (2+) по базальным мембранам. При электронной микроскопии нормальная структура вторичных ножковых отростков была утрачена тотально, базальные мембраны имели неровные контуры и сегментарные утолщения, содержали множественные субэпителиальные электронно-плотные депозиты, формировавшие «шипы». В биоптате мышцы выявлены значительные зоны атрофии мышечных волокон, форма сечения которых была ближе к округлой, с крупными гиперхромными «глыбчатыми» ядрами, неравномерным истончением и волнообразной деформацией отдельных волокон. В эндомизии отмечали умеренно выраженный фиброз и умеренную смешанную инфильтрацию иммунными клетками с инвазией в отдельные мышечные волокна и признаками отека эндотелия микрососудов. В биоптате кожи обнаружены: атрофия эпидермиса, неравномерный склероз дермы, набухание эндотелия микрососудов с периваскулярными мелкими скоплениями лимфоцитов без депозитов IgG, IgA, IgM, C1q, C3.

Отклонений в общем анализе ликвора (бесцветный, прозрачный, белок в норме – 0,25 г/л, глюкоза 4,19 ммоль/л, без цитоза) и при его цитологическом исследовании не обнаружено, содержание олигоклонального IgG также было нормальным. По данным проточной цитометрии – без признаков лимфопролиферативного заболевания.

ЭНМГ показала демиелинизирующие нарушения проведения по периферическим нервам верхних и нижних конечностей по моторным и по сенсорным волокнам. При МРТ очаговых изменений и объемных образований в веществе головного мозга не обнаружено.

В результате проведенной диагностики не были выявлены какие-либо известные причины развития мембранозной нефропатии. Таким образом, установлен диагноз ПМН (anti-PLA2R+) в сочетании с идиопатическим поражением скелетной мускулатуры воспалительного характера и демиелинизирующей нейропатией.

*Проспективное наблюдение (рис. 1).* С учетом тяжелого НС и высокого риска его осложнений 16.04.2018 г. начата мультитаргетная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) по протоколу, детально описанному ранее [7]. Через 5 мес от старта терапии отмечен отчетливый ответ на лечение в виде достижения полной иммунологической (нормализации anti-PLA2R) и частичной клинической ремиссии заболевания (СПБ 4,8 г, альбумин 39,4 г/л), полного регресса периферических отеков. Через 9 мес констатирована полная клиническая ремиссия (СПБ 0,4 г, альбумин 43,2 г/л), которая сохраняется по февраль 2021 г. Параллельно с регрессом почечных проявлений болезни достигнута явная положительная динамика неврологической и мышечной симптоматики. Через 5 мес от начала ИСТ полностью регрессировали парестезии, фасцикуляции, судороги в икроножных мышцах, а по данным ЭНМГ – признаки поражения периферических нервов. Впоследствии к февралю 2019 г. отмечено нарастание мышечной массы, полное восстановление двигательной активности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе детального обследования у пациента молодого возраста при дифференциальной

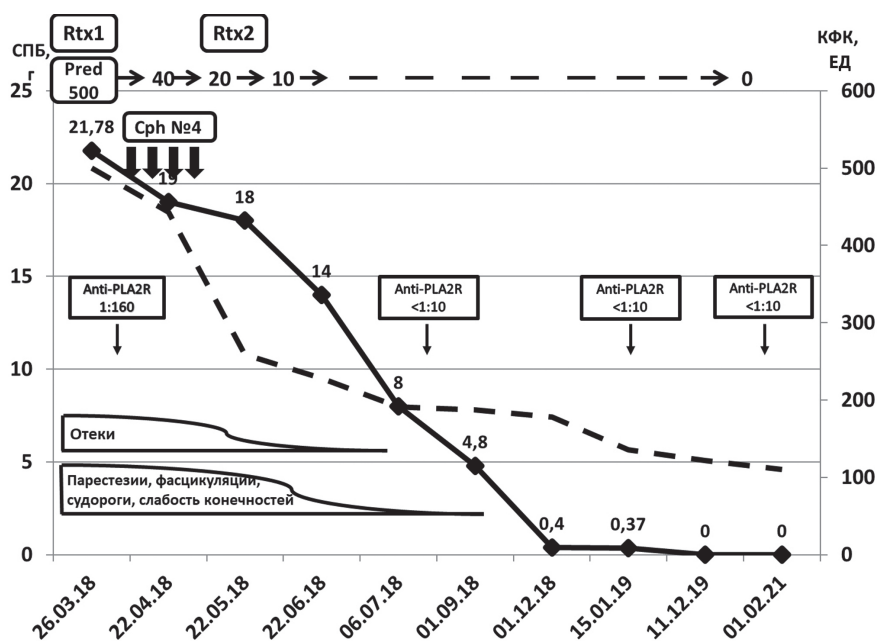


Рисунок 1. Анамнез заболевания и проспективное наблюдение.

anti-PLA2R – иммуноглобулины класса G 4 типа (IgG4) к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A2 M-типа; Bx – биопсия почки; КФК – креатинкиназа общая; КФК-МВ – МВ-фракция креатинкиназы; СПБ – суточная потеря белка; Rtx – ритуксимаб; CPH – циклофосфамид; Pred – стероиды.

Figure 1. Anamnesis of the disease and prospective observation. Note: anti-PLA2R - immunoglobulins of class G type 4 (IgG4) to the podocytic transmembrane receptor of secreted phospholipase A2 M-type; Bx – kidney biopsy; CPK – creatine kinase total; CPK-MV – MV-creatine kinase fraction; SPB – daily protein loss; Rtx – rituximab; CPH – cyclophosphamide; Pred – steroids.

диагностике НС была выявлена ПМН с учетом типичных клинко-морфологических данных, высокого титра anti-PLA2R при исключении известных причин вторичной мембранозной нефропатии. Особенностью случая является необычное сочетание ПМН с явными клиническими и морфологическими признаками воспалительного повреждения мышц и поражения периферических нервов демиелинизирующего характера.

Отсутствие участков воспаления и демиелинизации, очагов склероза в веществе головного мозга, утолщенных спинномозговых корешков, нормальные показатели ликвора позволили исключить поражение ЦНС, включая рассеянный склероз [8]. Ввиду отсутствия острого/подострого прогрессирования слабости конечностей в течение периода от нескольких дней до 4 нед (не более 8 нед), развития неврологической симптоматики после предшествующей в течение 10–14 дней респираторной или кишечной инфекции и отсутствия АТ к ганглиозидам: GM2, GM1 и GD1a, GQ1b и GT1a были исключены острые

воспалительные заболевания ПНС: острая демиелинизирующая полинейропатия (синдром Гийена–Барре), острая моторно-аксональная и острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия, синдром Миллера–Фишера. Был также исключен диагноз первичной хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, опосредованной АТ к GD1a, GD1b, GM3, сульфатиду при отсутствии прогрессирования поражения нервов по восходящему типу и симметричности слабости мышц конечностей. Обследование на предмет вторичных причин (ВИЧ, гепатиты, сахарный диабет, моноклональные гаммапатии, токсическое воздействие, тиреотоксикоз, болезни соединительной ткани) дало негативный результат. Таким образом, не вызывающие сомнений поражения ПНС демиелинизирующего характера, по данным ЭНМГ, критериально не соответствовало ни одной из известных периферических нейропатий [9] и было признано идиопатическим.

То же самое касалось воспалительного поражения скелетной мускулатуры. При детальном



Рисунок 2. Вероятные последствия нарушения anti-PLA2R-опосредованного сигналинга.

PLA2R-Ag – подоцитарный трансмембранный рецептор секретируемой фосфолипазы A2 M-типа; anti-PLA2R – иммуноглобулины класса G 4 типа (IgG4) к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A2 M-типа; sPLA2 – секретируемые фосфолипазы 2 типа; cPLA2 – цитоплазматические фосфолипазы 2 типа; ПМ – плазматическая мембрана.

Note: PLA2R-Ag – podocytic transmembrane receptor of secreted phospholipase A2 M-type; anti-PLA2R – immunoglobulins of class G type 4 (IgG4) to podocytic transmembrane receptor of secreted phospholipase A2 M-type; sPLA2 – secreted phospholipases type 2; cPLA2 – cytoplasmic phospholipases type 2; PM – plasma membrane.

обследовании отрицательный титр антител к различным миозит-специфическим антигенам (Mi-2, Ku, Pm-Sci 100, Pm-Sci 75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52) в отсутствие характерной клинической картины позволил исключить поли- и дерматомиозит [10, 11]. Не было выявлено и других причин поражения скелетной мускулатуры (эндокринных, электролитных нарушений, инфекционных заболеваний, включая паразитарные, болезней накопления).

Сочетанное поражение почек, периферических нервов и мышц делают резонным предполагать патологическую связь между этими процессами. Ранее были описаны ряд случаев сочетания мембранозной нефропатии с демиелинизирующими нейропатиями [12–14] без трактовки возможного патогенеза. Вероятные механизмы развития болезни могут быть следующими.

С одной стороны, образование аутоантител типа IgG4 к PLA2R является характерной чертой ПМН. Вместе с тем, экспрессия PLA2R М-типа не ограничена подоцитами и широко представлена и в многочисленных клеточных популяциях, включая скелетную мускулатуру и нервы [15, 16]. Циркулирующие anti-PLA2R могут связываться с экстраренальными PLA2R, что теоретически делает вероятным развитие иных, внепочечных органных повреждений (рис. 2).

Такое связывание препятствует взаимодействию секретируемых фосфолипаз A2 (sPLA2) с PLA2R, что может приводить к нарушению рецептор-опосредованного эндоцитоза, клиренса sPLA2 [17] и их избыточному накоплению в межклеточном пространстве [18]. В свою очередь высокая энзиматическая активность sPLA2 может приводить к гидролизу ацильной связи фосфолипидов плазматической мембраны в sn-2 положении и образованию лизофосфолипидов (ЛФЛ) и арахидоновой кислоты (АК) [19]. АК является предшественником эйкозаноидов – высокоактивных молекул, индукторов провоспалительных сигнальных путей. Последние взаимодействуют с лейкотриеновыми трансмембранными рецепторами (LTR), запуская каскад реакций через MAP-киназы [20], которые активируют цитоплазматические фосфолипазы A2 (сPLA2). Под действием сPLA2 может увеличиваться синтез АК с последующим образованием липо- и циклооксигеназ, увеличением лейкотриенов и простагландинов, тромбоксана A2. Последние способны стимулировать локальное воспаление в микроокружении вовлеченных в патологический процесс клеточных популяций и быть вероятной причиной вос-

палительного поражения скелетной мускулатуры и периферических нервов в описываемом случае.

Эффекты sPLA2 не ограничены их каталитическими свойствами [21, 22]. sPLA2 вовлечены в процессы программируемой клеточной гибели – во внутреннем (митохондриальном) пути апоптоза, активируя проапоптотический фактор p53 [23, 24], что подтверждено результатами экспериментальных работ об участии sPLA2 в апоптозе подоцитов [25], нейронов [26], повреждении кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [27].

С другой стороны – известно, что anti-PLA2R при ПМН представлены преимущественно IgG4. IgG4-аутоантитела могут быть также вовлечены в патогенез хронической воспалительной демиелинизирующей нейропатии, поскольку они связываются с контактином-1, контактин-связывающим белком-1, нейрофасцином 155 [28–30] – протеином нодальной и паранодальной областей периферических нервов, нарушая проведение потенциала действия по миелинизированным волокнам. Последствием являются нарушение иннервации соответствующих миотомов и возникновение атрофии мышц из-за нейромышечного диссонанса.

Небезынтересно, что выработка IgG4 к специфической мышечной тирозинкиназе лежит в основе патогенеза одного из молекулярных вариантов миастении [28, 30], однако, отсутствие поражения бульбарных мышц, глазного яблока, тяжелой неврологической симптоматики, типичных проявлений ЭНМГ исключали этот диагноз.

Особенностью IgG4-аутоантител является «химеризм», формирование которого обусловлено обменом легкой и тяжелой цепями двумя молекулами IgG4. В результате образуется би-специфическое АТ, способное связываться с двумя разными антигенами [31]. Мы не можем исключить клинические последствия подобного химеризма IgG4 в описываемом случае с образованием АТ, направленного одновременно на PLA2R и нейральные/мышечные антигены. Не исключено, что развитие подобных клинических ситуаций определяется особенностями экспрессии иммуногенного эпитопа рецептора фосфолипазы A2, что требует дальнейших исследований [32]. Эти предположения, однако, остались недоказанными, поскольку определение указанных АТ и их молекулярной структуры находилось за рамками ресурсов стандартной нефрологической диагностики.

Таким образом, представленный случай демонстрирует возможность развития экстраренальных

поражений при ассоциированной с anti-PLA2R первичной МН, которые могут быть следствием вероятных клеточных эффектов фосфолипаз из-за нарушения их рецептор-опосредованной регуляции.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):157–167. doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.0082
- Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa0810457
- Schlumberger W, Hornig N, Lange S et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev* 2014;13(2):108–113. doi:10.1038/srep08803
- Ma H, Sander DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Seminars in Nephrology* 2013;33(6):531–542. doi:10.1016/j.semnephrol.2013.08.004
- Yang Y, Wang Ch Liping J et al. IgG4 anti-phospholipase A2 receptor might activate lectin and alternative complement pathway meanwhile in idiopathic membranous nephropathy: an inspiration from a cross-sectional study. *Immunol Res* 2016;64(4):919–930. doi:10.1007/s12026-016-8790-1
- Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock R (eds). *Treatment of Primary Glomerulonephritis*, 2nd ed. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009:261–312. doi:10.1093/med/9780199552887.001.0001
- Добронравов ВА, Быстрова ОБ, Кочоян ЗШ, Фомичева ЕН. Новый подход к быстрой индукции ремиссии у больных при мембранозной нефропатии. *Терапевтический архив* 2021;93(6):706–712. doi:10.26442/00403660.2021.06.200865 Dobronravov VA, Bystrova OB, Kochoyan ZSh, Fomicheva EN. A novel approach to rapid induction of remission in primary membranous nephropathy. *Ter arkh* 2021;93(6):706–712. (In Russ) doi:10.26442/00403660.2021.06.200865
- Omerhoca S, Akkas SA, Icen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Noro Psikiyatrs Ars* 2018;55(1):1–9. doi:10.29399/npa.23418
- Van den Bergh PY, Hadden R.D., Bouche P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J Neurol* 2010;17(1):356–363. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344–347. doi:10.1056/NEJM197502132920706
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(8):403–407. doi:10.1056/NEJM197502202920807
- Kohli A, Tandon P, Kher V. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with membranous glomerulonephritis: report of one case. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(1):31–33. doi:10.1016/0303-8467(92)90115-j
- Mobbs RJ, Tuck RR, Hurley B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with membranous glomerulonephritis: case report. *J Clin Neurosci* 2000;7(5):454–455. doi:10.1054/jocn.1999.0235
- Wong AHY, Kokubun N, Fukami Y et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with membranous nephropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2015;20(1):63–66. doi:10.1111/jns.12113
- Режим доступа: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLA2R1> [Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLA2R1>]
- Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22925> [Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22925>]
- Hanasaki K, Arita H. Phospholipase A<sub>2</sub> receptor: a regulator of biological functions of secretory phospholipase A<sub>2</sub>. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68–69:71–82. doi:10.1016/s0090-6980(02)00022-9
- Liu W, Gao Ch, Dai H et al. Immunological pathogenesis of membranous nephropathy: focus on PLA2R1 and its role. *Front Immunol* 2019;10:1809. doi:10.3389/fimmu.2019.01809
- Dennis EA, Cao J, Hsu YH et al. Phospholipase A<sub>2</sub> Enzymes: Physical structure, Biological Function, Disease Implication, Chemical Inhibition, and Therapeutic Intervention. *Chem Rev* 2011;111(10):6130–6185. doi:10.1021/cr200085w
- Quach ND, Arnold RD, Cummings BS. Secretory Phospholipase A2 enzymes as pharmacological targets for treatment of disease. *Biochem Pharmacol* 2014;90(4):338–348. doi:10.1016/j.bcp.2014.05.022
- Sribar J, Krizaj I. Secreted phospholipids a2 – not just enzymes. *Acta Chem Slov* 2011;58(4):678–688. PMID:24061115
- Murakami M. Lipoquality control by Phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017;93(9):677–702. doi:10.2183/pjab.93.043
- Galluzzi L, Kepp O, Krautwald S et al. Molecular mechanisms of regulated necrosis. *Semin Cell Dev Biol* 2014;35:24–32. doi:10.1016/j.semcdb.2014.02.006
- Augert A, Payre C, Launoit Y et al. The M-type Receptor PLA2R Regulates Senescence Through the p53 Pathway. *EMBO Rep* 2009;10(3):271–277. doi:10.1038/embor.2008.255
- Pan Y, Wan J, Liu Y et al. sPLA2 IB induces human podocyte apoptosis via the M-type Phospholipase A2 receptor. *Sci Rep* 2014;4:6660:1–11. doi:10.1038/srep06660
- Yagami T, Ueda K, Asakura K et al. Group IB secretory Phospholipase A2 induces neuronal cell death via apoptosis. *J Neurochem* 2002;81(3):449–461. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.00800.x
- Tappia P, Singal T, Dent M et al. Phospholipid-mediated signaling in diseased myocardium. *Future Lipidol* 2006;1(6):701–717. doi:10.2217/17460875.1.6.701
- Huijbers MG, Querol LA, Niks EH et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders. *Eur J Neurol* 2015;22(8):1151–1161. doi:10.1111/ene.12758
- Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Neurol* 2017;13(9):533–547. doi:10.1038/nrneurol.2017.84
- Koneczny I. A new classification system for IgG4 Autoantibodies. *Front Immunol* 2018;9:97. doi:10.2289/fimmu.2018.00097
- Umehara H, Nakajima A, Nakamura T et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. *Int Immunol* 2014;26(11):585–595. doi:10.1093/intimm/idx074
- Ronco P, Debiec H. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and the pathogenesis of membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2014;128(3–4):232–237. doi:10.1159/000368588

#### Сведения об авторах:

Кочоян Зинаида Шакроевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, клиническийординатор. Тел.: +7(812)338-69-22; e-mail: zinshak@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8433-876X

Быстрова Ольга Борисовна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-

исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог нефрологического отделения №2. Тел.: +7(812)338-69-22; e-mail: bystr.ol@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6527-6962

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

#### About the authors:

Zinaida Sh. Kochoyan, clinical resident of Department of Propedeutics of Internal Diseases with the clinic

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University. Phone: +7(812)338-69-22; e-mail: zinshak@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8433-876X

Olga B. Bystrova, nephrologist

Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Research Institute of Nephrology, 2nd

Nephrology Unit, Pavlov University. Phone: +7(812)338-69-22; e-mail: bystr.ol@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6527-6962

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc

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

**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 interest.**

Статья поступила в редакцию 29.12.2021;  
одобрена после рецензирования 03.08.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 29.12.2021;  
approved after reviewing 03.08.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

## ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

## PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© А.И. Гоженко, Д.Д. Иванов, 2022  
УДК 616.61-036.12-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109

### КАК ОПРЕДЕЛИТЬСЯ С ПРОГНОЗОМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ХБП?

*Анатолий Иванович Гоженко<sup>1</sup>, Дмитрий Дмитриевич Иванов<sup>2</sup>✉*

<sup>1</sup>Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса, Республика Украина;

<sup>2</sup>Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, г. Киев, Республика Украина

<sup>1</sup>prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

<sup>2</sup>drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

#### РЕФЕРАТ

Представленный материал ставит важнейший вопрос в практической нефрологии – как корректно оценить функцию почек для понимания прогноза и длительности додиализного периода у конкретного пациента с хронической болезнью почек (ХБП)? С позиций онто- и филогенеза оценена иерархия функций почек. Отмечено, что существующие подходы к такой оценке удобны для практики, но недостаточно учитывают индивидуальные особенности и лишены нагрузочной составляющей, которая может показать резервы почек. Авторами акцентировано внимание на функциональном резерве почек (ФРП) и возможности его выявления. Приведенная методика с 0,45 % раствором хлорида натрия позволяет установить истинные функциональные возможности почек и понять возможности пациента в додиализном периоде. Сделаны выводы об удобном использовании шкалы KDIGO, более индивидуальном подходе при использовании калькулятора QxMD и возможности персонифицированного подхода при оценке ФРП.

**Ключевые слова:** рСКФ, функциональный резерв почек, иерархия функций почек, персонифицированный подход к оценке функции почек, прогноз додиализного периода, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Гоженко А.И., Иванов Д.Д. Как определиться с прогнозом функции почек при ХБП? *Нефрология* 2022;26(3):102-109. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109

### HOW TO DETERMINE THE PROGNOSIS OF RENAL FUNCTION IN CKD?

*Anatoly I. Gozhenko<sup>1</sup>, Dmitry D. Ivanov<sup>2</sup>✉*

<sup>1</sup>Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>1</sup>prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

<sup>2</sup>drivanovdd@gmail.com. ORCID 0000-0003-2609-0051

#### ABSTRACT

The presented material raises the most important question in practical nephrology – how to correctly assess kidney function to understand the prognosis and duration of the predialysis period in a particular patient with chronic kidney disease (CKD)? From the standpoint of onto- and phylogenesis, the hierarchy of kidney functions was assessed. It is noted that the existing approaches to such an assessment are convenient for practice, but do not sufficiently take into account individual characteristics and are devoid of a load component that can show kidney reserves. The authors focused on the functional renal reserve (FRR) and the possibility of its detection. The above technique with 0.45 % saline allows revealing the true functional capabilities of the kidneys and understanding the patient's capabilities in the pre-dialysis period. Conclusions are drawn about the convenient use of the KDIGO scale, a more individual approach when using the QxMD calculator, and the possibility of a personalized approach when assessing the FRR.

**Keywords:** eGFR, functional renal reserve, the hierarchy of kidney functions, personalized approach to assessing kidney function, the prognosis of the pre-dialysis period, chronic kidney disease

**For citation:** Gozhenko A.I., Ivanov D.D. How to determine the prognosis of renal function in CKD? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26 (3): 102-109. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109

Краеугольным вопросом клинической нефрологии является: как долго функция почек будет сохранена при ХБП?

KDIGO предлагает двухмерную таблицу для оценки дальнейшего прогноза при ХБП, которая включает величину «отношение альбумин/креатинин мочи» и рСКФ [1, 2]. Нами была добавлена третья составляющая – уровень артериального давления, однако, широкого использования трехмерная модель в практике не нашла [3].

Ресурс QxMD содержит несколько формул, одна из них достаточно удобна – Chronic Kidney Disease Management: BC Guidelines [4], позволяющая рассчитать двух- и пятилетние риски развития ХБП 5 стадии. KDIGO и QxMD достаточно удобны. Но требованиям персонифицированной медицины, где конкретный человек хочет знать свой индивидуальный прогноз, они не отвечают.

Поиск решения обращает нас к иерархии функции почек [5]. В филогенезе нефрона начальным механизмом образования мочи является клубочковая фильтрация. Напротив, последними сформировавшимися механизмами, вероятно, стали секреция и реабсорбция проксимального извитого канальца в сегментах S2–S3. Возможно, именно функции проксимального канальца, как наиболее энергетически зависимые и наименее устойчивые к повреждающим агентам, и должны приниматься во внимание при оценке индивидуального прогноза сохранения функций почек [6].

Базовым транспортным процессом в канальцах нефрона является энергозависимый перенос натрия, на осуществление которого в почках затрачивается основное количество энергии. Её основным ресурсом в корковом веществе почек является окислительное фосфорилирование как источник образования АТФ. За счет макроэргических связей ионные насосы в почечных канальцах осуществляют перенос ионов, причем, основная энергия уходит на обеспечение функции натриевого насоса – Na-K-АТФазы [7]. Достаточно напомнить, что почки, которые по своей массе составляют около 0,5% от общего организма, тратят на свое функционирование около 10% кислорода от потребностей организма в состоянии функционального покоя, т.е. из всех крупных органов этот показатель является наибольшим, превышающим расходы сердца и мозга на единицу массы. Такой высокий уровень энергопродукции обеспечивается наибольшим в пересчете на массу органа кровоснабжением – 20% сердечного выброса в состоянии функционального покоя.

Клубочковая фильтрация является относи-

тельно стабильным в физиологических условиях процессом, который мало изменяется и не играет ведущей роли в осуществлении известных гомеостатических функций почек. В то же время, процессы реабсорбции и секреции в канальцах изменяются в широком диапазоне под влиянием преимущественно гормональных стимулов, что позволяет почкам эффективно регулировать водно-солевой обмен [8].

Действительно, клинические наблюдения показывают, что снижение клубочковой фильтрации является не только результатом повреждения клубочков, но и адаптивной реакцией поврежденной почки, направленной на предотвращение потерь ультрафильтрата путем приведения его объема, а значит и объема выполняемой в последующем канальцами работы, в соответствие с функциональными возможностями тубулярного аппарата [6]. Даже при значительном падении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда ретенция продуктов, в первую очередь, азотистого метаболизма может увеличиваться и быть в 10 раз и более, способность почек регулировать натриевый и водный баланс остается достаточно высокой, т.е. в физиологических условиях регуляция работы нефрона осуществляется преимущественно в мозговом веществе, а при патологии с развитием энергетической недостаточности канальцев происходит переключение на сосудисто-клубочковый уровень регуляции [9]. Такой переход сопровождается нарушением ведущей тенденции в эволюции почек, которая обеспечивает мощность и точность осуществления гомеостатических функций на основе повышения канальцевой реабсорбции при относительно меньшей роли изменений клубочковой фильтрации. Возвращаясь к филогенезу, необходимо отметить, что у земноводных регуляция в основном осуществляется путём изменения клубочковой фильтрации, и лишь последующая эволюция почечных функций, особенно после их выхода на сушу, осуществляется путем перехода на преимущественно канальцевый уровень регуляции [6, 10].

Тяжелые повреждения почечного эпителия, особенно проксимального отдела нефрона, приводят к значительному снижению реабсорбции натрия, которое невозможно компенсировать за счёт только тубуло-тубулярного баланса путем увеличения реабсорбции в дистальных канальцах. Таким образом, единственным возможным механизмом компенсации является уменьшение почечного кровотока. Как следствие происходит снижение СКФ до таких объемов ультрафильтрата, которые

способны реабсорбироваться почечными канальцами [11]. В этом ракурсе уменьшение СКФ можно рассматривать как компенсаторное явление.

Критерием достаточной функции канальцев является концентрация натрия в канальцевой жидкости, которая доставляется к *macula densa* дистального канальца, контактирующего с юкстагломерулярным аппаратом клубочков. Далее по механизму тубулогломерулярного баланса уменьшаются почечный кровоток и клубочковая фильтрация.

Основным механизмом активации тубулогломерулярной связи является увеличение секреции ренина и, в конечном итоге, образованию ангиотензина II, концентрация которого возрастает в почках и крови. При этом активация ренин-ангиотензиновой системы особое значение имеет непосредственно в почках. Такая внутрпочечная активация обеспечивает спазм приводящей артериолы и уменьшение фильтрации [6, 12]. Несмотря на первично сосудистый уровень повреждения, функциональные проявления нефропатии во многом аналогичны тем, что и при первичном повреждении канальцев: протеинурия, увеличение экскреции натрия при одновременном снижении СКФ с появлением азотемии. Следовательно, в результате уменьшения почечного кровотока в патогенезе присоединяются вторичные нарушения канальцевого отдела нефрона.

Общепринято признание того, что почки выполняют целый ряд очень важных функций для организма человека. Условно их можно разделить на гомеостатические и органно-системные или негемеостатические [6].

К гомеостатическим функциям относятся: экскреторная, осморегулирующая, волюморегулирующая, ионорегулирующая и функция обеспечения кислотно-основного равновесия. Ко второй группе относят регуляцию концентрации гемоглобина за счет выработки эритропоэтина и ишемического фактора, системы свертывания крови, по меньшей мере с участием урокиназы, регуляцию артериального давления, хотя иногда говорят о регуляции сердечно-сосудистой системы, и, наконец, можно выделить метаболическую – за счет регуляции обмена белка, глюконеогенеза, участия в метаболизме липидов.

Известно, что выполнение гомеостатических функций почек происходит за счет фильтрации, реабсорбции и экскреции. Эти внутрпочечные процессы базируются на функционировании нефронов, являющихся структурно-функциональными элементами почки. В литературе давно, около

60 лет, как утвердилось мнение, что приоритетными функциями почек являются те, которые обеспечивают состояние водно-солевого гомеостаза. Это определяется как большим значением стабильности водно-солевого гомеостаза для существования организма человека, так и огромными энергетическими затратами почек, необходимыми для реализации этих функций. Гомеостатические функции достаточно тонко регулируются как за счет вне-, так и внутрпочечных механизмов, среди которых наибольшее значение имеет эндокринная система (вазопрессин,  $\alpha$ -предсердный натрийуретический фактор, альдостерон и ренин-ангиотензиновая система), так и почечных механизмов саморегуляции [13].

Вышеприведенное не вызывает никаких сомнений и относится к фундаментальным понятиям по физиологии почек.

Вместе с тем, следует обратить внимание на то, что иерархия почечных функций, на наш взгляд, выглядит принципиально иной.

Мы считаем, что базовая функция почек – экскреторная, а все остальные выступают как сложная функциональная надстройка, возникшая как следствие функционально необходимой в связи с выполнением экскреторной функции [6]. Необходимость возникновения экскреторной функции почек обусловлена тем, что при процессах метаболизма во всех клетках организма катаболизм органических биомолекул, который в первую очередь обеспечивает каждую клетку и организм в целом энергией, влечет образование, наряду с основными конечными продуктами – водой и углекислым газом, еще целого ряда молекул – эндогенных токсинов. К ним, в первую очередь, относятся азотсодержащие молекулы (например аммиак). Именно эти конечные продукты белкового обмена образуются постоянно и их необходимо удалить из организма.

Возможны два механизма их удаления, а именно:

1) специфическая секреция, которая должна была бы базироваться на появлении специфической для каждой молекулы транспортной системы;

2) использование какого-то неспецифического единого механизма, который бы обеспечивал не выборочное, а общее их удаление [6].

В процессе эволюции в организме были сформированы функции и возникли органы, в первую очередь, это почки, способные обеспечивать удаление всех конечных метаболитов, растворяющихся в воде (а их большинство) за счет процесса ультрафильтрации.

Следует отметить, что во всей внеклеточной жидкости организма концентрация водорастворимых метаболитов практически одинакова, несмотря на специфику органа или ткани, где они образуются благодаря постоянной трансапикалярной диффузии жидкости со всеми ее компонентами, происходящей между водными фазами – внутрисосудистой и внесосудистой воды [6, 13]. Именно на принципе диффузии построена ультрафильтрация, которая происходит в капиллярах клубочков, но интенсивность этого процесса намного выше происходящей в других капиллярах в связи с тем, что гидростатическое давление в них составляет около 60–70 мм рт. ст. Это происходит как за счет высокого объема кровообращения – до 1200 мл/мин, так и разницы в диаметрах между приносящей и выносящей артериями клубочка, из которых последний в 2 раза меньше. И именно это обеспечивает высокое (60–70 мм рт. ст.) гидростатическое давление в капиллярах гломерул и, соответственно, высокую интенсивность ультрафильтрации, приводящую к тому, что около 20 % от протекающей через почки плазмы крови подвергается фильтрации. Этот процесс определяется как клубочковая фильтрация, скорость которой, как известно, в норме составляет 90–120 мл/мин. Поэтому за сутки профильтровывается до 180 л безбелкового ультрафильтрата плазмы крови, который по своему солевому составу и всем водорастворимым органическим и неорганическим соединениям полностью отвечает концентрациям, находящимся во внеклеточной жидкости и, соответственно, в плазме крови [14].

Последующие процессы, происходящие в нефронах, с одной стороны, обеспечивают выведение большинства профильтрованных конечных токсичных метаболитических продуктов. И с другой стороны – за счет сложно организованной и энергетически зависимой реабсорбции в организм возвращают по меньшей мере 99,5 % натрия и 99 % воды, а также большинства других ионов, практически всех метаболитов (глюкоза, аминокислоты и др.). На блокировании обратной реабсорбции глюкозы построена терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). И, кстати, аналогичного процесса в кишечнике – ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа (иНГЛТ1), повышающего эффективность ренопротекции при сахарном диабете 2 типа [15].

Одновременно в гомеостатической деятельности почек принимают участие секреторные процессы: секреция  $H^+$ , аммиака и некоторых орга-

нических соединений. Хотя функционирование канальцев нефронов очень важно, и именно они обеспечивают основные гомеостатические функции по постоянству водно-солевой внеклеточной среды, а процессы транспорта требуют огромных энергозатрат и наличия сложных систем регуляции этих процессов, все же первичной базовой функцией почек является экскреторная [6]. Принципиально отметить, что термин «экскреторная» отличается от урологической трактовки, подразумевающей выделение мочи из чашечно-лоханочной системы.

Именно для постоянного удаления из организма конечных продуктов метаболизма в эволюции была создана существующая двухкомпонентная система мочеобразования. Но необходимость для этого высокого уровня клубочковой фильтрации привела к тому, что фильтруется за сутки такое количество внеклеточной малобелковой жидкости, которое по общему объему равно около 200 % массы тела. Это обуславливает обязательную необходимость возвращения в организм основного количества ультрафильтрата, т.е. ионов и органических веществ, и только для того, чтобы подавляющее большинство этой жидкости (99 % и даже больше) вернулось в организм. Отсюда чрезвычайная важность всех существующих гомеостатических функций почек, хотя все они эволюционно сформировались для того, чтобы обеспечить постоянство процесса выведения из организма именно конечных продуктов метаболизма. Вот почему в иерархии почечных функций первичной и базовой является экскреторная функция.

Подтверждением этого положения является то, что функциональная недостаточность почек, острая и особенно хроническая, проявляются в первую очередь уремией, т.е. состоянием, обусловленным накоплением в крови конечных продуктов метаболизма, действующих как эндогенные токсины. Главной причиной этого является снижение СКФ. Действительно, в организме постоянно образуется огромное количество конечных метаболитов. Их объем составляет более половины от всех экскретируемых с мочой веществ. Можно произвести несложные расчёты. Экскреция осмотически активных веществ составляет в среднем 700–800 мосм. На органические вещества приходится до 50 % этой величины, за исключением аммонийных солей, составляющих около 50–70 мэкв или 100–150 мосм. Следовательно, к остальным относится около 400–500 мосм или 0,45–0,5 моль, т.е. органических конечных метаболитов образуется и выводится из организма

человека около 0,6 моль, причем до 0,5 моль приходится на долю мочевины, которая составляет около 90 %.

Токсичность плазмы у больных с уремией не вызывает сомнений, хотя до сих пор не все конкретные уремические токсины точно установлены [5, 6]. Тем не менее, известные можно объединить, как минимум, в 2 группы. Часть из них токсичны сами по себе, часть – образуют токсичные метаболиты. Так или иначе, но эффекты уремических токсинов появляются только при значительном уменьшении СКФ. Наконец, последним аргументом в пользу важной роли фильтрации в почках является то, что наиболее успешные технологии гемодиализа базируются именно на принципах ультрафильтрации.

Что касается других гомеостатических функций почек, то за исключением острой задержки мочи выведение избытка воды или солей возможно даже при ХБП 5 стадии. Например, при СКФ 10 мл/мин в сутки фильтруется около 15 л внеклеточной жидкости и, если при этом реабсорбция снижается не более чем на 5–10 %, то этого достаточно для обеспечения регуляции водно-солевого обмена.

Уремия является главным следствием острой и хронической недостаточности. Между тем, клиническая картина и характер нарушений гомеостаза при этих почечных синдромах не ограничиваются накоплением уремических токсинов, а сопровождаются нарушениями водно-солевого гомеостаза (отек, дизония, ацидоз и т.д.). Но они являются вторичными по отношению к нарушению экскреторной функции и обусловлены уменьшением количества функционирующих нефронов, что является основной причиной нарушения клубочковой фильтрации. Снижение экскреторной функции почек связано с тем, что при развитии патологии почек всегда наблюдаются те или иные нарушения канальцевых структур нефронов и, соответственно, процессов реабсорбции и секреции.

Вышеизложенное позволяет нам уверенно утверждать, что базовой гомеостатической функцией почек является экскреторная, но ее выполнение сопровождается появлением других гомеостатических функций, обеспечивающих возможность ее реализации без развития вторичных нарушений гомеостаза.

COVID-19, ввиду негативного влияния на функцию почек у здоровых и особенно людей с хронической болезнью почек, вновь обратил внимание на уязвимость и способность к восстановлению функций почек.

Результаты нашего исследования BIRCOV [16] показали, что в первые недели COVID-19 у людей с артериальной гипертензией при/без ХБП наблюдается снижение рСКФ и/или появляется альбуминурия и повышается уровень мочевого кислоты в крови. Более значимое снижение рСКФ имеет место при ХБП 4 стадии. Восстановление показателей рСКФ и альбуминурии отмечается не у всех пациентов в сроки наблюдения до 24 нед от дебюта COVID-19. Наименьшее количество негативных эффектов отмечено у людей, принимавших прямой ингибитор ренина в качестве основной антигипертензивной терапии, а наиболее выраженную гипотензию наблюдали у принимавших иАПФ.

В рассмотренной клинической модели влияния коронавируса на функции почек, оценивающейся по параметрам альбуминурии и рСКФ, действовали два негативных фактора, а именно: артериальная гипертензия и влияние вируса через АПФ2 рецептор эндотелия капилляров и канальцевой системы почек [17]. Коронавирус не оказывал прямого токсического воздействия на гломерулу, значит снижение СКФ было, скорее, вторичным по отношению к канальцам, т.е. в такой ситуации вновь опускается важный компонент повреждения почек, который может определять длительность их функционирования.

Небезынтересной в этой связи является оценка частоты острого повреждения почек (ОПП), вызванного COVID-19. По данным разных авторов, она составила от 2 % (Украина) до 50 % (США). Если взять средние значения [18] – 33 %, то большинство из них классифицируются как ОПП 1 стадии, 16 % – нуждается в заместительной почечной терапии, а смертность от ОПП – COVID-19 составляет 68 %, при этом значительно выше у пациентов с ОПП на фоне ХБП.

Важным итогом исследования BIRCOV являлся факт повышения гиперурикемии при COVID-19. Известно, что уровень мочевого кислоты выполняет компенсаторную роль и способствует повышению рСКФ. Поэтому при ХБП 1–2 стадий, вероятно, коррекция гиперурикемии [19], принимая во внимание сердечно-сосудистые, урологические и ревматологические риски, является оправданной, а при ХБП 4 стадии не имеет смысла. Как, напротив, имеет смысл у людей без высоких сердечно-сосудистых рисков отменять иРААС при ХБП 4–5 стадии для поддержания остаточной гиперфильтрации.

Существует обоснованное мнение, что в почках при хронической болезни почек находятся две группы нефронов [5]:

1-я – функционирующие:

1А – интактные и в состоянии гиперфункции (при рСКФ <60 мл/мин);

1Б – повреждённые с различной степенью компенсаторного снижения скорости клубочковой фильтрации в них;

2-я – нефункционирующие. Это погибшие полностью и «выключенные», т.е. повреждённые и РАС выключенные.

Почему это важно. К примеру, в пробе по Нечипоренко показатели мочевого синдрома регистрируются по данным работы и функционирующих неповрежденных и повреждённых, но фильтрующих нефронов. Кроме того, нет привязки к времени и скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, сложившаяся на сегодня клиническая практика показывает, что рСКФ – удобный метод оценки функции почек, но не позволяющий оценить прогноз функции почек, так как он базируется на одной не самой информативной ее характеристике. Сочетание с альбуминурией, другими клиническими показателями, собираемыми в одну формулу, повышает точность прогноза, но, вероятно, упускает «персонифицированную» оценку прогноза, т.е. нам представляется, что оценка прогноза должна строиться на анализе работы функционирующих и «выключенных» нефронов, анализе функции проксимальных канальцев и фильтрации вместе и, очевидно, в нагрузочной пробе [5, 20].

В этой связи мы вновь возвращаемся к проведению водно-солевой пробы оценки функционального резерва почек (ФРП), которая эти нюансы позволяет выявить [21]. Заметим, ранее ее выполнение требовало достаточно трудоемкой последовательности действий. Сейчас, когда анализ отношения альбумин/креатинин мочи занимает на анализаторе 6 мин, определение креатинина крови и рСКФ – 30 с, а стандартизированный раствор представляет собой наполовину разбавленный 0,9% хлорид натрия, целесообразность такого подхода является очевидной.

Напомним, что в серии исследований на здоровых добровольцах было показано, что оптимальной по величине является водная или солевая нагрузка в количестве 0,5% от массы тела. Причём, при изучении реакции на различные концентрации хлорида натрия (от 0,05 до 0,9%) было обнаружено [6], что увеличение клубочковой фильтрации отчётливо происходит при концентрации 0,2% и достигает максимальных значений при 0,5% хлорида натрия, а дальнейшее повышение концентрации до 0,9% приводит к уменьшению

диуреза вследствие того, что начинает преобладать осморегулирующая функция, и почка начинает работать в режиме концентрирования.

В результате для проведения клинической диагностической пробы с целью выявления функционального резерва почек нами был рекомендован пероральный приём 0,45–0,50% раствора хлорида натрия в объёме 0,5% от массы тела. Скорость клубочковой фильтрации, которая была определена при такой нагрузке, сравнивается с данными, полученными во время определения фильтрации при спонтанном суточном диурезе либо с расчётными данными по формуле GFR-EPI (app your GFR). В последующем скорость клубочковой фильтрации до пробы принимается за 100% с расчётом в процентах величины фильтрации после солевой нагрузки. Следовательно, функциональный резерв почек определяется как разница между максимальной и базальной величинами клубочковой фильтрации, выраженная в процентах.

Принимается, что ФРП присутствует, если фильтрация  $\geq 10\%$ , снижен от 5 до 10%, а при  $\leq 5\%$  он отсутствует [5]. Установлено, что у здоровых лиц ФРП может достигать 50% и больше. Стойкое снижение или отсутствие ФРП свидетельствует об уменьшении количества действующих нефронов, а также о возможности явлений гиперфильтрации в них. Установлено, что если при наличии мочевого синдрома и снижении клубочковой фильтрации при проведении пробы на наличие ФРП он выявляется, то это свидетельствует о том, что в повреждённых нефронах в стационарных условиях активно уменьшаются кровоток и фильтрация. В свою очередь, это является адаптивной реакцией, направленной на уменьшение функциональной нагрузки на канальцевый отдел нефрона, которая предотвращает ренальные потери электролитов и органических веществ при повреждении канальцевого отдела нефрона.

Таким образом, разработанная методика определения ФРП является физиологически обоснованной, точной и доступной для применения в клинических условиях. Она позволяет уточнить характер и степень повреждения нефронов. Кроме того, с помощью данной методики становится возможным выявление начальных этапов развития хронической болезни почек до развития азотемии и появления признаков хронической почечной недостаточности.

Для уточнения характера и степени повреждения проксимальных канальцев можно использовать методику диагностики скрытой протеинурии. При этом сравнивается экскреция белка за

1 мин в условиях суточного диуреза и при солевой пробе во время определения ФРП. Установлено, что если при проведении пробы протеинурия за единицу времени или в пересчёте на 1 мл клубочковой фильтрации возрастает, т.е. наблюдается увеличение удельной протеинурии, то это свидетельствует о том, что у части повреждённых нефронов была снижена клубочковая фильтрация по механизму канальцево-клубочкового баланса, что приводит к снижению протеинурии, а данные возросшей протеинурии при солевой нагрузке свидетельствуют о реальной степени повреждения нефронов [6]. Необходимо отметить, что такой анализ перспективен и для оценки реабсорбции натрия, фосфатов, глюкозы и аминокислот.

Таким образом, оценка ФРП позволяет выявить наступающее снижение реабсорбции ультрафильтрата в проксимальных канальцах, особенно натрия, что приводит к включению адаптационного увеличения реабсорбции в дистальных канальцах, т.е. компенсации по механизму канальцево-канальцевого баланса. Если компенсаторные механизмы активации дистальной реабсорбции недостаточны, то активируется юктагломерулярный аппарат с увеличением секреции ренина. Последний включает активацию внутрипочечной РАС, и ангиотензин II суживает приводящую почечную артериолу. Это компенсаторная реакция по типу канальцево-клубочкового баланса. Основная задача этого механизма – привести в соответствии функциональным возможностям канальца, в первую очередь реабсорбции натрия, тот объем натрия, который поступает при фильтрации в просвет нефрона. Но при такой компенсации:

а) развивается азотемия, которая приводит к интоксикации;

б) уменьшается почечный кровоток.

Степень уменьшения почечного кровотока обратно пропорциональна функциональным возможностям канальцев. Если повреждение тяжелое, то уменьшение кровотока может привести так же и к ишемии почек, и вторичному ишемическому повреждению.

К слову следует напомнить, что расхожая рекомендация много пить, в том числе при ХБП, не оправдана как универсальная опция [22]. Базируясь на анализе водной нагрузки у людей с ХБП (собственные и зарубежные исследования) скорее следует рекомендовать много пить при ХБП 1–2, не менять свой водный рацион при ХБП 3 и ограничивать водную нагрузку, опираясь на критерий суточного выделения мочи в физиологической норме при ХБП 4–5 [23–25].

Таким образом, отвечая на заглавный вопрос «как построить прогноз функции почек на перспективу», мы считаем необходимым сформулировать следующие рекомендации.

1. Для рутинной амбулаторной практики быстрого ответа пациенту – загляните в таблицу KDIGO и выберите цвет сектора на основе альбуминурии и рСКФ.

2. Если Вы обладаете большим временем и хотите дать более индивидуальную оценку – воспользуйтесь калькулятором QxMD.

3. Если Вы хотите дать персонифицированный совет – проведите 1-часовую пробу для оценки ФРП и независимо от низкой рСКФ дайте надежду пациенту и себе в его сохранной функции почек (если ФРП окажется более 10%).

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter Suppl* 2013; 3: 1–150
2. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/guidance-chronic-kidney-disease-pdf>
3. Ivanov D, Mintser O, Ivanova M. Adding elevated bp for CKD prognosis by GFR and albuminuria category NDT 2015 / 05 Vol. 30; Iss. suppl\_3 doi 10.1093/ndt/gfv191.45
4. [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_347/chronic-kidney-disease-management-bc-guidelines](https://qxmd.com/calculate/calculator_347/chronic-kidney-disease-management-bc-guidelines)
5. Гоженко АИ, Иванов ДД, Никитенко ОП, Сирман ВМ. Функциональный почечный резерв: физиология, патофизиология и диагностика. Применение в практике. Киев, Издатель Заславский А.Ю., 2019. 151 с
6. Кришталь МВ, Гоженко АИ, Сирман ВМ. Патолофізіологія нирок. Одеса, Фенікс. 2020. 143 с
7. Lau YT, Cheng HS, Hsieh CC. Sodium transport in hypertension. *Chin J Physiol* 1992;35(3):241–256. PMID: 1338308
8. Gagnon F, Hamet P, Orlov SN. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> pump and Na<sup>+</sup>-coupled ion carriers in isolated mammalian kidney epithelial cells: regulation by protein kinase C. *Can J Physiol Pharmacol* 1999 May;77(5):305–319. PMID: 10535680
9. Riese K, Beyer AT, Lui GM, Crook RB. Dopamine D1 stimulation of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> cotransport in human NPE cells: effects of multiple hormones. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Jul; 39(8):1444–1452. PMID: 9660493
10. Cherney DZI, Ferrannini E, Umpierrez GE et al. Efficacy and safety of sotagliflozin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2021 Aug 2. doi: 10.1111/dom.14513. (Original study)
11. Gagnon F, Hamet P, Orlov SN. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> pump and Na<sup>+</sup>-coupled ion carriers in isolated mammalian kidney epithelial cells: regulation by protein kinase C. *Can J Physiol Pharmacol* 1999 May; 77(5):305–319. PMID: 10535680
12. Orlov SN, Hamet P. Intracellular monovalent ions as second messengers. *J Membr Biol.* 2006 Apr;210(3):161–172. doi: 10.1007/s00232-006-0857-9. Epub 2006 Aug 14. PMID: 16909338
13. Urazaev AKh. Natrii-kalii-khlorny kotransport kletочноi membrany [The sodium-potassium-chloride cotransport of the cell membrane]. *Usp Fiziol Nauk* 1998 Apr-Jun;29(2):12–38. Russian. PMID: 9659682
14. Gallaher J, Bier M, Siegenbeek van Heukelom J. The role of chloride transport in the control of the membrane potential in skeletal muscle – theory and experiment. *Biophys Chem* 2009

Jul;143(1-2):18–25. doi: 10.1016/j.bpc.2009.03.008. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19361905

15. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease Deepak L. Bhatt, MD, MPH, Michael Szarek, PhD, Bertram Pitt, MD, Christopher P. Cannon, MD, Lawrence A. Leiter, MD, Darren K. McGuire, MD, MHSc, Julia B. Lewis, MD, Matthew C. Riddle, MD, Silvio E. Inzucchi, MD, Mikhail N. Kosiborod, MD, David Z.I. Cherney, MD, PhD, Jamie P. Dwyer, MD et al, for the SCORED Investigators *N Engl J Med* 2021; 384:129–139

16. Иванов ДД, Гоженко АИ, Иванова МД, Завальная ИН. Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2022;26(1):34–43. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

Ivanov DD, Gozhenko AI, Ivanova MD, Zavalnaya IN. Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1–2 and CKD. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2022;26(1):34–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43>

17. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ* 2020 Apr 2;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313

18. Aroca-Martínez G, Musso CG, Avendaño-Echavez L, Vélez-Verbel M, Chartouni-Narvaez S, Hernandez S, Hinojosa-Vidal MA, Espitaleta Z, Cadena-Bonfanti A. Differences between COVID-19-induced acute kidney injury and chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol* 2022 Feb 28;S0101-28002022005018401. English, Portuguese. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0161

19. Иванов ДД, Кушниренко СВ, Мельник ИИ и др. Технология сохранения функции почек у людей с ХБП и гиперурикемией. Сборник тезисов III Международной научно-практической конференции «Здоровые почки – здоровая жизнь», посвященной Всемирному дню почки – 2022, 25 марта 2022 года, 81–85

Ivanov DD, Kushnirenko SV, Melnik II et al. Technology of renal function preservation in people with CKD and hyperuricemia. III International Scientific and Practical Conference "Healthy kidney – healthy life", dedicated to World Kidney Day – 2022, March 25, 2022, 81–85

20. Ivanov DD, Ivanova MD. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2-3: 4 years follow-up – NDT, 2015, SP 326

21. Иванов ДД, Гоженко АИ, Савицкая ЛМ. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочной фильтрации и функционального резерва почек. *Нефрология* 2019;23(1):9–14. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14>

Ivanov DD, Gozhenko AI, Savytska LM. Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(1):9–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14>

22. Ivanov D, Savytska L, Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1-3. *Archives of the Balkan Medical Union Balkan Medical Union Sept* 2019;54(3): 11–17

23. Иванов Д, Иванова М. Гидратация: обзор 3 исследований. *Почки* 2020; 9(1)

24. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Ann Nutr Metab Received*: January 29, 2020 Accepted: February 5, 2021 Published online. doi: 10.1159/000515276

25. Ivanov DD, Ivanova MD. Hydration: the review of 3 trials Počki. 2020;9(1):10–13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911

#### Сведения об авторах:

Проф. Гоженко Анатолий Иванович, д-р мед. наук 65039, г. Одесса, ул. Канатная, д. 92. Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины», директор института. Тел.: +380 048 728 14 52, +380 048 722 53 64, E-mail: prof.gozhenko@gmail.com. ORCID 0000-0001-7413-4173

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

#### About the authors:

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

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

**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 interest.**

Статья поступила в редакцию 25.04.2022;  
одобрена после рецензирования 01.07.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 25.04.2022;  
approved after reviewing 01.07.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

## ЮБИЛЕИ

## ANNIVERSARIES

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.6 (092)Аль-Шукри

doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-110-111

### ПРОФЕССОР САЛЬМАН ХАСУНОВИЧ АЛЬ-ШУКРИ

Для цитирования: Профессор Сальман Хасунович Аль-Шукри. *Нефрология* 2022;26 (3):110-111. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-110-111

### PROFESSOR SALMAN H. AL-SHUKRI (To the 75-th anniversary)

For citation: Professor Salman H. Al-Shukri (To the 75-th anniversary). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26 (3) 110-111. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-110-111

1 июля исполнилось 75 лет со дня рождения профессора Сальмана Хасуновича Аль-Шукри. С.Х. Аль-Шукри окончил с отличием лечебный факультет Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова в 1969 году, после чего проходил обучение в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре урологии этого вуза. В 1974 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Почечно-каменная болезнь у лиц старше 50 лет», а в 1984 году – докторскую диссертацию на тему «Оперативное лечение шистосоматоза мочевой системы». С 1986 до 1990 год работал в Кувейте главным урологом государства и руководителем онкоурологического центра Кувейта. В 1987 году С.Х. Аль-Шукри было присвоено ученое звание профессор. С 1995 года по настоящее время является заведующим кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». С 1992 г. на протяжении 26 лет С.Х. Аль-Шукри являлся проректором по международным связям ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, а в настоящее время – советник при ректорате по международным связям.

Сальман Хасунович Аль-Шукри является крупным специалистом в области урологии, онкоурологии и организации урологической помощи. На протяжении многих лет руководимая им клиника урологии является одним из крупнейших лечебно-диагностических урологических центров нашей страны, в которой активно внедряются новые методы лечения урологических заболеваний. По инициативе проф. С.Х. Аль-Шукри при клинике урологии был организован первый на Северо-Западе России центр эндоскопии и эндовидеохирургии и впервые выполнены тогда еще в



Ленинграде оптическая уретротомия при локализованных стриктурах уретры, трансуретральная электрорезекция простаты при ДГПЖ, склерозе шейки мочевого пузыря, трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря при поверхностных опухолях мочевого пузыря. В клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова активно внедрялись новые хирургические малоинвазивные технологии – в 2010 году выполнена первая лапароскопическая радикальная простатэктомия, в 2013 году – первая лапароскопическая цистэктомия. Сотрудники кафедры урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова были пионерами робот-ассистированной хирургии в Санкт-Петербурге. 10 марта 2010 года была выполнена первая в России робот-ассистированная резекция почки.

Под руководством С.Х. Аль-Шукри сотрудни-

ки кафедры урологии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова принимали участие в подготовке клинических рекомендаций по различным разделам урологии, национального руководства по урологии, национального руководства по скорой медицинской помощи.

Сфера научных интересов С.Х. Аль-Шукри многогранна. В качестве основных направлений научной деятельности можно выделить следующие: 1) изучение патогенетических механизмов возникновения и роста мочевых камней, разработка новых методов лечения больных мочекаменной болезнью, в том числе с единственной почкой; 2) исследование поражений органов мочевой системы при шистосомозе. Профессор С.Х. Аль-Шукри является основоположником изучения в нашей стране шистосоматоза мочевой системы и его осложнений; 3) исследования в области онкоурологии, включающие, разработку новых методов диагностики, прогнозирования и выбора методов лечения у больных раком почки, мочевого пузыря и простаты; 4) изучение механизмов развития нейрогенных расстройств мочеиспускания, гиперактивности мочевого пузыря, уродинамики мочевыводящих путей. Созданная проф. С.Х. Аль-Шукри научная школа отличается мультидисциплинарным подходом к решению научно-практических задач.

Проф. С.Х. Аль-Шукри является главным специалистом-урологом Минздрава РФ по Северо-Западному федеральному округу Российской Федерации, членом Президиума Российского общества урологов, членом Европейской ассоциации урологов и Американской урологической ассоциации, членом Экспертного Совета Европейского общества урологов по проблеме гиперактивного мочевого пузыря, академиком Международной академии высшей школы, академиком Международной академии информатизации при ООН. Проф. С.Х. Аль-Шукри регулярно участвует в качестве модератора и докладчика в работе ведущих российских и зарубежных урологических конгрессов. Признанием научных заслуг С.Х. Аль-Шукри явились работа в качестве приглашенного лектора в Университет г. Гронинген (Нидерланды) и присвоение звания Почетный доктор Оксфордского университета (Великобритания).

Под руководством проф. С.Х. Аль-Шукри защищены 11 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 46 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ряд диссертационных исследований были проведены совместно с ведущими мировыми научными центрами – шведским

Каролинским институтом (PhD диссертация А. Вальдмана, посвященная изучению перехода предракового состояния в клинически значимый рак предстательной железы), Берлинским университетом (PhD диссертация Д.Н. Данильченко, посвященная повышению эффективности ранней диагностики опухолей мочевого пузыря), Университетом г. Оденсе (Дания) (диссертация С.Ю. Боровца, посвященная исследованию прогностических факторов у больных раком предстательной железы), Лионским университетом имени Клода Бернара (Франция) и клиникой госпиталя Шарите (Германия) (диссертация А.С. Аль-Шукри, посвященная оптимизации ранней диагностики и прогноза рака мочевого пузыря), Университетом г. Гронинген (Нидерланды) (диссертация М.А. Рыбалова на тему «Морфологические аспекты рецидива рака предстательной железы. Методы молекулярной визуализации при локальной спасительной терапии»).

Ученики проф. С.Х. Аль-Шукри трудятся во многих регионах нашей страны и за рубежом, многие из них стали ведущими специалистами-урологами в своих странах. Проф. С.Х. Аль-Шукри является соавтором более 880 научных работ, в том числе 20 монографий, 28 патентов на изобретения, 30 методических пособий. Более 100 научных работ опубликованы за рубежом, в том числе в таких ведущих мировых изданиях, как «Journal of Urology», «British Journal of Urology», «European Urology», «Lancet», «Neurourology and Urodynamics». Под руководством проф. С.Х. Аль-Шукри подготовлен учебник «Урология», рекомендованный Министерством здравоохранения РФ в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов, второе обновленное издание учебника вышло в 2022 году.

Проф. С.Х. Аль-Шукри является членом редакционных коллегий и редакционных советов ведущих научных медицинских журналов, в том числе «Урология», «Нефрология», «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Экспериментальная и клиническая урология», «Урологические ведомости», «Вестник урологии», «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Сердечно поздравляем проф. С.Х. Аль-Шукри с юбилеем, желаем дальнейших профессиональных успехов и научных достижений и, конечно, крепкого здоровья!

Статья поступила в редакцию 02.07.2022;  
одобрена после рецензирования 10.07.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 02.07.2022;  
approved after reviewing 10.07.2022;  
accepted for publication 25.07.2022

## НЕКРОЛОГ

## OBITUARY

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.61-053.2 (092) Сукало

doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-112-113

### АКАДЕМИК АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ СУКАЛО

Для цитирования: Академик Александр Васильевич Сукало. *Нефрология* 2022;26(3):112-113. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-112-113

### ACADEMICIAN ALEXANDER VASILIEVICH SUKALO

For citation: Academician Alexander Vasilievich Sukalo. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26 (3):112-113. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-112-113

3 мая 2022 г. на 72-м году ушел из жизни заслуженный деятель науки Республики Беларусь, выдающийся ученый, педиатр, нефролог и педагог, заведующий 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, академик Национальной Академии Наук Беларуси, доктор медицинских наук, профессор Александр Васильевич Сукало.

Александр Васильевич Сукало после окончания с отличием педиатрического факультета Минского государственного медицинского института (МГМИ) с 1975 по 1978 год работал врачом-интерном, ординатором 2-й детской клинической больницы г. Минска. Интерес к науке он проявил еще со студенческих лет в студенческом научном кружке на кафедре детской хирургии, далее на кафедре факультетской педиатрии. С 1978 по 1981 год Александр Васильевич обучался в аспирантуре на 1-й кафедре детских болезней МГМИ, возглавляемой профессором Иваном Нестеровичем Усовым. Под руководством профессора И.Н. Усова в 1982 году Александр Васильевич успешно защитил диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клинико-иммунологическая характеристика и профилактика рецидивов гломерулонефрита у детей», в 1995 году – на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Первичный гломерулонефрит у детей Беларуси в современных экологических условиях (клинико-экспериментальное исследование)». А.В. Сукало был избран ассистентом (1981 г.), доцентом (1989 г.), заведующим 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета (1994 г.). В 1996 году ему присвоено ученое звание профессор. С 1988 по 1996 год А.В. Сукало – декан



педиатрического факультета, затем проректор по учебной и воспитательной работе (1998–2001 гг.).

В 2009 году профессор А.В. Сукало избран член-корреспондентом, в 2014 году – академиком Национальной академии наук (НАН) Беларуси. С 2012 года Указом Президента Республики Беларусь Александра Григорьевича Лукашенко академик Александр Васильевич Сукало назначен заместителем Председателя Президиума НАН Беларуси, где до 2019 года курировал вопросы социальной сферы, выставочную деятельность, научно-техническое международное сотрудничество, координировал научные исследования в отделении медицинских наук, отделении химии и наук о Земле.

Александр Васильевич Сукало являлся инициатором и одним из организаторов открытия Ре-

спубликанского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии, внедрения в клиническую практику методов гемодиализа (1997 г.) и перитонеального диализа (2002 г.), трансплантации почки детям (2009 г.). Академик Александр Васильевич Сукало являлся главным внештатным детским нефрологом Минздрава Беларуси.

Александр Васильевич – автор более 800 научных работ, в том числе 5 монографий, 44 справочников, учебников, учебно-методических пособий, патентов на изобретение. Академиком А.В. Сукало создана и плодотворно работает научная педиатрическая нефрологическая школа, получившая всеобщее признание. Под его руководством выполнены и защищены 25 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и при научном консультировании 7 диссертаций – доктора медицинских наук.

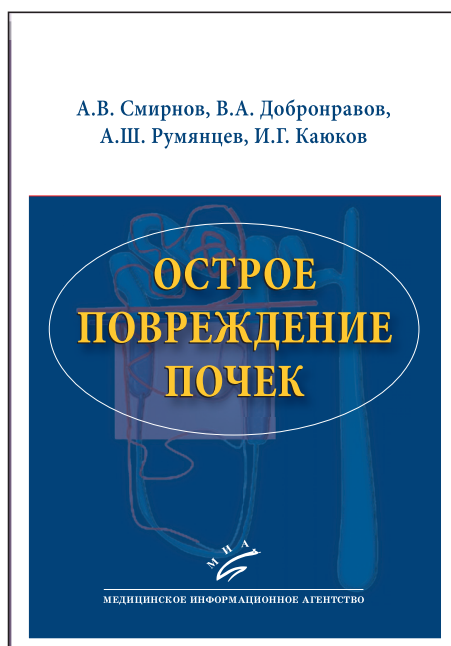
Александр Васильевич вел большую научно-общественную работу, являясь членом бюро Отделения медицинских наук и ученого медицинского Совета Министерства здравоохранения Республики Беларусь, главным редактором журнала «Педиатрия. Восточная Европа», членом редакционной коллегии журналов «Весці НАН Беларусі. Серыя медыцынскіх навук», «Нефрология», «Медицинский журнал», «Охрана материнства и детства», редакционного совета журналов «Здравоохранение», «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

За заслуги в деле образования, науки и здравоохранения Республики Беларусь Александр Васильевич Сукало награжден нагрудным значком «Отличнику здравоохранения» (2012 г.), медалью «За трудовые заслуги» (2007 г.), Орденом святителя Кирилла Туровского II степени (2011 г.), Орденом Евфросиньи Полоцкой (2013 г.), Орденом «Знак Почета» (2016 г.), нагрудными знаками отличия имени В.М. Игнатовского НАН Беларуси (2018 г.) и «Залаты медаль Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі «За вялікі ўклад у развіццё навукі» (2019 г.).

Уход из жизни Александра Васильевича Сукало – это невосполнимая утрата для научного сообщества педиатров-нефрологов, коллег, учеников и последователей его научной школы, редколлегии журнала «Нефрология».

Имя выдающегося ученого с мировым именем, педиатра, нефролога, педагога, общественного деятеля академика Александра Васильевича Сукало золотыми буквами вписано в историю Беларуси и России. Светлая память о прекрасном человеке, академике НАН Беларуси Александре Васильевиче Сукало навсегда останется в наших сердцах.

Статья поступила в редакцию 21.06.2022;  
одобрена после рецензирования 01.07.2022;  
принята к публикации 25.07.2022  
The article was submitted 21.06.2022;  
approved after reviewing 01.07.2022;  
accepted for publication 25.07.2022



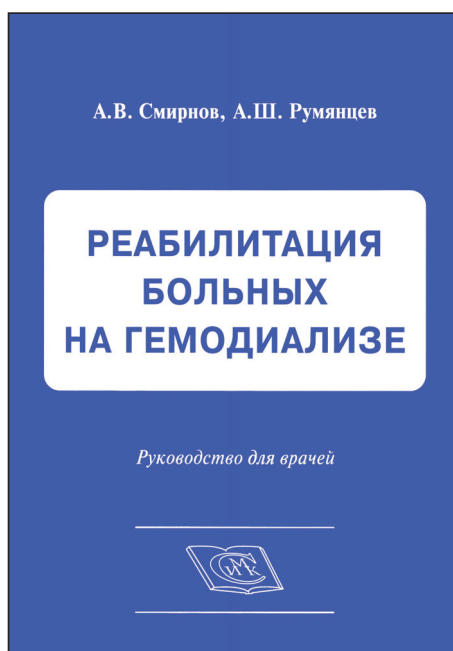
|                 |                                                                                                  |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Глава 1.</b> | <b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b>                                               |    |
|                 | (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 |
| <b>Глава 2.</b> | <b>Обзор патофизиологии острого повреждения почек</b>                                            |    |
|                 | (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

|                 |                                                                                                                                 |     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 3.</b> | <b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>                                                                          |     |
|                 | (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 |
| <b>Глава 4.</b> | <b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>                                                                           |     |
|                 | (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

|                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....</b>                                  | <b>305</b> |
| 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        |
| <b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....</b>                            | <b>357</b> |
| 6.1. Особенности острого повреждения почек у детей<br>(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<br>(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<br>(Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....                             | 415        |
| Литература .....                                                                                                | 428        |
| 6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях<br>(И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....                  | 430        |
| Литература .....                                                                                                | 444        |
| 6.7. Острое повреждение почек после трансплантации<br>гемопозитических стволовых клеток<br>(К.А. Смирнов) ..... | 446        |
| Литература .....                                                                                                | 467        |
| Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков) .....                                                                    | 472        |



|                                                                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Авторский коллектив.....</b>                                                                                                               | <b>8</b>  |
| <b>Предисловие.....</b>                                                                                                                       | <b>9</b>  |
| <b>Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....</b>  | <b>11</b> |
| 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        |
| <b>Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности.....</b> | <b>44</b> |
| 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        |
| <b>Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного .....</b>                                          | <b>91</b> |
| 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        |
| <b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>                                                                                                                                               | <b>125</b> |
| 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 ГОСТа Р 7.0.7–2021 в Правила для авторов внесены 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;
- 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.);
- юбилеи;
- 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 объему 200–250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Рефераты обзоров, лекций и 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 достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответ-

ственность 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. 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.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

**Результаты.** Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

**Обсуждение.** Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

**Заключение** должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

#### 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 импрегнации. 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 порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.

Не следует включать в список источников авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть 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.

Помимо DOI ссылка на русскоязычную статью (опубликованную в РИНЦ) должна включать EDN (eLIBRARY DOCUMENT NUMBER) ([https://www.elibrary.ru/projects/edn/edn\\_info.asp?](https://www.elibrary.ru/projects/edn/edn_info.asp?)).

Например:

Потапова ЕА, Земляной ДА, Кондратьев ГВ. Особенности жизнедеятельности и самочувствия студентов медицинских вузов в период дистанционного обучения во время эпидемии COVID-19. *Психологическая наука и образование* 2021;26(3):70–81. [Potapova EA, Zemlyanoy DA, Kondratyev GV. Peculiarities of life activity and well-being of students of medical universities during distance learning during the COVID-19 epidemic. *Psychological Science and Education*. 2021;26(3):70–81. (In Russ.)] DOI: 10.17759/pse.2021260394. EDN: PQPTZM.

Найти EDN можно на странице статьи на сайте РИНЦ ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)).

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

**Ссылки на журнальные статьи.** В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также

без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую – и последнюю, через дефис, без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

**Пример ссылки на англоязычную статью:**

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

**Ссылки на русскоязычные источники** приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться 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

[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 авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

**Примеры:**

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. Медицина, М., 1998; 5-17

[Voloshin AI, Subbotin JuK. Disease and health: two sides of the adjustments. *Medicina*, M., 1998; 5-17. (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология 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 кон-

фликта 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 договоренности, касающиеся неэксклюзивного 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