

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ИНФЕКЦИЯ SARS-CoV-2 И ПОЧКИ
SARS-CoV-2 infection and kidney

ПРОБИОТИКИ В НЕФРОЛОГИИ
Probiotics in nephrology

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
Actual problems of chronic kidney disease

ОПП: ТОКСИЧЕСКИЙ РАБДОМИОЛИЗ
AKI: toxic rhabdomyolysis

СИНДРОМ АЛЬПОРТА
Alport syndrome

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

ЮБИЛЕЙ
Anniversary

НЕКРОЛОГ
Obituary

4

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. S.V. Bayko, MD, PhD, DMedSci (Minsk, Belarus)

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

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

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

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Director of enlightening non-commercial independent organization "Nephrology"

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

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

PUBLISHER

«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2022

Volume 26 • № 4 • 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; С.В. Байко (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук, профессор; 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 (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; 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.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 (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; 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 17.10.2022. Подписан в печать 24.11.2022.

Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Печ. л. 18. Тираж 500 экз.

Цена свободная.

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

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

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

Оригинал-макет и печать: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург»

194356, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 38, 486.

E-mail: levshasp@yandex.ru

www.levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2022

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2022 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения
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://1spbgbmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 4 раза в год.

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

1. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.
2. «Пресса России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

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

Оформить подписку на территории РФ можно следующими способами:

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

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

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

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

I. Армения

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

II. Беларусь

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

III. Казахстан

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

IV. Узбекистан

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

V. Украина

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



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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Особенности поражения жизненно важных органов на фоне инфекции SARS-CoV-2
Лаврищева Юлия Владимировна, Конради Александра Олеговна, Яковенко Александр Александрович

Нужны ли пробиотики в нефрологии?
Кузнецова Анастасия Борисовна, Празднова Евгения Валерьевна, Чистяков Владимир Анатольевич, Куцевалова Ольга Юрьевна, Батюшин Михаил Михайлович

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца при хронической болезни почек С4–С5 стадий
Муркамилов Илхом Торобекович, Сабиров Ибрагим Самижонович, Муркамилова Жамила Абдилалимовна, Фомин Виктор Викторович, Астанин Павел Андреевич, Юсупов Фуркат Абдулахатович

Эффективность различных подходов к применению заместительной почечной терапии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек
Масолитин Сергей Викторович, Проценко Денис Николаевич, Тюрин Игорь Николаевич, Мамонтова Ольга Алексеевна, Магомедов Марат Адессович, Ким Тимур Геннадиевич, Захаров Михаил Владимирович, Марухов Артем Владимирович, Чубченко Наталья Валерьевна

Темпы прогрессирования хронической болезни почек на поздних стадиях и динамика параметров уремического синдрома
Садовская Дарья Сергеевна, Вишневецкий Константин Александрович, Конакова Ирина Николаевна, Бакулина Наталья Валерьевна

Эффективность применения циклоспорина А у детей с синдромом Альпорта: опыт одного центра
Шебалкина Кира Валерьевна, Петросян Эдита Константиновна, Шумилов Петр Валентинович

IgA-нефропатия у детей с синдромом Альпорта
Аксенова Марина Евгеньевна, Столяревич Екатерина Сергеевна, Повилайтите Патриция Эдмундовна

Факторы протеолиза в крови и моче как прогностические маркеры прогрессирования синдрома Альпорта у детей
Баширова Зия Рамилевна, Османов Исмаил Магомедтагирович

REVIEWS AND LECTURES

Features of damage to vital organs due to SARS-CoV-2 infection
Lavrishcheva Yulia V., Yulia V. Konradi Yulia V., Jakovenko Alexandr A.

Are probiotics needed in nephrology?
Kuznetzova Anastasia B., Prazdnova Evgeniya V., Chistyakov Vladimir A., Kutsevalova Olga Yu., Batiushin Mikhail M.

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

Structural and functional state of the left parts of the heart in chronic kidney disease stage C4–C5
Murkamilov Ilkhom T., Sabirov Ibragim S., Murkamilova Zhamila A., Fomin Viktor V., Astanin Pavel A., Yusupov Furkat A.

The effectiveness of various approaches to the use of renal replacement therapy in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury
Masolitin Sergey V., Protsenko Denis N., Tyurin Igor' N., Mamontova Ol'ga A., Magomedov Marat A., Kim Timur G., Zakharov Mikhail V., Marukhov Artem V., Chubchenko Natal'ya V.

The rate of chronic kidney disease progression in advanced stages and the dynamics of the uremic syndrome parameters
Sadovskaya Daria S., Vishnevskii Konstantin A., Konakova Irina N., Bakulina Natalia V.

The effectiveness of cyclosporine A use in children with Alport syndrome: single center study
Shebalkina Kira V., Petrosyan Edita K., Shumilov Pyotr V.

IgA-nephropathy in children with Alport syndrome
Aksenova Marina E., Stolyarevich Ekaterina S., Povilaitite Paricia E.

Factors of proteolysis in blood and urine as prognostic markers of progression of Alport syndrome in children
Bashirova Zilya R., Osmanov Ismail M.

Функциональное состояние почек в неонатальном периоде у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела
Коротаева Наталья Владимировна, Настаушева Татьяна Леонидовна, Ипполитова Людмила Ивановна

Скорость клубочковой фильтрации и скорость оседания эритроцитов при различных вариантах бронхиальной астмы
Минеев Валерий Николаевич, Васильева Татьяна Сергеевна, Нестерович Ирина Ивановна, Лалаева Татьяна Михайловна

Фетуин А – маркер оценки риска развития минерально-костных нарушений и формирования сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек 5Д стадии
Махиева Азиза Тахировна, Мамбетова Анета Мухамедовна

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

Миокардиальные эффекты малобелковой диеты при экспериментальной дисфункции почек
Береснева Ольга Николаевна, Парастаева Марина Магрезовна, Иванова Галина Тажимовна, Зарайский Михаил Игоревич, Орлова Светлана Александровна, Кучер Анатолий Григорьевич

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при Spina bifida: описание клинического случая и краткий обзор литературы
Худякова Наталья Валерьевна, Пчелин Иван Юрьевич, Котрова Анна Дмитриевна, Шишкин Александр Николаевич, Байрашева Валентина Кузьминична, Смирнов Виктор Владимирович, Василькова Ольга Николаевна

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

Методы оценки функционального резерва почек
Румянцев Александр Шаликович, Кучер Анатолий Григорьевич, Хасун Мохамед Халедович

ЮБИЛЕИ

К 65-летию академика РАН профессора С.Ф. Багненко

НЕКРОЛОГ

Профессор Владимир Николаевич Ткачук

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 26 журнала «Нефрология» в 2022 г.

Именной указатель

89 Functional state of the kidneys in the neonatal period in children with very low and extremely low body weight
Korotaeva Natalya V., Nastaushcheva Tatyana L., Ippolitova Lyudmila I.

97 Glomerular filtration rate and erythrocyte sedimentation rate in various bronchial asthma variants
Mineev Valeriy N., Vasilieva Tatiana S., Nesterovich Irina I., Lalaeva Tatyana M.

105 Fetuin A is assessing of developing bone mineral disorders and cardiovascular calcification formation risk marker in chronic kidney disease stage 5D
Makhieva Aziza T., Mambetova Aneta M.

ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

110 Myocardial effects of a low-protein diet in experimental kidney dysfunction
Beresneva Olga N., Parastaeva Marina M., Ivanova Galina T., Zaiski Mikhail I., Orlova Svetlana A., Kucher Anatoly G.

PRACTICAL NOTES

119 Neurogenic bladder dysfunction in Spina bifida: a case report and a brief review of the literature
Khudyakova Natalia V., Pchelin Ivan Yu., Kotrova Anna D., Shishkin Alexander N., Bayrasheva Valentina K., Smirnov Victor V., Vasilkova Olga N.

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

127 Methods for assessing the functional reserve of the kidneys
Rumyantsev Aleksandr Sh., Kucher Anatoly G., Khasun Mokhamad Kh.

ANNIVERSARIES

132 On the 65th anniversary of academician of the Russian Academy of Sciences professor S.F. Bagnenko

OBITUARY

134 Professor Vladimir Nikolaevich Tkachuk

INDEXES

135 The systematic sequence index of articles published in Vol. 26 of the «Nephrology» journal in 2022

137 Author index

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© Ю.В. Лаврищева, А.О. Конради, А.А. Яковенко, 2022
УДК 578.834.1-06: 616-008.1

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНОВ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Юлия Владимировна Лаврищева^{1✉}, Александра Олеговна Конради²,
Александр Александрович Яковенко³

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

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

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

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

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

РЕФЕРАТ

Инфекция SARS-CoV-2 продолжает оставаться актуальной для систем здравоохранения, потому что широко распространена и отличается системностью поражений. Осложнения заболевания в первую очередь затрагивают дыхательную, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы. В тяжелых случаях может присоединяться вторичная инфекция и развиваться острый дистресс-синдром. Наиболее грозным осложнением, с высокой частотой приводящим к гибели пациентов, является полиорганная недостаточность. Несомненно, наличие у пациента сопутствующей патологии оказывает отрицательное влияние на течение COVID-19 и влияет на прогноз заболевания, что требует в клинической практике особого внимания для их выявления и быстрого реагирования с целью оптимизации терапии. Спектр осложнений очень широкий. Со стороны сердечно-сосудистой системы это миокардит, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболические события. Также нередко развивается острое повреждение почек и/или ухудшение течения хронической болезни почек. В данном обзоре рассматриваются несколько вопросов, касающихся поражения жизненно важных органов, различных клинических вариантов течения заболевания. Особое внимание уделено поражению почек и сердечно-сосудистой системы, как наиболее уязвимым системам для вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: коронавирус, ангиотензин-превращающий фермент, пневмония, острое повреждение почек, миокардит, полиорганная недостаточность

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А. Особенности поражения жизненно важных органов на фоне инфекции SARS-CoV-2. *Нефрология* 2022;26(4):9-17. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17

FEATURES OF DAMAGE TO VITAL ORGANS DUE TO SARS-CoV-2 INFECTION

Yulia V. Lavrishcheva^{1✉}, Alexandra O. Konradi², Alexandr A. Jakovenko³

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

³Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

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

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

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

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection continues to be relevant for healthcare systems because it is widespread and characterized by systemic lesions. Complications of the disease primarily affect the respiratory, cardiovascular and urinary systems. In severe cases, secondary infection may join and acute distress syndrome may develop. The most formidable complication, with a high frequency leading to the death of patients, is multiple organ failure. Undoubtedly, the presence of concomitant pathology in the patient has a negative impact on the course of COVID-19 and affects the prognosis of the disease, which requires special attention in clinical practice for their detection and rapid response in order to optimize therapy. The spectrum of complications is very wide. From the cardiovascular system, these are myocarditis, acute myocardial infarction, thromboembolic events. Acute kidney injury and/or worsening of the course of chronic kidney disease also often develops. This review examines several issues related to the defeat of vital organs, various clinical variants of the course of the disease. Particular attention is paid to the damage of the kidneys and cardiovascular system, as the most vulnerable systems for the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: coronavirus, angiotensin-converting enzyme, pneumonia, acute kidney injury, myocarditis, multiple organ failure.

For citation: Lavrishcheva Y.V., Konradi A.O., Jakovenko A.A. Features of damage to vital organs due to SARS-CoV-2 infection. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):9-17 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) распространился с декабря 2019 года по всему миру из Ухани, Китай. Пандемия стала величайшим глобальным кризисом для общественного здравоохранения всех стран после вспышки гриппа в 1918 году [1]. В настоящее время количество людей с COVID-19 по-прежнему прогрессивно растет во всем мире. По состоянию на октябрь 2021 года, по данным ВОЗ, число подтвержденных пациентов с COVID-19 превысило 240 миллионов, при этом более 4 миллионов умерли [2]. На момент подготовки статьи в Российской Федерации зафиксировано более 11 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19, более 300 тысяч смертей. Согласно официальной статистике, предоставленной ВОЗ, в мире Россия занимает IV место по уровню смертности от COVID-19 и V место по количеству случаев SARS-CoV-2 [2].

После контакта с SARS-CoV-2 симптомы развиваются в течение 2–14 дней; у пациента в начале болезни чаще всего появляются такие симптомы, как лихорадка, сухой кашель, слабость, одышка и менее частые симптомы, такие как диарея и рвота. Хотя у большинства людей с COVID-19 симптомы проявляются от легкой до умеренной степени, болезнь может привести к серьезным осложнениям. У пожилых людей и людей, имеющих хронические заболевания, включающие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, патологию почек, онкологических пациентов, течение COVID-19 носит гораздо более тяжелый характер [3, 4]. Пациенты, находящиеся в критическом состоянии, чаще всего погибают от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне пневмонии и полиорганной недостаточности [5]. Согласно последним данным, SARS-CoV-2 может воздействовать одновременно на несколько цепей патогенеза, что делает лечение пациентов сложной задачей [6]. Выявлено, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) действует как рецептор, в котором связываются шиповые (S) белки как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2, и таким образом получают доступ к клетке-хозяина. Новые данные выявили еще одно условие для проникновения и инфицирования клеток, экспрессирующих ACE2, а именно, SARS-CoV-2 не только нуждается в ACE2, но также требует расщепления его S-белка трансмембранной протеазой клетки-хозяина серином 2 (TMPRSS2) [7]. ACE2-положительные клетки были обнаружены в некоторых органах и тканях, уязвимых для инфекции SARS-CoV-2, включая пищевод, альвео-

лярные клетки типа II (AT2) легких, клетки миокарда, почек, печени, головного мозга и кишечника [8, 9].

Проникновение в клетку SARS-CoV-2 и инфицирование.

Начальному этапу проникновения вируса в клетку-хозяина способствует взаимодействие между S-белком и его рецептором. Различные коронавирусы используют разные рецепторы хозяина, через разные домены связывания рецепторов. Таким образом, ACE2 и дипептидилпептидаза 4, также известная как CD26, служат основными рецепторами SARS-CoV-2 и коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) соответственно. Эти специфические взаимодействия между S-белком и его рецептором ответственны за специфическую инфекцию хозяина, а также за тканевый тропизм [10, 11]. Примечательно, что SARS-CoV-2 использует альтернативный рецептор CD209L, экспрессируемый на альвеолярных клетках типа II и эндотелиальных клетках легких для входа в клетки; аналогично CD209L – это портал для проникновения в клетки и заражения другими вирусами в оболочке, такими как вирус Эбола [12]. Важно отметить, что исследования продемонстрировали более сильное сродство связывающих доменов S-рецептора SARS-CoV-2 с ACE2 по сравнению с таковым SARS-CoV-2, почти в 10–20 раз, что свидетельствует о более высокой патогенности и более легком распространении вируса от человека к человеку SARS-CoV-2 [13]. При связывании с ACE2 S-белок, состоящий из доменов S1 и S2, подвергается кислотозависимому протеолитическому расщеплению под действием TMPRSS2 с последующим слиянием вирусной и клеточной мембран. Для слияния S1-содержащий рецепторный связывающий домен отщепляется, и S2, который представляет собой слитый пептид, вставляется в мембрану с последующим объединением двух гептадных повторов в S2, которые вместе образуют антипараллельный пучок из шести спиралей [13, 14]. Формирование пучка открывает путь к слиянию вирусной и клеточной мембран и, в конечном итоге, высвобождению вирусного генома в цитоплазму [14].

Самым ранним этапом инфицирования SARS-CoV-2 является ее вход в клетки через ACE2, который имеет неравномерное распределение по различным типам клеток тканей. Одноклеточная технология секвенирования РНК обнаружила те клетки и ткани, которые экспрессируют ACE2, чтобы помочь точно определить вирусный тропизм и его вероятные пути передачи [8]. Интересно, что

различные иммунные клетки легких, такие как нейтрофилы, моноциты и В, и Т-клетки, экспрессируют высокий уровень ACE2, как и альвеолярные клетки типа I и II типа. В желудочно-кишечном тракте ACE2-клетки представлены в пищеводе, желудке, поджелудочной железе и толстой кишке. Проксимальные клетки канальцев почек, гепатоциты и клетки селезенки демонстрируют экспрессию ACE2. Глаза, как органы чувств и часть нервной системы с различными типами клеток, а также костный мозг и клетки крови, включая тромбоциты, макрофаги, эритроциты, дендритные клетки и естественные клетки-убийцы, включали ACE2 [8, 9]. Исследования показывают, что макрофаги часто взаимодействуют с клетками, экспрессирующими ACE2, в легких, печени, желудке и т.д. Это говорит о том, что макрофаги играют центральную роль во время инфицирования SARS-CoV-2 человека [9].

Клинические проявления SARS-CoV-2.

После заражения COVID-19 инкубационный период в среднем длится от 2 до 14 дней, при этом среднее время составляет 4–5 дней с момента начала симптомов [5]. Ранние сообщения свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются лихорадка (82–99%), кашель (59–81%), усталость (44–70%), анорексия (40–84%), одышка (31–40%), образование мокроты (28–33%) и миалгия (11%) [5, 15]. Большинство пациентов с COVID-19 (81%) имеют легкие симптомы без пневмонии или легкой пневмонии, в то время как пациенты с тяжелыми симптомами (14%) испытывали осложнения, такие как одышка. Сообщалось, что симптомы, включая головную боль, слабость, аносмию, боль в горле, рвоту и диарею, были зарегистрированы как менее частые проявления [15, 16]. Уровень смертности значительно варьировал по всему миру. Риск смерти (РС) от COVID-19 увеличивается с возрастом; РС составляет <1% для лиц моложе 50 лет, увеличившись до 1,3% для 50-летних и 3,6% для 60-летних. Аналогичным образом, РС увеличивается с тяжестью заболевания и составляет 49% среди критически больных пациентов [17].

Патогенез поражения органов при COVID-19.

Почки (рис. 2).

Вирус SARS-CoV-2 в свою очередь может накапливаться в почках, что приводит к их дисфункции и осложнениям, таким как острое повреждение почек [18]. В одноклеточном анализе секвенирования РНК X.W. Pan et al. пришли к выводу, что цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на подоциты и клетки проксимального канальца могут привести к острому повреждению почек у лиц с COVID-19

[19]. Кроме того, согласно мета-анализу В.М. Henry и G. Lippi, хронические заболевания почек, по-видимому, связаны с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [20]. Авторы предложили рассматривать наличие хронических заболеваний почек в качестве важного фактора в будущих моделях стратификации риска COVID-19 [20]. Анализ крови для оценки функции почек в основном включают в себя определение уровня мочевины и креатинина, а также оценку протеинурии [20]. Ранние сообщения о дисфункции почек показали, что частота острого повреждения почек варьирует от 3 до 9% у людей с инфекцией SARS-CoV-2 [15, 18]. Недавнее исследование также сообщило, что среди 710 госпитализированных пациентов с COVID-19 44% имели протеинурию, а 15,5% и 14,1% – повышенный уровень креатинина и мочевины сыворотки крови соответственно [21]. В целом, было показано, что частота острого повреждения почек в недавно опубликованных данных колеблется от 2,9 до 23% в тяжелых случаях COVID-19 [15, 16, 22]. В перспективном когортном исследовании 701 человека с COVID-19 сообщалось, что увеличение базового азота мочевины и базового креатинина в сыворотке крови, протеинурия и гематурия могут быть независимыми факторами риска смерти в больнице после корректировки по возрасту, полу, тяжести заболевания, сопутствующей патологии [23]. Потенциальные механизмы, ответственные за повреждение почек, еще предстоит выяснить, но предполагается, что сепсис и воспаление, приводящие к цитокиновому шторму и/или прямой клеточной травме вирусом, должны быть причиной нарушения почек [21–23]. Соответственно, на основе анализа электронной микроскопии почек у 26 умерших пациентов с COVID-19 в Китае были обнаружены кластеры коронавирусаподобных частиц с отличительными шипами в клетках эпителия канальцев и подоцитах [22, 23]. С помощью микроскопии наблюдалось диффузное повреждение проксимальных канальцев с потерей щеточной каймы, вакуолярной дегенерацией и даже острым некрозом. Встречались заметные агрегаты эритроцитов, покрывающие просвет капилляров без тромбоцитов или фибриноидного материала. Доказательства васкулита, интерстициального воспаления или кровотечения отсутствовали. Помимо прямой вирулентности SARS-CoV-2, факторы, способствующие острому повреждению почек, включали системную гипоксию, аномальную свертываемость и возможный лекарственный генез [24].

Патофизиологическое понимание острого повреждения почек, связанного с SARS-CoV-2, еще

не до конца выяснено. Текущие знания свидетельствуют как о неспецифических механизмах, так и о специфических механизмах SARS-CoV-2, таких как прямое воздействие вируса через его рецептор (ACE2), который экспрессируется в почках, несбалансированную работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышение провоспалительных цитокинов, вызванных вирусной инфекцией и микрососудистым тромбозом (рис. 1) [25].

Сердце.

Сердечно-сосудистые заболевания являлись распространенными сопутствующими заболеваниями при SARS и MERS. При атипичной пневмонии распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета составляла 8 и 11 % соответственно; и любой из них увеличил риск смерти в 12 раз [26]. Сообщалось, что гипертония распространена примерно в 50 % случаев MERS, а сердечно-сосудистые заболевания присутствуют почти у 30 % пациентов [26]. Аналогичным образом, собранная к настоящему времени доказательная база связывает COVID-19 с более высокими показателями сердечно-сосудистых осложнений и смертности, особенно среди людей с более тяжелым течением заболевания. D. Wang et al. сообщили, что среди 138 подтвержденных случаев COVID-19 сопутствующие заболевания были распространены в 46 %, в целом, и у 72 % тех, кто нуждается в госпитализации в отделение интенсивной терапии, а также сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, а именно, гипертония в 31 % (у 58 % тех, кто нуждается в отделении интенсивной терапии), сердечно-сосудистые заболевания в 15 % (у 25 % пациентов, нуждающихся в отделении интенсивной терапии) и сахарный диабет в 10 % (у 22 % тех, кто нуждается в отделении интенсивной терапии) [15]. Другое когортное исследование с участием 1099 человек с подтвержденным COVID-19 задокументировало, что, в целом, у 24 % была какая-либо сопутствующая патология (58 % среди тяжелобольных или умерших), при этом 15 % имели гипертонию (36 % среди тяжелобольных или умерших), 7,4 % с сахарным диабетом (27 % среди тяжелобольных или умерших), а также 2,5 % с ишемической болезнью сердца (9 % среди тяжелобольных или умерших) [16]. Важно отметить, что в мета-анализе, включающем шесть исследований и охватывающем в общей сложности 1527 человек, B. Li et al. обнаружили, что наблюдается трехкратное увеличение сердечно-сосудистых заболеваний в отделениях интенсивной терапии/тяжелых случаях COVID-19 (относительный риск 3,30, 95 %

CI 2,03–5,36, $p < 0,0001$) [27]. Исследователи также сообщили, что по сравнению с пациентами, не относящимися к тяжелым, частота острой сердечной травмы была примерно в 13 раз выше у пациентов отделения интенсивной терапии [27]. Травма миокарда, сопровождающаяся повышением уровня тропонина I, была выявлена среди ранних случаев COVID-19 у 7,2 % пациентов в целом и у 22 %, которые требовали наблюдения в отделении интенсивной терапии [15]. В отдельном исследовании сообщалось также о более высоком уровне тропонина I у 46 % умерших в отличие от 1 % у выживших [28]. Кроме того, в мета-анализе, проведенном по четырем исследованиям в Китае с участием 341 человека (123 – с тяжелым течением заболевания, 36 %), G. Lipi et al. обнаружили, что уровни тропонина I были значительно выше у пациентов с COVID-19 с тяжелым течением заболевания по сравнению с уровнями тропонина I у пациентов с легкой формой заболевания (95 % CI 6,8–44,5 нг/л) [29]. Изофермент креатинкиназа MB (КФК-MB) в качестве биомаркера травмы миокарда был увеличен у пациентов с COVID-19 и связан с тяжестью заболевания [15, 30]. H. Yang et al. обнаружили, что КФК-MB был значительно выше в группе умерших пациентов по сравнению с группой выживших пациентов. Средний показатель КФК-MB был значительно выше у лиц с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с лицами с менее тяжелым течением заболевания [30]. В дополнение к тропонину I и КФК-MB повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) был общим лабораторным маркером у пациентов с COVID-19 [31, 32]. Гематологические результаты B.E. Fan et al. показали, что у лиц, нуждающихся в отделении интенсивной терапии, был более высокий уровень ЛДГ: уровни ЛДГ для четырех пациентов отделения интенсивной терапии были повышены со средним значением 1684 U/L (исходный диапазон 270–550 U/L). Только пять из 26 пациентов, не находящихся в отделении интенсивной терапии, указали на увеличение ЛДГ выше 550 U/L. Кроме того, было замечено, что значения ЛДГ снижаются по мере улучшения клинического состояния пациентов [33]. В систематическом обзоре и мета-анализе всех опубликованных исследований до 15 марта 2020 года (45 исследований с 4203 пациентами) J.J.Y. Zhang et al. ЛДГ был одним из факторов, которые предсказывали госпитализацию в отделение интенсивной терапии [34]. Что еще более важно, развитию острого респираторного дистресс-синдрома предшествовало увеличение уровня ЛДГ [34]. Точный механизм вовлечения сердца в COVID-19 еще предстоит выяснить; но

прямое вовлечение миокарда, возможно, опосредованное ACE2, является вероятным объяснением. Однако, напротив, в исследовании G. Tavazzi et al. описано подробное наблюдение за возможной патобиологией SARS-CoV-2, связанной с локализацией в миокарде. Они обнаружили вирусные частицы в интерстициальных цитопатических макрофагах и их окружении, но не в сердечных миоцитах, что отвергает вирусный кардиотропизм. Исследователи также сообщили о неспецифических повреждениях сердечных миоцитов, в основном характеризующихся очаговым миофибрильным лизисом. Исследование показало, что сердечные осложнения являются результатом либо временной вирусемии, либо миграции инфицированных альвеолярных макрофагов из дыхательных путей – последний, похоже, распространен во многих других внелегочных тканях [35]; аналогичные патологические исследования необходимы для подтверждения этих наблюдений. Другим объяснением может быть вероятность цитокинового шторма, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, которая, возможно, является результатом гипервоспалительного врожденного иммунного ответа и последующего несбалансированного иммунного ответа среди подтипов Т-хелперных клеток [28].

Легкие.

Дыхательные пути состоят из верхних и нижних отделов, в альвеолах происходит основной процесс газообмена. Тонкая структура альвеол представляет собой участок, выложенный тонким альвеолярно-капиллярным барьером. Этот барьер, в свою очередь, состоит из трех частей: эпителиальный клеточный слой, имеющий клетки I и II типа, микрососудистый эндотелиальный клеточный слой и интерстициальное воздушное пространство между эпителиальной и эндотелиальной поверхностями. Кроме того, альвеолярные макрофаги, расположенные в альвеолах, выполняют функцию очистки от клеточного «мусора» и чужеродных патогенов [36]. Пневмония, вызванная вирусными или бактериальными инфекциями, которые активируют существующий врожденный иммунный ответ в альвеолярных клетках и макрофагах, может привести к острому респираторному дистресс-синдрому [37, 38]. Кроме того, пациенты с пневмонией COVID-19 подвержены риску острой легочной эмболии, что требует выполнения компьютерной легочной ангиографии и соответствующей терапии [39]. F. Grillet в своем исследовании предположил, что использование контрастной компьютерной томографии (КТ), а не обычной неконтрастной КТ, может быть важно для пациентов с

тяжелым клиническим течением COVID-19 [40]. Согласно сравнительной способности репликации SARS-CoV-2 и SARS-CoV в инфицированных легочных тканях, в течение 48-часового интервала SARS-CoV-2 произвел в 3,2 раза больше инфекционных вирусных частиц, чем SARS-CoV [41]. Раствующие данные подтверждают центральную роль альвеолярных макрофагов, поскольку они выделяют хемокины, которые индуцируют нейтрофилы и полиморфо-ядерные клетки к миграции из кровотока в воздушное пространство и альвеолы. В результате притока нейтрофилов и последующей активации эти клетки выделяют токсичные медиаторы, такие как активные виды кислорода, и провоспалительные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 β и интерлейкин-6, протеазы. Однако это может привести к эпителиальным и эндотелиальным повреждениям; это ослабляет целостность альвеолярно-капиллярного барьера, что приводит к большей инфильтрации нейтрофилов и дисфункции поверхностно-активных веществ, и, таким образом, развитию богатого белком альвеолярного отека, который обычно вызывает одышку.

COVID-19 и более ранние бета-коронавирусные инфекции SARS и MERS в значительной степени имеют общие клинические характеристики. Важно отметить, что легочная система на сегодняшний день является органом, наиболее подверженным инфекции SARS-CoV-2, и в тяжелых случаях инфекция может перерасти в серьезную травму легких и острый респираторный дистресс-синдром с возможной смертью [5, 15].

Центральная нервная система.

Широко распространено мнение, что основным органом-мишенью при SARS-CoV-2 являются легкие, однако нередко у пациентов наблюдается поражение нервной системы. Несколько респираторных вирусных инфекций, известных как нейротропные и нейроинвазивные, такие как вирус кори и вирус герпеса, а также вирус гриппа и коронавирусы, способны заражать центральную нервную систему (ЦНС) [42]. У многих людей с COVID-19 могут быть неспецифические неврологические симптомы, такие как головокружение, тошнота, рвота и головная боль, даже несмотря на то, что лабораторные данные не смогли выявить клинические симптомы поражения нервной системы. Однако, основываясь на недавних клинических наблюдениях, сообщения о внезапной потере обоняния (аносмия) и/или вкуса (агезия) свидетельствуют о причастности нервной системы к инфекции SARS-CoV-2 [43]. При исследовании человека и животных сообщается, что коронавирус поступает

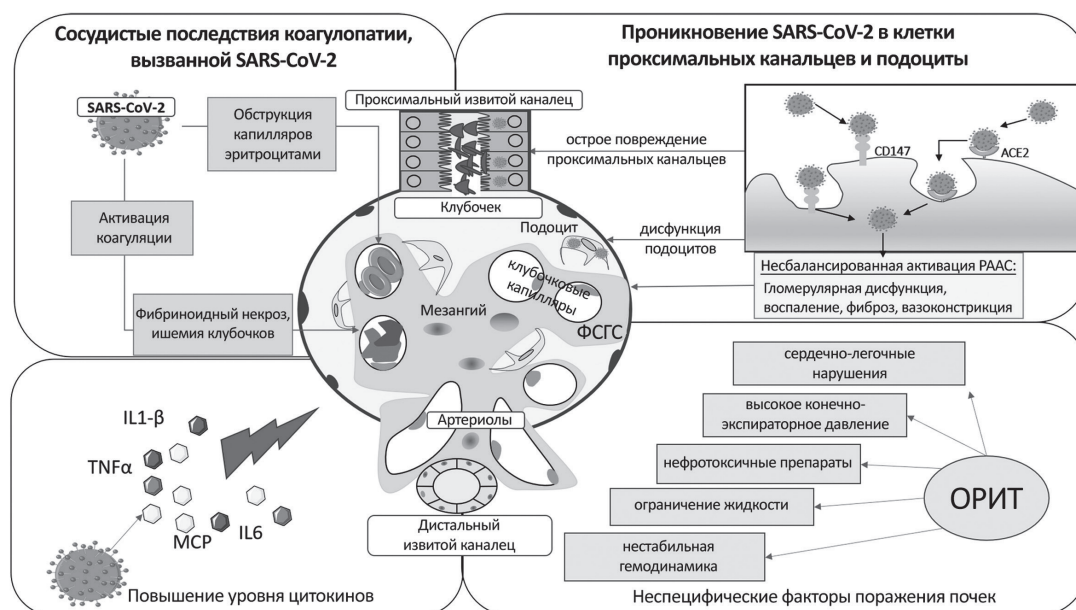


Рисунок 1. Механизмы острого повреждения почек (ОПП) при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме на фоне SARS-CoV-2 инфекции. SARS-CoV-2 может проникать в проксимальные клетки канальцев, связываясь с ACE2 и CD147, а также в подоциты, связываясь с ACE2. Появление вируса может быть причиной дисфункции подоцитов, приводящих к повреждению клубочков, таким как фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), и острый некроз. SARS-CoV-2 отвечает за несбалансированную активацию РААС, которая способствует клубочковой дисфункции, фиброзу, сужению сосудов и воспалению. Инфекция SARS-CoV-2 также вызывает активацию коагуляции, что приводит к сосудистым повреждениям почек, таким как ишемия почек и фибриноидный некроз. Возникает тромбоз гломерулярных капилляров эритроцитами во время инфекции SARS-CoV-2. Повышение цитокинов, вызванных тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, также может участвовать в генезе ОПП. Наконец, неспецифические факторы, связанные с терапией и процедурами, проводимыми в отделении интенсивной терапии, могут усугубить течение ОПП. Примечание: TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; IL-6 – интерлейкин-6; IL-1 β – интерлейкин 1 β ; MCP1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

Figure 1. Mechanisms of acute kidney injury (AKI) in severe acute respiratory distress syndrome against the background of SARS-CoV-2 infection. SARS-CoV-2 can penetrate into the proximal tubule cells, binding to ACE2 and CD147, as well as into podocytes, binding to ACE2. The appearance of the virus may be the cause of podocyte dysfunction leading to glomerular damage, such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), and acute necrosis. SARS-CoV-2 is responsible for the unbalanced activation of RAAS, which contributes to glomerular dysfunction, fibrosis, vasoconstriction and inflammation. Infection with SARS-CoV-2 also causes activation of coagulation, which leads to vascular damage to the kidneys, such as renal ischemia and fibrinoid necrosis. There is thrombosis of glomerular capillaries by erythrocytes during SARS-CoV-2 infection. An increase in cytokines caused by severe SARS-CoV-2 infection may also be involved in the genesis of AKI. Finally, non-specific factors associated with therapy and procedures performed in the intensive care unit may aggravate the course of AKI. Note: TNF- α – tumor necrosis factor alpha; IL-6 – interleukin 6; IL-1 β – interleukin 1 β ; MCP1 – monocyte chemoattractant protein 1; ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2; FSGS – focal segmental glomerulosclerosis

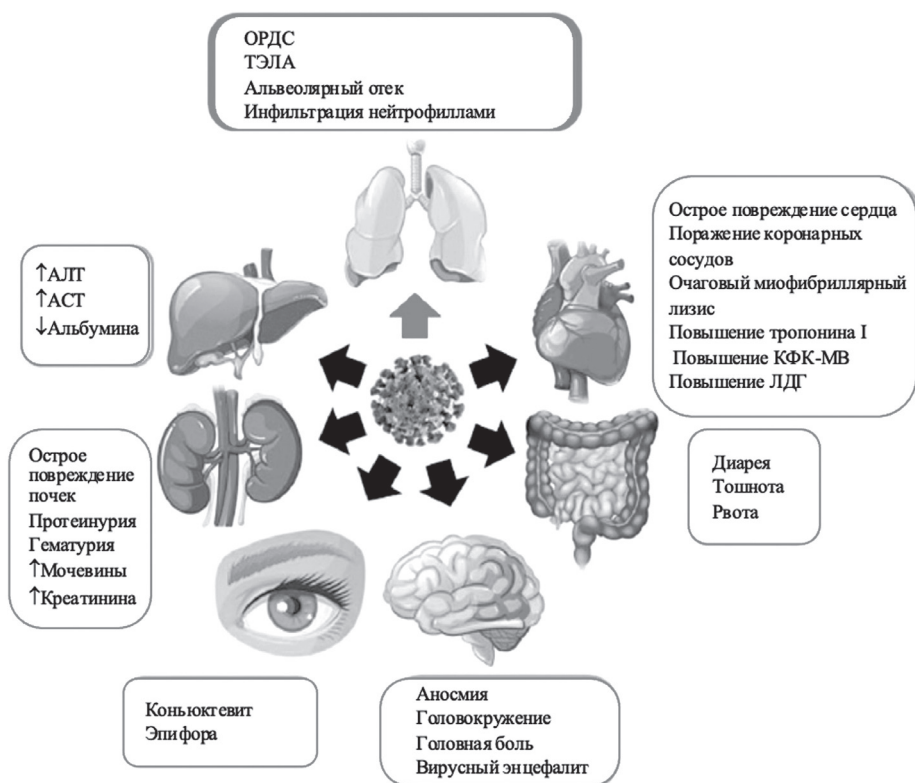


Рисунок 2. Поражение SARS-CoV-2 жизненно важных органов, а также осложнения и симптоматика COVID-19. Биохимические параметры крови, которые ассоциируются с дисфункцией органов и тяжестью SARS-CoV-2, которые могут быть использованы для его диагностики и уточнения прогноза, а также с целью мониторинга терапии: ALT – аланинаминотрансфераза; AST – аспартатаминотрансфераза; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; тропонин I; КФК-MB – креатинфосфокиназа MB; ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Figure 2. Defeat of SARS-CoV-2 vital organs, as well as complications and symptoms of COVID-19. Biochemical parameters of blood that are associated with organ dysfunction and the severity of SARS-CoV-2, which can be used to diagnose it and clarify the prognosis, as well as to monitor therapy: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; ARDS – acute respiratory distress syndrome; troponin I; CPK-MV – creatine phosphokinase MV; LDH – lactate dehydrogenase

в ЦНС через обонятельную луковицу, в которой он вызывает воспаление и демиелинизацию, что, скорее всего, стоит за временной потерей обоняния и/или вкуса при инфекции SARS-CoV-2 [44]. Кроме того, тяжелая гипоксия часто возникает у пациентов с COVID-19, что может привести к последующему повреждению нервной системы [45]. Помимо легких и различных иммунных клеток, вирусные частицы SARS-CoV-2 и геномные последовательности были обнаружены в нейронах мозга [46]. Согласно секвенированию генома, было подтверждено наличие SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости, что может быть признаком вирусного энцефалита [45]. Новые данные, касающиеся ЦНС, свидетельствуют о том, что клиницисты, имеющие дело с пациентами с COVID-19, должны учитывать обонятельные и другие сенсорные изменения или любые другие подозреваемые неврологические симптомы, потому что они могут помочь обнаружить и изолировать инфицированных лиц на ранних стадиях заболевания.

Желудочно-кишечный тракт.

Несмотря на то, что симптомы поражения желудочно-кишечного тракта встречаются нечасто при COVID-19, иногда его поражение может являться единственным признаком COVID-19 [11]. Важно отметить, что несколько исследований выявили РНК SARS-CoV-2 в образцах кала от лиц с COVID-19 [47, 48]. В исследовании 1099 человек с лабораторно подтвержденным COVID-19 из 552 больниц в 30 провинциях Китая тошнота или рвота были обнаружены у 5,0% и диарея у 3,8% пациентов [16]. Согласно когортному исследованию 140 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане, желудочно-кишечные симптомы (39,6%) были одними из наиболее распространенных клинических проявлений, включая тошноту у 17,3%, диарею в 12,9% и рвоту в 5,0% [49]. Кроме того, в когорте из 171 педиатрического пациента с COVID-19 частоты диареи и рвоты были обнаружены 8,8 и 6,4% соответственно [50]. В целом, наличие РНК SARS-CoV-2 в образцах стула у лиц с COVID-19 предполагает потенциальную передачу инфекции фекально-оральным путем [51]. Желудочно-кишечные симптомы COVID-19 также могут быть важны для клиницистов, особенно потому, что они могут проявляться до начала лихорадки и респираторных симптомов [51].

Печень.

Люди с тяжелым течением COVID-19, вероятнее всего, имеют более высокую частоту поражения печени. Большинство травм печени, связанных с COVID-19, являются легкими и временными, но

иногда развивается серьезное повреждение печени [16, 51]. Похоже, что повреждение печени тесно связано с полом и возрастом, поэтому доля инфицированных пациентов выше у взрослых, чем у детей и у мужчин, чем у женщин [52]. Поражение печени может достигать 58% или даже 78% в смертельных случаях [52]. Экспрессия ACE2 в клетках желчных протоков намного выше по сравнению с ней в клетках печени. Желчные клетки участвуют в регенерации печени и иммунном ответе, поэтому повреждение печени у лиц с COVID-19 может быть вызвано повреждением клеток желчных протоков, но не клеток печени [53]. Хотя уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), указывающие на аномальную функцию печени, как правило, невелики при поступлении, при многоцентровом исследовании 1099 человек выявлено увеличение уровней АСТ и АЛТ у 22,2 и 21,3% пациентов с COVID-19 соответственно. Несмотря на повышенные уровни АЛТ и АСТ, наблюдаемые в отдельных исследованиях – от 3,7 до 23,5% для АЛТ и от 3,7 до 37% для АСТ, похоже, повреждение печени чаще встречается у пациентов с тяжелой пневмонией, которая, как предполагается, связана с цитокиновым штормом и аномальным врожденным иммунным ответом [16]. В отличие от других биохимических параметров уровни альбумина снижаются при COVID-19, особенно при тяжелых формах заболевания [53, 54]. Кроме того, согласно выводам Y. Wang et al., у пациентов с повышенным уровнем трансаминазы определялись более высокие концентрации γ -глутамилтрансферазы [54]. Стоит отметить, что лекарственные повреждения печени и уже существующие хронические инфекции являются возможными факторами, на фоне которых наблюдается повышение трансаминаз [5, 15]. Противовирусные препараты, антибиотики и стероиды, которые широко используются для лечения инфекции SARS-CoV-2, потенциально могут играть роль в повреждении печени. Недавно сообщалось, что лопинавир/ритонавир может способствовать травме печени у лиц с COVID-19 [53]. На основе отчета о 417 человек с лабораторно подтвержденным COVID-19 в Китае, использование лопинавира/ритонавира может увеличить шансы на повреждение печени до четырех раз (OR 4.44–5.03) [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо пневмонии и повреждения всей иммунной системы, SARS-CoV-2 также может привести к повреждению жизненно важных органов, таких как почки, вызывая острое повреждение по-

чек, сердца в виде различных сердечно-сосудистых катастроф, печени, а также ЦНС и желудочно-кишечного тракта и снижать эффективность проводимой терапии, тем самым увеличивая сроки выздоровления и ухудшая отдаленные прогнозы.

Особое внимание следует уделять пациентам, особенно пожилого возраста, имеющим сопутствующие заболевания. Повышенное внимание к сопутствующим заболеваниям поможет эффективнее лечить пациентов с SARS-CoV-2, а также улучшить прогноз и снизить смертность. Различия в симптоматике и сроках инкубационного периода, а также наличие полиморфной тяжести могут говорить как о появлении новых штаммов SARS-CoV-2, так и о генетическим особенностях «хозяина», в совокупности с факторами окружающей среды.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020;323(18):1824–1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Weekly Epidemiological and Operational updates October 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Liu W, Zhang Q, Chen J et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382(14):1370–1371. doi: 10.1056/NEJMc2003717
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):868–873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Feng L, Yin Y-Y, Liu C-H et al. Proteomewide data analysis reveals tissue-specific network associated with SARS-CoV-2 infection. *J Mol Cell Biol* 2020;12(12):946–957. doi: 10.1093/jmcb/mjaa033
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Zou X, Chen K, Zou J et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;526(1):135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044
- Hussain M, Jabeen N, Raza F et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol* 2020;92(9):1580–1586. doi: 10.1002/jmv.25832
- Liang W, Feng Z, Rao S et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020;69(6):1141–1143. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320832
- Gardner JP, Durso RJ, Arrigale RR et al. L-SIGN (CD 209L) is a liver-specific capture receptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(8):4498–4503. doi: 10.1073/pnas.0831128100
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507
- Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol* 2020;17(7):765–767. doi: 10.1038/s41423-020-0374-2
- Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N et al. A novel coronavirus emerging in China – key questions for impact assessment. *N Engl J Med* 2020;382(8):692–694. doi: 10.1056/NEJMp2000929
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- Pan XW, Xu D, Zhang H et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1114–1116. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1
- 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
- Naicker S, Yang CW, Hwang SJ et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020;97(5):824–828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001
- Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet* 2020;396(10251):597–598. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31759-1
- Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
- Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;98(1):219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46(7):1339–1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9
- Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129–133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(3):390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
- Yang H, Yang LC, Zhang RT et al. Risk factors for death among COVID-19 patients combined with hypertension, coronary heart disease or diabetes. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2020;52(3):420–424. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.004
- Li JW, Han TW, Woodward M et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(4):518–524. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.008
- Lo IL, Lio CF, Cheong HH et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1698–1707. doi: 10.7150/ijbs.45357
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774
- Zhang JJ, Lee KS, Ang LW et al. Risk factors of severe dis-

ease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2199–2206. doi: 10.1093/cid/ciaa576

35. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22(5):911–915. doi: 10.1002/ehf.1828

36. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GRS. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment. *Eur Respir J* 2015;45(5):1463–1478. doi: 10.1183/09031936.00186214

37. Matalon S, Bartoszewski R, Collawn JF. Role of epithelial sodium channels in the regulation of lung fluid homeostasis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(11):L1229–L1238. doi: 10.1152/ajplung.00319.2015

38. Wendisch D, Dietrich O, Mari T et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell* 2021;184(26):6243–6261.e27. doi: 10.1016/j.cell.2021.11.033

39. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res* 2020;190:58–59. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.011

40. Grillet F, Behr J, Calame P et al. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology* 2020;296(3):E186–E188. doi: 10.1148/radiol.2020201544

41. Chu H, Chan JF-W, Wang Y, Yuen TT-T, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1400–1409. doi: 10.1093/cid/ciaa410

42. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J Neurosci* 2018;38(12):3060–3080. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018

43. Gautier J-F, Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(5):848. doi: 10.1002/oby.22809

44. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;113(1 Pt 1):e73–76. doi: 10.1542/peds.113.1.e73

45. Wu Y, Xu X, Chen Z et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031

46. Gu J, Gong E, Zhang B et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828

47. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191

48. Tang A, Tong Z-D, Wang H-L, Dai Y-X, Li K-F, Liu J-N, et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1337–1339. doi: 10.3201/eid2606.200301

49. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238

50. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073

51. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(5):744–748. doi: 10.1111/jgh.15047

52. Feng G, Zheng KI, Yan QQ et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):18–24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018

53. Xu L, Liu J, Lu M et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435

54. Wang Y, Liu S, Liu H et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73(4):807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002

55. Cai Q, Huang D, Yu H et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006

Сведения об авторах:

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

Чл.-кор. РАН проф. Конради Александра Олеговна, д-р мед. наук

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, заместитель генерального директора по научной работе. Тел.: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID ID: 0000-0001-8169-7812

Доц. Яковенко Александр Александрович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа ФПО. Тел.: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

About the authors:

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

Professor Konradi Alexandra O., MD, DMedSci, Corresponding Member RAS

197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, deputy general director for research. Phone: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID ID: 0000-0001-8169-7812

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

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

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

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

Статья поступила в редакцию 09.02.2022;
одобрена после рецензирования 02.04.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 09.02.2022
approved after reviewing 02.04.2022
accepted for publication 01.11.2022

© А.Б. Кузнецова, Е.В. Празднова, В.А. Чистяков, О.Ю. Куцевалова, М.М. Батюшин, 2022
УДК 616.61-08 : 615.355.035

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-18-30

НУЖНЫ ЛИ ПРОБИОТИКИ В НЕФРОЛОГИИ?

*Анастасия Борисовна Кузнецова¹, Евгения Валерьевна Празднова²,
Владимир Анатольевич Чистяков³, Ольга Юрьевна Куцевалова⁴,
Михаил Михайлович Батюшин⁵✉*

¹⁻³Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁵кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹ anbkuznetzova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3565-9094>

² prazdnova@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0001-7823-9044>

³ vladimirchi@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0002-2596-0855>

⁴ olga_kutsevalova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

⁵ batjushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

РЕФЕРАТ

Нарушения взаимодействия между хозяином и микробиотой патофизиологически значимы у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). При этом эффект является двунаправленным: с одной стороны, уремия влияет как на состав, так и на метаболизм микробиоты кишечника, а с другой стороны – уремические токсины возникают и удаляются в результате микробного метаболизма. Поэтому пробиотические препараты могут быть эффективным инструментом коррекции. Известны три позитивных механизма влияния пробиотиков: элиминация уремических удерживающих растворенных веществ (УУРВ), при которой происходит снижение превращения аминокислот в н-оксид триметиламина, п-крезилсульфат или индоксилсульфат; увеличение содержания в плазме крови короткоцепочечных жирных кислот; усиление гидролиза мочевины. ХБП является одним из частых осложнений сахарного диабета. Однако при этом заболевании не каждый способ введения пробиотиков может быть эффективным. Так, существенного влияния не наблюдалось при применении пробиотического йогурта. Многообещающие результаты даёт применение капсулированных пробиотиков: метаболические профили в 11 из 24 биомаркеров были положительными. Пробиотикотерапия может успешно применяться при заместительной почечной терапии.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, нефропатии, индоксил сульфат

Для цитирования: Кузнецова А.Б., Празднова Е.В., Чистяков В.А., Куцевалова О.Ю., Батюшин М.М. Нужны ли пробиотики в нефрологии? *Нефрология* 2022;26(4):18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-18-30

ARE PROBIOTICS NEEDED IN NEPHROLOGY?

*Anastasia B. Kuznetzova¹, Evgeniya V. Prazdnova², Vladimir A. Chistyakov³,
Olga Yu. Kutsevalova⁴, Mikhail M. Batiushin⁵✉*

¹⁻³Department of Genetics, Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

⁴Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

⁵Department of Internal Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

¹ anbkuznetzova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3565-9094>

² prazdnova@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0001-7823-9044>

³ vladimirchi@sfned.ru <https://orcid.org/0000-0002-2596-0855>

⁴ olga_kutsevalova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>

⁵ batjushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

ABSTRACT

Violations of the interaction between the host and the microbiota are pathophysiologically significant in patients with chronic kidney disease (CKD). At the same time, the effect is bi-directional: on the one hand, uremia affects both the composition and metabolism of the intestinal microbiota, and on the other hand, uremic toxins arise and are removed as a result of microbial metabolism. Therefore, probiotic drugs can be an effective correction tool. There are three known positive mechanisms of the effect of probiotics: elimination of uremic retaining solutes (URVS), in which there is a decrease in the conversion of amino acids into trimethylamine n-oxide, p-cresyl sulfate or indoxyl sulfate; an increase in the content of short-chain fatty acids in blood plasma; increased hydrolysis of urea. CKD is one of the frequent complications of diabetes mellitus. However, with this disease, not every method of administration of probiotics can be effective. Thus, no significant effect was observed when using probiotic yogurt. The use of encapsulated probiotics gives promising results: metabolic profiles in 11 out of 24 biomarkers were positive. Probiotic therapy can be successfully used in renal replacement therapy.

Keywords: microbiota, probiotics, nephropathies, indoxyl sulfate

For citation: Kuznetzova A.B., Prazdnova E.V., Chistyakov V.A., Kutsevalova O.Yu., Batiushin M.M. Are probiotics needed in nephrology? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):18-30 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-18-30

ВВЕДЕНИЕ

Пробиотики – это «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [1, 2]. Среди их эффектов отмечены нормализация кишечной микробиоты и иммуномодуляция [3]. Пробиотики применяют чаще всего в качестве пищевых добавок. Однако в некоторых случаях они рассматриваются и в виде монотерапевтических агентов [4, 5]. Довольно широко проводятся исследования их влияния на пищеварение [6–9], а также стресс [6, 10], поведение [6, 10, 11], уровень глюкозы в крови [12], развитие мозга [11, 13], физиологическое старение [11], патологии, ассоциированные с алкогольной зависимостью и употреблением психоактивных веществ [11].

Положительный эффект наблюдался при исследовании влияния пробиотиков у пациентов с болезнью Альцгеймера [6, 14–16]. Была показана возможность купирования симптомов аутизма посредством микробных метаболитов, в том числе эндокринно-активных и нейротрансмиттеров, а также регуляции провоспалительных и регуляторных цитокинов [6, 11, 14, 17]. Наблюдалось улучшение состояния больных с депрессивными расстройствами, которые сопровождались дисбиозом [6, 18, 19, 20]; больных с артериальной гипертензией – посредством влияния на инфильтрацию Т-клетками стенок сосудов [21]. Кроме того, положительное влияние пробиотиков отмечено при ожирении [6], тревожных состояниях [6], болезни Паркинсона [6] и шизофрении [2, 20].

В целом ряде работ показано и влияние пробиотиков на работу мочевыделительной системы, в особенности на работу почек. Продемонстрировано положительное влияние пробиотиков при различных формах хронической болезни почек (ХБП) [22–37].

Взаимосвязь кишечной микробиоты и почек.

Говоря о влиянии пробиотиков, нельзя не принимать во внимание взаимодействие собственной микробиоты хозяина с организмом, в особенности микробиоты кишечника. Известно, что микробиота вносит существенный вклад в метаболизм человека. Микробный метаболизм включает синтез витаминов и ферментацию углеводов, липидов, белков и желчных кислот [38]. Было установлено, что это взаимодействие не только важно для многих аспектов нормальной физиологии млекопитающих, но может также способствовать возникновению заболеваний, как связанных с воспалительными процессами в кишечнике, так и не касающихся желудочно-кишечного тракта напрямую [38].

Всё больше данных указывает на то, что нарушения взаимодействия между хозяином и микробиотой патофизиологически значимы у пациентов с ХБП [22–32, 36, 37]. При этом эффект двунаправленный: с одной стороны, уремия влияет как на состав, так и на метаболизм микробиоты кишечника, а с другой стороны – уремические токсины возникают в результате ее метаболизма.

Нарушение баланса микрофлоры кишечника может вызывать повреждение эпителиального барьера, что, в конечном итоге, приводит к увеличению воздействия эндотоксинов на хозяина [36]. Из-за диетических ограничений и желудочно-кишечных дисфункций микробный метаболизм смещается при ХБП в сторону преимущественно катаболизма белков [34]. Индоксилсульфат и *p*-крезилсульфат, конечные продукты ферментации белка, и триметиламин-N-оксид, конечный продукт метаболизма холина и карнитина у микроорганизмов, являются примерами уремических токсинов микробного происхождения. Их сосудистая и почечная токсичность широко продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях [30, 36, 38]. Эти кометаболиты являются привлекательной мишенью для адъювантной терапии при ХБП. Варианты лечения включают диетическую терапию, пребиотики, пробиотики и ингибиторы ферментов хозяина и бактерий [36].

Ещё один из путей влияния кишечной микробиоты на почки опосредован разложением оксалата [39]. Данную реакцию осуществляет *Oxalobacter formigenes*, который, в частности, играет существенную роль в развитии оксалатно-кальциевого нефролитиаза [40]. Соответственно при недостатке данной бактерии в кишечнике данный процесс интенсифицируется [41, 42]. И напротив, при применении *Oxalobacter formigenes* в качестве пробиотика интенсивность гиперкальциурии и гипероксалурии существенно снижалась [42–44]. Немного позднее было показано, что в указанном процессе принимает участие целая группа представителей микробиоты. К таковым относятся виды родов *Prevotella*, *DialICTer*, *Faecalibacterium* и *Bacteroides* [45].

Ранее считалось, что образование конкрементов в почках обусловлено, главным образом, особенностями питания. Однако позднее выяснилось, что основная роль принадлежит эндогенно вырабатываемым оксалатам [46] и тому, сколь успешно микробиота кишечника справится с их расщеплением [39, 47–49]. Помимо этого, микробиота способна адаптироваться к повышению уровня оксалатов, что было показано у травоядного белогорлого лесного хомяка (*Neotoma albigula*). Микробная экоси-

стема желудочно-кишечной системы животного демонстрировала несколько вариантов адаптации к увеличению уровня потребления оксалатов [49]. В кишечной экосистеме способность разлагать оксалаты зависит от нескольких родов, включая *Lactobacillus*, *Enterococcus* и *Clostridium* [48].

Кишечная микробиота и образование конкрементов в почках.

Изменения кишечной микробиоты могут быть вовлечены в патофизиологию кальциевых камней в почках. Дисбаланс питательных веществ, такой как недостаточная гидратация, высокое потребление соли и животного белка, а также снижение потребления фруктов и овощей являются хорошо известными факторами риска образования камней в почках [39]. При этом данные факторы зачастую влияют на почки не только напрямую, но и опосредованно, через кишечную микробиоту.

Высокое потребление овощей и фруктов (ОИФ) связано со снижением риска возникновения камней в почках [39, 50] и со снижением литогенного потенциала в химическом составе мочи [51], так как эти продукты содержат мало кальция. Таким образом, увеличение потребления ОИФ считается одним из основных немедикаментозных предписаний для снижения риска рецидива образования конкрементов в почках [52, 53]. Регулярное употребление ОИФ может стимулировать увеличение диуреза и выведение ингибиторов литогенеза, таких как цитрат, калий и магний, а также снизить кислотную нагрузку на почки [51]. Высокое потребление бобовых также обычно рассматривается как средство защиты от камнеобразования из-за ингибирующего действия гексафосфата инозитола на процесс кристаллизации в моче [54]. Однако в некоторых бобовых оксалат содержится в количествах от умеренного до высокого [39], что может быть причиной повышенного риска литогенеза [55].

Механизм негативного влияния снижения потребления ОИФ, по-видимому, связан и с эффектом, оказываемым на микробиоту. Клетчатка, содержащаяся исключительно в растениях, является одним из основных компонентов ОИФ, взаимодействующих с микробиотой. Неперевариваемые углеводы могут метаболизироваться несколькими группами бактерий и представляют собой основной субстрат для синтеза микробиотой ацетата, бутирата, пропионата (АБП). Показано, что высокое потребление клетчатки способствует увеличению представительства видов, продуцирующих АБП, молочнокислых бактерий и видов с потенциальным пробиотическим эффектом, включая *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*,

за счет уменьшения количества патогенных микроорганизмов [56–58].

Добавление растворимой клетчатки в корм экспериментальных животных приводило к увеличению биоразнообразия состава микробиоты кишечника, повышению стабильности с течением времени и увеличению количества бифидобактерий [59]. При этом наблюдалось снижение численности представителей семейства *Oxalobacteraceae*, вероятно, как следствие пониженного содержания оксалатов в принимаемых пищевых продуктах [59].

Поставка различных типов волокон, таких как нерастворимый пектин по сравнению с растворимым инулином, приводит к избирательному стимулированию роста различных микробных сообществ в ферментерах с непрерывным потоком и контролируемым pH, содержащих микробиоту кишечного происхождения человека [56]. В реальных условиях подобное было показано при сравнении состава микробиоты и пищевых привычек в обследовании двух групп детей: высокое потребление нерастворимой клетчатки коррелировало с высоким содержанием представителей таких таксонов, как *Xylanibacter* и *Prevotella*, имеющих гены гидролиза целлюлозы и ксилана. Эти представители полностью отсутствовали у группы, не употребляющих или употребляющих в малых количествах нерастворимую клетчатку [39].

Высокое потребление ОИФ связано также с микробным метаболизмом растительных флавоноидов, который приводит к системной абсорбции некоторых соединений, действующих как метаболические модуляторы [60]. Одним из этих соединений является гиппуровая кислота, экскреция которой с мочой считается маркером потребления ОИФ, потенциально полезного для лиц, страдающих образованием конкрементов в почках [61].

Пищевые добавки и фруктовые соки также положительно влияют на модуляцию литогенеза в почках, повышая разнообразие кишечной микробиоты (в основном бифидобактерий) [62–66].

Потребление бобовых может благоприятно влиять на состав микробиоты, так как при этом наблюдается увеличение представленности бифидобактерий и лактобацилл и снижение соотношения *Firmicutes* / *Bacteroidetes* [67]. Последствия таких изменений показаны как при исследованиях на людях [67], так и при исследованиях на животных с диетическими добавками сои или чечевицы [68, 69]. Эти эффекты, вероятно, зависят от производных изофлавоновых соединений, которые могут быть обнаружены в больших количествах в бобовых и в особо больших количествах в сое [70].

Связь микробиоты с уремией.

Проводятся исследования, посвященные оценке бактериальной флоры кишечника у пациентов с уремией. Так, были изучены пациенты с уремией, находящиеся на гемодиализе (ГД). Существенной разницы в общем количестве бактерий между группой пациентов и здоровой контрольной группой обнаружено не было, но в отношении отдельных групп наблюдали несколько количественных и качественных изменений [71]: количество энтеробактерий и энтерококков, относящихся к аэробам, было примерно в 100 раз выше у пациентов на ГД, чем в контрольной группе, а количество *Bifidobacteria* и *Clostridium perfringens*, относящихся к анаэробам, было, напротив, ниже у пациентов с ГД и выше в контрольной группе. Также был проведен анализ микробного состава у пациентов на перитонеальном диализе в реальном времени, который показал более низкие уровни видов *Bifidobacteria* и *Klebsiella pneumonia* [72]. Использование ДНК-чипов в ещё одном схожем исследовании позволило наблюдать заметные отличия между контрольной группой и у людей с уремией [73]. Результат показал разницу в количестве 190 бактериальных операционных таксономических единиц (ОТЕ). ОТЕ из семейств *Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Nesterenkonia*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae* и *Thiothrix* заметно увеличивались у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Однако при этом не учитывались индивидуальные особенности пациентов и возможные посторонние факторы, которые могли повлиять на состав микрофлоры. Чтобы отделить эффект уремии от индивидуальных различий, сопутствующих состояний и диетических и медицинских вмешательств (в особенности применения антибиотиков), была проведена серия экспериментов на животных: крыс изучали через 8 нед после нефрэктомии 5/6 или после имитационной операции [74]. В данном случае разница составила 175 бактериальных ОТЕ между опытом и контролем, из которых снижение количества *Lactobacillaceae* было наиболее заметным. Очевидно, что подобные исследования показывают значительное влияние уремии на состав микробиома кишечника. При этом обратное влияние показано не было, хотя утверждается, что гипотетически дисбактериоз может привести к усилению уремии [74]. Также было показано, что добавление некоторых аэробных бактерий может, наоборот, улучшить состояние пациентов с уремией. Это объясняется, вероятно, способностью некоторых анаэробных бактерий разлагать мочевины

и мочевую кислоту за счет ферментов, таких как уриказа, аллантаиназа и уреазы [75].

У пациентов с ХБП 5 стадии увеличивалось количество бактерий, обладающих уреазо-, уриказо-, р-крезоло- и индол-образующими ферментами, и уменьшилось количество бактерий, обладающих АБП-образующими ферментами [77]. Есть вероятность, что, помимо изменений в доступности питательных веществ, увеличение рН в просвете кишечника, вторичное по отношению к увеличению концентрации аммиака, может быть причиной дисбактериоза, ассоциированного с ХБП [73]. Было обнаружено, что ХБП связана с определенным микробным метаболизмом в толстой кишке, хотя ухудшение работы почек может быть незначительным при дисбактериозе в сравнении с таковым при несбалансированной диете и прочих факторах, связанных с ХБП [75–78].

При ХБП отмечается повышенная проницаемость кишечника (толстой кишки) (часто называемой «проницаемой кишкой») [36, 77]. Дисбиоз кишечника может способствовать отеку кишечной стенки и ишемии кишечника у пациентов с ХБП, а также нарушению эпителиального барьера толстой кишки [80]. В слизистой оболочке кишечника у животных с ХБП было описано заметное уменьшение содержания белков плотных контактов (tight junctions proteins), вероятно, из-за действия уремических токсинов [74, 80].

Повышенная кишечная проницаемость может представлять собой недооцененную причину микровоспаления [81, 82] – распространенного состояния при ХБП, которое, как считается, способствует вынужденному недоеданию, ускорению возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессированию ХБП [79].

Влияние дисбактериоза кишечника на патогенез и/или выработку воспалительных факторов при ХБП не изучалось достаточно широко, однако, имеется исследование, в котором авторы провели пиросеквенирование ДНК, кодирующей гены рибосомальной 16S РНК, с использованием образцов фекальной микробиоты и проанализировали продукцию воспалительных факторов в сыворотке крови у 50 пациентов с ХБП и 22 здоровых контрольных субъектов [83]. Результаты показали, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с ХБП наблюдалось значительное уменьшение количества и изменение соотношения представителей таксонов фекальной микробиоты. На уровне филума пациенты с ХБП также имели пониженное количество *Actinobacteria*, но повышенное количество *Verrucomicrobia*. Более

того, роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Paraprevotella*, *Clostridium*, *Desulfovibrio* и *Alloprevotella* были широко представлены в образцах фекалий пациентов с ХБП, в то время как *Akkermansia* и *Parasutterella* в наибольшем количестве обнаружены в образцах пациентов группы контроля. Также было показано, что измененные уровни микробиоты родов *Parasutterella*, *Lactobacillus*, *Paraprevotella*, *Clostridium* и *Desulfovibrio* коррелируют с показателями тяжести заболевания ХБП, включая оценочную скорость клубочковой фильтрации. В частности, *Akkermansia* отрицательно коррелировала с производством интерлейкина-10 [83]. Предположительно дисбиоз микробиоты может способствовать развитию хронического системного воспаления при ХБП. Кроме того, изменение микробиоты кишечника, особенно путём добавления *Akkermansia* в качестве пробиотика, может быть многообещающей потенциальной терапевтической стратегией для ослабления прогрессирования или купирования системного воспаления при ХБП [83].

Считается, что клинические проявления уремии обусловлены накоплением органических водорастворимых уремических токсинов. Способы коррекции широко варьируют от ограничений пищевого белка, использования пероральных сорбентов и диализа до модуляторов внутриклеточного (переносчики органических анионов и антиоксиданты) [93]. Но большинство из этих методов лечения имеют недостатки: побочные эффекты, высокая стоимость, недоступность для пациентов с умеренной ХБП. Часть из них остаются ограниченными экспериментальными исследованиями [22].

Поскольку большинство из многофакторных физиологических функций пробиотиков штаммоспецифичны, предварительный отбор наиболее эффективных на основе экспрессии их функциональных биомаркеров имеет решающее значение. За последнее десятилетие возрос интерес к разработке новых инициатив по исследованию пробиотиков при ХБП с целью полного изучения их терапевтического потенциала. Эффективность пробиотиков в отношении снижения продукции уремического токсина и улучшения функции почек изучалась на моделях *in vitro* и в различных исследованиях ХБП на экспериментальных животных, здоровых добровольцах и пациентах с ХБП [22].

Пробиотики могут оказывать двойственное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). С одной стороны, пробиотики могут ограничивать выработку липополисахаридов (ЛПС), а с другой стороны – улучшать состояние эпителиального

барьера, тем самым уменьшая воспаление. ХБП связана с диффузией большого количества мочевины в пищеварительный тракт. Последующий гидролиз мочевины уреазой, экспрессируемой некоторыми пробиотиками и патобионтами, может привести к образованию больших количеств аммиака и гидроксида аммония, повышению pH, что будет способствовать размножению аэробных бактерий. Как следствие, повреждение эпителиального барьера (преимущественно белков плотного соединения) аммиаком / гидроксидом аммония и увеличение потока ЛПС могут активировать пути ядерного фактора-каппа В [22].

Основной целью применения пробиотиков при ХБП является снижение уровня уремических токсинов. Снижение превращения аминокислот в н-оксид триметиламина, п-крезилсульфат или ИС (индоксил сульфат) путем изменения состава кишечной микробиоты можно рассматривать как дополнение к основному комплексу лечения [22].

Другой аспект связан с вопросом о способности пробиотиков контролировать низкоуровневое системное воспаление. Известно, что содержание биомаркеров воспаления обратно коррелирует с функцией почек [92]. В модели острого повреждения почек у мышей было продемонстрировано, что применение пробиотиков увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот в плазме и защищает животных от повреждений, вызванных ишемией/реперфузией за счет модуляции воспаления [93].

Третий вопрос: могут ли пробиотики улучшить функцию почек? Из-за потенциального положительного эффекта пробиотиков (уменьшение воспаления и содержания уремических токсинов) возможно улучшение функции почек во время лечения. Продemonстрировано, что *Lactobacillus delbrueckii* и *Sporosarcina pasteurii* гидролизуют мочевину *in vitro* [94]. Это было подтверждено при исследовании на крысах с использованием микрокапсулированных генно-модифицированных живых клеток, *Escherichia coli*, продуцирующую уреазу. Уреаза снижает уровень мочевины в крови и уменьшает превращение мочевины в аммоний бактериями [95]. Также было показано, что крысы с уремией, получавшие *Bacillus pasteurii* или *Sporosarcina pasteurii*, имели замедленное прогрессирование заболевания почек и большую продолжительность жизни [96]. При проведении двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного многоцентрового исследования у 42 пациентов с ХБП 3–4 стадий было продемонстрировано, что употребление пробиотического препарата сопро-

вождалось значительным снижением уровня мочевины, а также наблюдалась тенденция к снижению уровней мочевого кислоты и креатинина в сыворотке крови [96].

Пробиотики могут также улучшать состояние пациентов через влияние на иммунную систему [23]. После приёма наблюдается повышенная экспрессия противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10 и фактор-каппа b) и снижением провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и TNF-α) и уровня системного воспаления [97].

В рандомизированном клиническом исследовании принятие пробиотиков, содержащих 16×10^9 КОЕ / день *L. casei shirota* в течение двух месяцев, снижало уровень мочевины в сыворотке крови у уремических пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 3–4) [26, 98]. Аналогичные результаты наблюдались в исследовании, в котором тестировалось действие пробиотика, содержащего различные штаммы бактерий (*L. acidophilus*, *B. longum* и *S. thermophilus*) в дозе 9×10^9 КОЕ / день. Через три месяца у большинства участников, получавших пробиотик, были снижены концентрации азота мочевины и мочевого кислоты в сыворотке, что способствовало улучшению качества жизни этих людей [25, 99]. Пероральное введение капсул, содержащих *B. longum*, в плацебо-контролируемом клиническом исследовании снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови у пациентов на ГД [100]. Предположительно снижение этих метаболитов у пациентов с ХБП может быть связано со способностью микробиоты использовать метаболические отходы в качестве субстрата.

Применение пробиотиков при диабетической нефропатии.

Диабетическая нефропатия – частое осложнение сахарного диабета, которое сопровождается функциональными и структурными изменениями во многих отделах почек [5, 101]. В последнее время возросло число попыток использовать пробиотики для коррекции этой патологии [33].

Судя по всему, в случае диабета не каждый способ введения пробиотиков может быть эффективным. Так, судя по данным ряда исследований, при применении пробиотического йогурта существенного эффекта в случае диабета II типа не наблюдалось. Пробиотический йогурт не влиял на уровень глюкозы в крови натощак, инсулина натощак или инсулинорезистентность (по оценке с помощью гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности, HOMA-IR) [102].

В другом исследовании пациенты получали пробиотики в виде капсул [103]. Испытуемые

были случайным образом разделены на две группы, принимавшие либо капсулу, содержащую пробиотики *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium bifidum*, либо плацебо в течение 12 нед. В ходе эксперимента не наблюдалось значительных изменений в макро- и микронутриентах или общем количестве пищевых волокон, которые могли бы исказить результаты. Через 12 нед у пациентов, получавших пробиотические добавки, значительно снизился уровень глюкозы в плазме натощак, сывороточного инсулина (оценка инсулинорезистентности), и наблюдался улучшенный количественный индекс проверки чувствительности к инсулину. Кроме того, по сравнению с плацебо добавление пробиотиков привело к значительному снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке, малонового диальдегида в плазме, общей способности к связыванию железа, а также значительному увеличению общей антиоксидантной способности плазмы. В исследовании на протяжении двенадцати недель было показано, что после приема пробиотиков (см. выше) метаболические профили в 11 из 24 биомаркеров, включая FPG, инсулин, HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, HbA1c, hs-CRP, MDA, показатели SGA, уровни TIBC и TAC, имели статистически значимый положительный тренд, но 13 других биомаркеров не отличались от таковых в контрольной группе. Однако, несмотря на столь интересные результаты, авторы исследования не смогли установить, улучшило ли добавление пробиотиков диабетическое состояние или состояние с терминальной почечной недостаточностью. Прием пробиотиков мог играть косвенную роль в улучшении состояния пациентов при терминальной почечной недостаточности из-за его влияния на улучшение гликемического контроля [103]. По-видимому, применение пробиотиков в качестве вспомогательного препарата при лечении диабета может рассматриваться, но, вероятно, как средство для монотерапии они непригодны, во всяком случае на данный момент.

Все больше данных свидетельствует о том, что микробиота кишечника является важным фактором развития сахарного диабета. Фактически, как подтверждают исследования по трансплантации фекалий, изменения микробиоты кишечника напрямую влияют на течение развития сахарного диабета первого и второго типов [56, 57]. Следовательно, понимание роли микробиоты кишечника в патогенезе сахарного диабета имеет важное значение для разработки лучших стратегий лечения диабета и его осложнений, включая ХБП [84].

Дисбактериоз кишечника, наблюдаемый при сахарном диабете первого и второго типов, отличается незначительно, при этом есть важные нарушения в микробиоте кишечника и слизистой оболочки, которые характерны для обоих вариантов заболевания. Так, барьерная функция слизистой оболочки кишечника нарушается при диабете как 1, так и 2 типа [85, 86]. При этих заболеваниях изменяется численность многих микробных родов, связанных с барьерной функцией слизистой оболочки кишечника, например, количество представителей *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Pseudobutyrvibrio*, *Roseburia* и *Faecalibacterium* снижается, в то время как количество представителей *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* spp., *Prevorichedrio* и *Betaprotella*, наоборот, возрастает [87]. Пробиотические бактерии, такие как лактобациллы и бифидобактерии, которые подавляются при диабете, могут усиливать барьерную функцию слизистой оболочки кишечника за счет стабилизации плотных контактов между эпителиальными клетками кишечника и стимулирования секреции слизи, секреторного иммуноглобулина А (sIgA), антимикробного белка β -дефензина [88] и GLP-2 [89], инкретина, обладающего трофическим действием (повышение интенсивности обменных и пластических процессов) на слизистую оболочку кишечника [86].

Дисфункция кишечного барьера является важным фактором развития диабета 1 и 2 типа, поскольку способствует утечке провоспалительных бактериальных продуктов, таких как ЛПС, которые вызывают резистентность к инсулину [90] и ускоряют прогрессирование заболевания почек у пациентов с диабетом [91]. Помимо этого, дисбактериоз кишечника при диабете 1 типа включает увеличение популяции *Leptotrichia goodfellowii* [92]. В данной популяции найден антиген CD8+ (трансмембранный гликопротеин, служащий ко-рецептором Т-клеточных рецепторов), провоцирующий Т-клетки атаковать островки поджелудочной железы. В данном случае наблюдается пример так называемой молекулярной мимикрии [92]. Этот процесс ускоряет развитие диабета первого типа. Кроме того, микробный дисбиоз кишечника, наблюдаемый при диабете, может влиять на дифференцировку Th-клеток. Помимо взаимодействия с кишечным барьером и иммунной системой, микробиота кишечника может влиять на течение развития и прогрессирования диабета, изменяя эндокринную функцию кишечника и состав метаболитов, продуцируемых микробной флорой [84].

Применение пробиотиков при перитонеальном диализе.

Пробиотикотерапия при диализе, как правило, оказывает в той или иной степени положительный эффект на пациентов. Так, в одном из исследований применения пробиотиков у пациентов на постоянном гемодиализе (ПГД) показано снижение продукции пара-крезола в фекалиях, в то время как уровень пара-крезола в плазме снизился незначительно [104]. В двух других исследованиях, проведенных у пациентов с ПГД, одно испытание выявило снижение ИС после 5-недельного приема пробиотиков [105], а другое – тенденцию к снижению индоксилглиукуронида. Кроме того, важна галеновая формула пробиотиков. По сравнению с пациентами с ПГД, получавшими обычные капсулы, только у пациентов, получавших гастро-резистентные бесшовные капсулы, содержащие пробиотики, наблюдалось снижение уровней ИС в сыворотке [105].

Также возможно, что пробиотики в сочетании с пребиотиками более эффективно улучшают состояние микробиоты кишечника. Такая сложная ассоциация, названная «симбиотиками», продемонстрировала способность снижать уровни п-крезола в сыворотке у девяти пациентов с ПГД [106]. Ещё в одном исследовании восемь пациентов на поддерживающем гемодиализе перорально принимали *Lactobacillus acidophilus* в течение 1–6 мес, и у них было отмечено снижение уровня диметиламина и нитрозодиметиламина в сыворотке крови, двух УУРВ, связанных с повышенной смертностью при ХБП [107].

Не менее интересно исследование, в котором авторы оценивали влияние пробиотиков не только на маркеры, но и на микробиоту [29]. 50 пациентов на ПГД были включены в исследование и рандомизированы. Опытная группа получала пробиотики, контрольная – плацебо в течение 6 мес. Были оценены реакции микробиома кишечника, сывороточный и фекальный метаболит, сывороточный альбумин и эндотоксин, маркеры активации эндотелия и маркеры воспаления [29]. По сравнению с группой плацебо пробиотики существенно не изменили видовое разнообразие фекального микробиома. Однако пробиотики восстановили состав микробного сообщества, что особенно важно для пациентов на ПГМ без диабета. В частности, согласно результатам линейного дискриминантного анализа, пробиотики увеличили долю семейств *Bacteroidaceae* и *Enterococcaceae* и уменьшили количество представителей семейств *Ruminococcaceae*, *Halomonadaceae*, *Peptostreptococcaceae* и

Clostridiales. Количество представителей Incertae Sedis и Erysipelotrichaceae уменьшилось у пациентов на ПГМ без диабета. Кроме того, пробиотики снижали содержание некоторых удерживаемых уремических веществ в сыворотке или кале, включая индол-3-уксусную кислоту-О-глюкуронид, 3-гуанидинопропионовую кислоту и 1-метилнозин, т.е. согласно результатам данного исследования, пробиотики действительно оказывают положительное влияние на улучшение кишечного дисбаланса и снижение воздействия некоторых уремических токсинов у пациентов на ПГМ [29].

Помимо этого, одно исследование также показало влияние пробиотиков на сывороточный уровень цитокинов и эндотоксинов при ПГМ [108]. Опытная группа получала одну капсулу пробиотиков, содержащих *Bifobacterium bifidum* A218, *Bifidobacterium catenulatum* A302, *Bifidobacterium longum* A101 и *Lactobacillus plantarum* ежедневно в течение шести месяцев. в то время как группа плацебо получала аналогичные капсулы, содержащие мальтодекстрин в течение того же времени. Уровни сывороточного TNF- α , интерферона-гамма, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 и эндотоксина были измерены до и через шесть месяцев после вмешательства [108]. У пациентов, получавших пробиотики, уровни сывороточного TNF- α , IL-5, IL-6 и эндотоксина значительно снизились, в то время как уровни сывороточного IL-10 значительно повысились. Напротив, не было значительных изменений уровней цитокинов и эндотоксина в сыворотке крови в группе «плацебо» через шесть месяцев. Кроме того, у пациентов, получавших пробиотики, в отличие от контрольной группы сохранялась остаточная функция почек [108].

Применение пробиотиков для пациентов с нейрогенным мочевым пузырем.

Нейрогенный мочевой пузырь (НМП) характеризуется дисфункциональным мочеиспусканием в результате повреждения головного, спинного мозга или нервов, иннервирующих мочевой пузырь. Пациенты с нейрогенным мочевым пузырем, например, с травмой спинного мозга, подвергаются значительному риску заболеваемости инфекциями мочевыводящих путей (ИМП). Эффективные методы профилактики ИМП у людей с НМП разрабатываются в течение многих лет. Пробиотики, как элемент такого методического комплекса, рекомендованы для бактериального вмешательства в урологический тракт, чтобы уменьшить колонизацию уропатогенами [109].

Исследований на данную тематику не так уж много, к тому же, последние результаты опубли-

кованы относительно давно [110–112]. Во всех трех исследованиях изучалась внутрипузырная инстилляция низковирулентного штамма *Escherichia coli* для снижения риска симптоматических ИМП у участников с невропатическим мочевым пузырем. Симптомы, которые во всех исследованиях считались релевантными для диагностики ИМП, были адекватно определены. Все три исследования определили микробиологический диагноз симптоматической ИМП. Асимптоматическая бактериурия не считалась критерием исхода ни в одном из включенных исследований; однако в двух исследованиях она была определена для установления успешной инокуляции. Неясно, снижается ли риск симптоматической ИМП при инокуляции мочевого пузыря с использованием *E. coli*, поскольку достоверность доказательств очень сомнительная [109]. В двух исследованиях сообщалось о нежелательных явлениях. В одном исследовании сообщалось об одном эпизоде вегетативной дисрефлексии. В одном исследовании сообщалось о трех симптомных ИМП у двух пациентов, а в двух исследованиях упоминалось об отсутствии сепсиса и пиелонефрита. Внутрипузырная инстилляция была признана «в целом безопасной» [109]. В одном исследовании сообщалось о высоком уровне выбытия участников из-за необходимости придерживаться строгих протоколов инстилляции. Общее качество исследований было низким. Все три исследования также имели высокий риск систематической ошибки. Исследований, посвященных пероральным пробиотикам для профилактики ИМП у людей с невропатическим мочевым пузырем, не проводилось. Неизвестно, снижается ли риск симптоматической ИМП у людей с нейрогенным мочевым пузырем путем внутрипузырной инстилляции непатогенной кишечной палочки, поскольку данные были получены из небольших исследований с высоким риском систематической ошибки. Таким образом, сомнительно, что инстилляция мочевого пузыря будет широко признанным вмешательством в его нынешней форме [109]. Применения других методик пробиотического вмешательства при данном заболевании в литературе не обнаружено, хотя очевидно, что правильно подобранный комплекс пребиотиков, способных накапливаться в моче, теоретически может быть эффективным.

Применение пробиотиков при трансплантации почек.

Трансплантация органов в ряде случаев является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными заболеваниями,

такими как сердечная, печеночная, почечная и кишечная недостаточность, и часто проводится во всем мире [35]. Тем не менее, посттрансплантационные осложнения остаются опасным для здоровья и жизни исходом, которого необходимо избежать. В нескольких исследованиях изучались изменения микробиоты кишечника у пациентов после трансплантации и наблюдались значительные изменения в микробиоме кишечника по сравнению с состоянием до трансплантации [35].

Трансплантация почки широко используется в качестве эффективного метода лечения лиц с ХБП С5 [113]. Однако сообщалось, что иммунологические и неиммунологические факторы, в том числе генетическая изменчивость, эпигенетика, фармакогенетика, инфекции, травмы, гормоны, окружающая среда [114, 115] и кишечная микробиота, связаны с повышенным риском несостоятельности трансплантата при почечных трансплантациях. Кишечная микробиота, благодаря взаимосвязям с иммунной системой, может влиять на дозирование иммунодепрессантов (например, эверолимуса, такролимуса и микофенолата мофетила) [116]. Некоторые исследования указывают на то, что микробиом кишечника может играть важную роль в прогнозе исхода трансплантации почки [117]. Так, в одном исследовании показан как таксономически изменяется микробиота после трансплантации почки [118]. Количество *Proteobacteria* на уровне филума было значительно увеличено в образцах после трансплантации, а количества *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Coprococcus* и *Dorea* были значительно ниже у пациентов с посттрансплантационной диареей по сравнению у пациентов без диареи. Кроме того, были продемонстрированы значительные различия между группами с острым отторжением и без него, причем содержание *Bacteroides* заметно ниже на уровне филума в группе пациентов с острым отторжением трансплантатов по сравнению с группой без острого отторжения, тогда как содержание *Lactobacillales*, *Enterococcus*, *Anaerofilum*, *Clostridium tertium* было на порядок выше в группе с острым отторжением. Большое количество энтерококков было связано с ИМП [118–120].

Микробиота кишечника также может зависеть от дозировки такролимуса при трансплантации почки [121]. Было показано, что после окончания первого месяца трансплантации количество определенных представителей микробиоты стало выше в группе повышения дозы такролимуса, а в группе со стабильной дозой – снизилось. Так, количество представителей *Faecalibacterium prausnitzii* в фекалиях в первую неделю трансплантации составля-

ло 11,8% в группе с увеличением дозы и 0,8% – в группе со стабильной дозой. Таким образом, кишечная микробиота может зависеть от дозировки такролимуса при трансплантации почки, что следует учитывать при назначении препарата [121].

Что касается пробиотиков, то эффективность их применения после трансплантации показана не раз и не только на почках [35]. Было обнаружено, что количество *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* после применения смеси пробиотиков (штаммы *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* и *L. plantarum*) у крыс было значительно выше, чем в группах, получавших антибиотики после аллотрансплантации печени [122]. Повреждение печени было значительно меньше в группе, получавшей пробиотики, по сравнению с группой аллотрансплантата. Более того, это исследование показало, что пробиотики опосредуют свои полезные эффекты за счет увеличения Treg-клеток и TGF- β и снижения CD4 / CD8 у крыс с острым отторжением после трансплантации печени [12]. В случае с почками наблюдается тот же эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что на настоящий момент доказано влияние кишечной микробиоты на работу почек. В различных исследованиях показано, что дисбактериоз способен ухудшать состояние пациентов при уремии, ХБП, почечных камнях, сахарном диабете и отторжении тканей при пересадке почек. Помимо этого, представлен широкий спектр положительных эффектов пробиотико- и пребиотикотерапии при указанных заболеваниях. Однако множество аспектов остаётся неизвестными и требуют дальнейших исследований. Не до конца изучены все возможные влияния на почки, связанные опосредованной работой иммунной системы, изменениями толщины эпителия кишечника, заменой антибиотиков при инфекциях.

Тем не менее, очевидно, что пробиотические, пробиотические и синбиотические препараты могут быть хорошим дополнением в системной терапии почечных заболеваний, а также в их профилактике. Современная концепция нефрологии предполагает, в том числе, использование превентивного подхода [123], и пробиотики могут стать одним из основных компонентов превентивной стратегии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Sathyabama S, Vijayabharathi R, Palanisamy B et al. Screening for probiotic properties of strains isolated from feces of various human groups. *Journal of microbiology* (Seoul, Korea)

2012;50:603–612. doi:10.1007/s12275-012-2045-1

2. Lee E-S, Song E-J, Nam Y-D, Lee S-Y. Probiotics in human health and disease: from nutraceuticals to probiotics. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)* 2018;56(11):773–782. doi:10.1007/s12275-018-8293-y

3. Poupet C, Chassard C, Nivoliez A, Bornes S. Caenorhabditis elegans, a Host to Investigate the Probiotic Properties of Beneficial Microorganisms. *Frontiers in Nutrition* 2020;7:135. doi:10.3389/fnut.2020.00135

4. Losurdo G, Cubisino R, Barone M et al. Probiotic monotherapy and Helicobacter pylori eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(1):139–149. doi:10.3748/wjg.v24.i1.139

5. Marietta E, Mangalam AK, Taneja V, Murray JA. Intestinal Dysbiosis in, and Enteral Bacterial Therapies for, Systemic Auto-immune Diseases. *Front Immunol* 2020;11:573079. doi:10.3389/fimmu.2020.573079

6. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019;99(4):1877–2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018

7. Berthoud H-R. Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20 Suppl 1(0 1):64–72. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01104.x

8. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004;55(1 Pt 2):137–154

9. Taché Y, Vale W, Rivier J, Brown M. Brain regulation of gastric secretion: influence of neuropeptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77(9):5515–5519. doi:10.1073/pnas.77.9.5515

10. Bernstein CN. The Brain-Gut Axis and Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46(4):839–846. doi:10.1016/j.gtc.2017.08.006

11. Petrella C, Farioli-Vecchioli S, Cisale GY et al. A Healthy Gut for a Healthy Brain: Preclinical, Clinical and Regulatory Aspects. *Curr Neuropharmacol* 2021;19(5):610–628. doi:10.2174/1570159X18666200730111528

12. Muller PA, Matheis F, Schneeberger M et al. Microbiota-modulated CART(+) enteric neurons autonomously regulate blood glucose. *Science* 2020;370(6514):314–321. doi:10.1126/science.abd6176

13. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(7):3047–3052. doi:10.1073/pnas.1010529108

14. Abdellatif B, McVeigh C, Bendriss G, Chaari A. The Promising Role of Probiotics in Managing the Altered Gut in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci* 2020;21(11). doi:10.3390/ijms21114159

15. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:2638703. doi:10.1155/2020/2638703

16. Cogliati S, Clementi V, Francisco M et al. Bacillus Subtilis Delays Neurodegeneration and Behavioral Impairment in the Alzheimer's Disease Model Caenorhabditis Elegans. *J Alzheimers Dis* 2020;73(3):1035–1052. doi:10.3233/JAD-190837

17. Abdelli LS, Samsam A, Naser SA. Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. *Scientific Reports* 2019;9(1):8824. doi:10.1038/s41598-019-45348-z

18. Liang L, Zhou H, Zhang S et al. Effects of gut microbiota disturbance induced in early life on the expression of extrasynaptic GABA-A receptor $\alpha 5$ and δ subunits in the hippocampus of adult rats. *Brain Res Bull* 2017;135:113–119. doi:10.1016/j.brainresbull.2017.09.014

19. Tian P, O'Riordan KJ, Lee Y-K et al. Towards a psychobiotic therapy for depression: Bifidobacterium breve CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiol Stress* 2020;12:100216. doi:10.1016/j.ynstr.2020.100216

20. Zalar B, Haslberger A, Peterlin B. The Role of Microbiota in Depression – a brief review. *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):136–141. doi:10.24869/psyd.2018.136

21. Grover S, Patil A, Kaur A, Garg G. Probiotics: A Potential

Immunotherapeutic Approach for the Treatment of Schizophrenia. *J Pharm Bioallied Sci* 2019;11(4):321–327. doi:10.4103/jpbs.JPBS_47_19

22. Koppe L, Mafrá D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(5):958–966. doi:10.1038/ki.2015.255

23. Lopes, Rita de Cássia Stampini Oliveira, Balbino KP et al. Modulation of intestinal microbiota, control of nitrogen products and inflammation by pre/probiotics in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutr Hosp* 2018;35(3):722–730. doi:10.20960/nh.1642

24. Tsai Y-L, Lin T-L, Chang C-J et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci* 2019;26(1):3. doi:10.1186/s12929-018-0493-6

25. Jia L, Jia Q, Yang J et al. Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(5):1623–1635. doi:10.1159/000494677

26. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol* 2016;68(2):222–226

27. Cavalcanti Neto MP, Aquino JdS, Romão da Silva et al. Gut microbiota and probiotics intervention: A potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease? *Pharmacol Res* 2018;130:152–163. doi:10.1016/j.phrs.2018.01.020

28. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch* 2020;472(3):303–320. doi:10.1007/s00424-020-02352-x

29. Liu S, Liu H, Chen L et al. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of hemodialysis patients: a randomized trial. *Eur J Nutr* 2020;59(8):3755–3766. doi:10.1007/s00394-020-02207-2

30. Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC et al. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol* 2018;40(3):278–286. doi:10.1590/2175-8239-jbn-3931

31. Borges NA, Carmo FL, Stockler-Pinto MB, et al. Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Ren Nutr* 2018;28(1):28–36. doi:10.1053/j.jrn.2017.06.010

32. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM et al. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front Pharmacol* 2019;10:1192. doi:10.3389/fphar.2019.01192

33. Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, et al. Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep* 2017;17(3):16. doi:10.1007/s11892-017-0841-z

34. Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ и др. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2003;7(4):66–70. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-4-66-70>

Beresneva ON, Parastaeva MM, Kucher AG et al. Effects of dietary protein on the development of experimental chronic renal failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2003;7(4):66–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-4-66-70>

35. Xiao J, Peng Z, Liao Y et al. Organ transplantation and gut microbiota: current reviews and future challenges. *Am J Transl Res* 2018;10(11):3330–3344

36. Лукичев БГ, Румянцев АШ, Панина ИЮ, Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. сообщение второе. *Нефрология* 2019;23(1):18–31. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31>

Lukichev BG, Romyantsev AS, Panina Yu, Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney diseases intestinal microbiota and chronic kidney disease. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(1):18–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-23-1-18-31>

37. Макарова ОВ, Румянцев АШ, Шило ВЮ. Пилотное исследование кишечной микробиоты у больных на гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2018;20(4): 452. doi: 0.28996/2618-9801-2018-4-416-467

Makarova OV, Romyantsev AS, Shilo VA. Pilot study of

intestinal microbiota in hemodialysis patients. *Nephrology and dialysis* 2018;20(4): 452 (In Russ.). doi: 0.28996/2618-9801-2018-4-416-467

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

39. Ticinesi A, Nouvenne A, Chiussi G, et al. Calcium Oxalate Nephrolithiasis and Gut Microbiota: Not just a Gut-Kidney Axis. A Nutritional Perspective. *Nutrients* 2020;12(2). doi:10.3390/nu12020548

40. Ticinesi A, Nouvenne A, Meschi T. Gut microbiome and kidney stone disease: not just an Oxalobacter story. *Kidney Int* 2019;96(1):25–27. doi:10.1016/j.kint.2019.03.020

41. Sadaf H, Raza SI, Hassan SW. Role of gut microbiota against calcium oxalate. *Microb Pathog* 2017;109:287–291. doi:10.1016/j.micpath.2017.06.009

42. Pak CYC, Sakhaee K, Moe OW et al. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2011;80(7):777–782. doi:10.1038/ki.2011.227

43. Robijn S, Hoppe B, Vervaet BA et al. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney Int* 2011;80(11):1146–1158. doi:10.1038/ki.2011.287

44. Whittamore JM, Hatch M. The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis* 2017;45(1):89–108. doi:10.1007/s00240-016-0952-z

45. Suryavanshi MV, Bhute SS, Jadhav SD et al. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endures. *Scientific Reports* 2016;6:34712. doi:10.1038/srep34712

46. Knight J, Jiang J, Assimos DG, Holmes RP. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 2006;70(11):1929–1934. doi:10.1038/sj.ki.5001906

47. Miller AW, Kohl KD, Dearing MD. The gastrointestinal tract of the white-throated Woodrat (*Neotoma albigula*) harbors distinct consortia of oxalate-degrading bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(5):1595–1601. doi:10.1128/AEM.03742-13

48. Miller AW, Oakeson KF, Dale C, Dearing MD. Effect of Dietary Oxalate on the Gut Microbiota of the Mammalian Herbivore *Neotoma albigula*. *Appl Environ Microbiol* 2016;82(9):2669–2675. doi:10.1128/AEM.00216-16

49. Miller AW, Dale C, Dearing MD. Microbiota Diversification and Crash Induced by Dietary Oxalate in the Mammalian Herbivore *Neotoma albigula*. *mSphere* 2017;2(5). doi:10.1128/mSphere.00428-17

50. Sorensen MD, Hsi RS, Chi T et al. Dietary intake of fiber, fruit and vegetables decreases the risk of incident kidney stones in women: a Women's Health Initiative report. *J Urol* 2014;192(6):1694–1699. doi:10.1016/j.juro.2014.05.086

51. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E et al. The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004;66(6):2402–2410. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x

52. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87(2):105–120. doi:10.4081/aiua.2015.2.105

53. Gambaro G, Croppi E, Coe F et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016;29(6):715–734. doi:10.1007/s40620-016-0329-y

54. Grases F, Saez-Torres C, Rodriguez A et al. Urinary phytate (Myo-inositol hexaphosphate) in healthy school children and risk of nephrolithiasis. *J Ren Nutr* 2014;24(4):219–223. doi:10.1053/j.jrn.2014.03.004

55. Dai M, Zhao A, Liu A et al. Dietary factors and risk of kidney stone: a case-control study in southern China. *J Ren Nutr* 2013;23(2):e21-8. doi:10.1053/j.jrn.2012.04.003

56. Chung WSF, Walker AW, Louis P et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biology* 2016;14(1):3. doi:10.1186/s12915-015-0224-3

57. Lin D, Peters BA, Friedlander C et al. Association of dietary fibre intake and gut microbiota in adults. *Br J Nutr* 2018;120(9):1014–1022. doi:10.1017/S0007114518002465

58. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Frontiers in Nutrition* 2019;6:47. doi:10.3389/fnut.2019.00047

59. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2019;109(6):1683–1695. doi:10.1093/ajcn/nqz001

60. Pallister T, Jackson MA, Martin TC et al. Untangling the relationship between diet and visceral fat mass through blood metabolomics and gut microbiome profiling. *Int J Obes (Lond)* 2017;41(7):1106–1113. doi:10.1038/ijo.2017.70

61. Guerra A, Ticinesi A, Allegri F et al. Insights about urinary hippuric and citric acid as biomarkers of fruit and vegetable intake in patients with kidney stones: The role of age and sex. *Nutrition* 2019;59:83–89. doi:10.1016/j.nut.2018.07.112

62. Ticinesi A, Nouvenne A, Borghi L, Meschi T. Water and other fluids in nephrolithiasis: State of the art and future challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(5):963–974. doi:10.1080/10408398.2014.964355

63. Choi YJ, Lee DH, Kim HS, Kim Y-K. An exploratory study on the effect of daily fruits and vegetable juice on human gut microbiota. *Food Sci Biotechnol* 2018;27(5):1377–1386. doi:10.1007/s10068-018-0372-7

64. Lima ACD, Cecatti C, Fidélis MP et al. Effect of Daily Consumption of Orange Juice on the Levels of Blood Glucose, Lipids, and Gut Microbiota Metabolites: Controlled Clinical Trials. *J Med Food* 2019;22(2):202–210. doi:10.1089/jmf.2018.0080

65. Brasili E, Hassimotto NMA, Del Chierico F et al. Daily Consumption of Orange Juice from Citrus sinensis L. Osbeck cv. Cara Cara and cv. Bahia Differently Affects Gut Microbiota Profiling as Unveiled by an Integrated Meta-Omics Approach. *J Agric Food Chem* 2019;67(5):1381–1391. doi:10.1021/acs.jafc.8b05408

66. Henning SM, Yang J, Shao P et al. Health benefit of vegetable/fruit juice-based diet: Role of microbiome. *Scientific Reports* 2017;7(1):2167. doi:10.1038/s41598-017-02200-6

67. Huang H, Krishnan HB, Pham Q et al. Soy and Gut Microbiota: Interaction and Implication for Human Health. *J Agric Food Chem* 2016;64(46):8695–8709. doi:10.1021/acs.jafc.6b03725

68. Cross T-WL, Zidon TM, Welly RJ et al. Soy Improves Cardio-metabolic Health and Cecal Microbiota in Female Low-Fit Rats. *Scientific Reports* 2017;7(1):9261. doi:10.1038/s41598-017-08965-0

69. Siva N, Johnson CR, Richard V et al. Lentil (*Lens culinaris* Medikus) Diet Affects the Gut Microbiome and Obesity Markers in Rat. *J Agric Food Chem* 2018;66(33):8805–8813. doi:10.1021/acs.jafc.8b03254

70. Vázquez L, Flórez AB, Guadamuro L, Mayo B. Effect of Soy Isoflavones on Growth of Representative Bacterial Species from the Human Gut. *Nutrients* 2017;9(7). doi:10.3390/nu9070727

71. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996;74(2):349–355. doi:10.1159/000189334

72. Wang I-K, Lai H-C, Yu C-J et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(4):1107–1112. doi:10.1128/AEM.05605-11

73. Vaziri ND, Wong J, Pahl M et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83(2):308–315. doi:10.1038/ki.2012.345

74. Yoshifuji A, Wakino S, Irie J et al. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(3):401–412. doi:10.1093/ndt/gfv353

75. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014;39(3):230–237. doi:10.1159/000360010

76. Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients* 2017;9(3). doi:10.3390/nu9030208

77. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017;37(1):9–19. doi:10.1016/j.nefro.2016.05.008

78. Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. *Adv Nutr* 2019;10(Suppl_4):S367–S379. doi:10.1093/advances/nmz011
79. Anders H-J, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(6):1010–1016. doi:10.1038/ki.2012.440
80. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(6):587–592. doi:10.1097/MNH.0b013e328358c8d5
81. Glorieux G, Gryp T, Perna A. Gut-Derived Metabolites and Their Role in Immune Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2020;12(4). doi:10.3390/toxins12040245
82. Poesen R, Ramezani A, Claes K et al. Associations of Soluble CD14 and Endotoxin with Mortality, Cardiovascular Disease, and Progression of Kidney Disease among Patients with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2015;10(9):1525–1533. doi:10.2215/CJN.03100315
83. Li F, Wang M, Wang J et al. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:206. doi:10.3389/fcimb.2019.00206
84. Kanbay M, Onal EM, Afsar B et al. The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2018;50(8):1453–1466. doi:10.1007/s11255-018-1873-2
85. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(12):2824–2827. doi:10.1007/s00125-006-0465-3
86. Cani PD, Possemiers S, van de Wiele T et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58(8):1091–1103. doi:10.1136/gut.2008.165886
87. Pushpanathan P, Srikanth P, Seshadri KG, et al. Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Individuals and Correlation with Monocyte Chemoattractant Protein 1 and Interferon Gamma from Patients Attending a Tertiary Care Centre in Chennai, India. *Indian J Endocrinol Metab* 2016;20(4):523–530. doi:10.4103/2230-8210.183474
88. Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(6):G807–819. doi:10.1152/ajpgi.00243.2009
89. Prokopenko AJ, Nolin TD. Microbiota-derived uremic retention solutes: perpetrators of altered nonrenal drug clearance in kidney disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(1):71–82. doi:10.1080/17512433.2018.1378095
90. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761–1772. doi:10.2337/db06-1491
91. Nymark M, Pussinen PJ, Tuomainen AM et al. Serum lipopolysaccharide activity is associated with the progression of kidney disease in finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1689–1693. doi:10.2337/dc09-0467
92. Tai N, Peng J, Liu F et al. Microbial antigen mimics activate diabetogenic CD8 T cells in NOD mice. *J Exp Med* 2016;213(10):2129–2146. doi:10.1084/jem.20160526
93. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):657–670. doi:10.1681/ASN.2013080905
94. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(12):1938–1946. doi:10.2215/CJN.03500412
95. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M et al. Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):1877–1888. doi:10.1681/ASN.2014030288
96. Ranganathan N, Patel BG, Ranganathan P et al. In vitro and in vivo assessment of inraintestinal bacteriotherapy in chronic kidney disease. *ASAIO J* 2006;52(1):70–79. doi:10.1097/01.mat.0000191345.45735.00
97. Prakash S, Chang TM. Microencapsulated genetically engineered live E. coli DH5 cells administered orally to maintain normal plasma urea level in uremic rats. *Nat Med* 1996;2(8):883–887. doi:10.1038/nm0896-883
98. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010;27(9):634–647. doi:10.1007/s12325-010-0059-9
99. Kirk J, Dunker KS. Dietary counseling: the ingredient for successfully addressing the use of herbal supplements and probiotics in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(4):377–384. doi:10.1053/j.ackd.2014.05.001
100. Miranda Alariste PV, Urbina Arronte R, Gómez Espinosa CO et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp* 2014;29(3):582–590. doi:10.3305/nh.2014.29.3.7179
101. Zheng HJ, Guo J, Wang Q et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;61(4):577–598. doi:10.1080/10408398.2020.1740645
102. Ogawa T, Shimada M, Nagano N et al. Oral administration of Bifidobacterium longum in a gastro-resistant seamless capsule decreases serum phosphate levels in patients receiving haemodialysis. *Clin Kidney J* 2012;5(4):373–374. doi:10.1093/ckj/sfs072
103. Бобкова ИН, Щукина АА, Шестакова МВ. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. *Нефрология* 2017;21(2):33–40. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-33-40>
- Bobkova IN, Shchukina AA, Shestakova MV. Assessment of nephrin and podocin levels in the urine of patients with diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):33–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-33-40>
104. Barendolts E, Smith ED, Reutrakul S et al. The Effect of Probiotic Yogurt on Glycemic Control in Type 2 Diabetes or Obesity: A Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2019;11(3). doi:10.3390/nu11030671
105. Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F et al. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int* 2017;91(2):435–442. doi:10.1016/j.kint.2016.09.040
106. Sirich TL, Fong K, Larive B et al. Limited reduction in uremic solute concentrations with increased dialysis frequency and time in the Frequent Hemodialysis Network Daily Trial. *Kidney Int* 2017;91(5):1186–1192. doi:10.1016/j.kint.2016.11.002
107. Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3 Suppl 1):S142–5. doi:10.1053/ajkd.2003.50104
108. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(3):1094–1098. doi:10.1093/ndt/gfq624
109. Simenhoff ML, Dunn SR, Zollner GP et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried Lactobacillus acidophilus. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22(1–3):92–96
110. Wang I-K, Wu Y-Y, Yang Y-F et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 2015;6(4):423–430. doi:10.3920/BM2014.0088
111. Toh S-L, Boswell-Ruys CL, Lee BSB et al. Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9(9):CD010723. doi:10.1002/14651858.CD010723.pub2
112. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1531–1534. doi:10.1086/497272
113. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Bacterial Interference for Prevention of Urinary Tract Infection in Patients With Neurogenic Bladder. *Urology* 2011;78(2):341–346. doi:10.1016/j.urology.2011.03.062
114. Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol* 2010;184(1):179–185. doi:10.1016/j.juro.2010.03.024

115. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet* 2016;388(10041):294–306. doi:10.1016/S0140-6736(16)30448-2

116. Zununi Vahed S, Ardalan M, Samadi N, Omid Y. Pharmacogenetics and drug-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *Bioimpacts* 2015;5(1):45–54. doi:10.15171/bi.2015.12

117. Zununi Vahed S, Samadi N, Mostafidi E et al. Genetics and Epigenetics of Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplants. *Iranian journal of kidney diseases* 2016;10:1–9

118. Zaza G, Dalla Gassa A, Felis G et al. Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: Comparison between an everolimus- and a standard tacrolimus-based regimen. *PLoS One* 2017;12(5):e0178228. doi:10.1371/journal.pone.0178228

119. Ardalan M, Vahed SZ. Gut microbiota and renal transplant outcome. *Biomed Pharmacother* 2017;90:229–236. doi:10.1016/j.biopha.2017.02.114

120. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2014;98(7):697–705. doi:10.1097/TP.0000000000000370

121. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PLoS One* 2015;10(3):e0122399. doi:10.1371/journal.pone.0122399

122. Zhang J, Ren F-G, Liu P, et al. Characteristics of fecal microbial communities in patients with non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2017;23(46):8217–8226. doi:10.3748/wjg.v23.i46.8217

123. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;8(3):7–14. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14>

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

Сведения об авторах:

Кузнецова Анастасия Борисовна

Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, кафедра генетики. Тел.: +79508466585, anbkuznetzova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3565-9094

Празднова Евгения Валерьевна, д-р биол. наук

Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского, лаборатория экспериментального мутагенеза. Тел.: +79085119497, prazdnova@sfedu.ru, ORCID: 0000-0001-7823-9044

Куцевалова Ольга Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, лаборатория клинической микробиологии. Тел.: 89054530215, olga_kutsevalova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7452-6994

Чистяков Владимир Анатольевич, д-р биол. наук

Россия, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», Академия биологии и биотехнологии

им. Д.И. Ивановского, лаборатория новых биопрепаратов. vladimirchi@sfedu.ru, ORCID: 0000-0002-2596-0855

Батюшин Михаил Михайлович

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: +78632014423, batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524

About the authors:

Anastasia Borisovna Kuznetsova

Russia, 344090 Rostov-on-Don, Stachki avenue, 194/1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Southern Federal University", Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, Department of Genetics, +79508466585, anbkuznetzova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3565-9094

Prazdnova Evgeniya Valerievna, Doctor of Biological Sciences

Russia, 344090 Rostov-on-Don, Stachki Avenue, 194/1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Southern Federal University", Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, Laboratory of Experimental Mutagenesis, +79085119497, prazdnova@sfedu.ru ORCID: 0000-0001-7823-9044

Olga Yurievna Kutsevalova

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of Russia, Laboratory of Clinical Microbiology, 89054530215, olga_kutsevalova@mail.ru ORCID: 0000-0001-7452-6994

Chistyakov Vladimir Anatolyevich, Doctor of Biological Sciences

Russia, 344090 Rostov-on-Don, Stachki Avenue, 194/1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Southern Federal University", Academy of Biology and Biotechnology named after D.I. Ivanovsky, laboratory of new biological products, vladimirchi@sfedu.ru ORCID: 0000-0002-2596-0855

Batiushin Mikhail Mikhailovich

Russia, 344022 Rostov-on-Don, lane. Nakhichevan, 29, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Diseases No. 2, +78632014423, batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524

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

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

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

Статья поступила в редакцию 25.01.2022;
одобрена после рецензирования 10.04.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 25.01.2022
approved after reviewing 10.04.2022
accepted for publication 01.11.2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, Ж.А. Муркамилова, В.В. Фомин, П.А. Астанин, Ф.А. Юсупов, 2022
УДК 616.61-036.12 : 616.12

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-31-39

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С4–С5 СТАДИЙ

*Илхом Торобекович Муркамилов^{1✉}, Ибрагим Самижонович Сабиров²,
Жамила Абдилалимовна Муркамилова³, Виктор Викторович Фомин⁴,
Павел Андреевич Астанин⁵, Фуркат Абдулахатович Юсупов⁶*

¹ Кафедра факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан;

^{1,2,3} кафедра терапии №2, Кыргызско-Российский славянский университет;

⁴ кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

⁵ лаборатория семантического анализа медицинской информации, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁶ кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

¹ murkamilov.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

² sabirov_is@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>

³ murkamilovazh.t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

⁴ fomin@mma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

⁵ med_cyber@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

⁶ furcat_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: анализ состояния левых отделов сердца у больных с хронической болезнью почек (ХБП) на С4 и С5 стадиях заболевания, не получающих заместительную почечную терапию. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 123 мужчины и 81 женщина в возрасте от 16 до 74 лет с ХБП С4–С5 не получающих заместительную почечную терапию. Пациентам проводили общеклиническое обследование, электро- и эхокардиографию. Экскреторную функцию почек оценивали по формуле СКД-ЕРІ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди обследованных пациентов избыточную массу тела выявили у 35 (28,4 %) мужчин и 22 (27,1 %) женщин. Артериальную гипертензию (АГ) фиксировали у 92 (74,7 %) мужчин и 58 (71,6 %) женщин. Повышение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови отмечалось у 28 мужчин (22,7 %) и у 19 женщин (23,4 %). У 88,6 % мужчин и 91,3 % женщин выявляли признаки анемии. Среди обследованных мужчин и женщин дефицит железа наблюдали в 17,8 и 18,5 %, соответственно. Гиперхолестеринемию выявляли у 25,2 % мужчин и 23,4 % женщин. Нефротическая протеинурия существенно чаще встречалась среди лиц мужского пола по сравнению с женщинами (21,1 и 14,8 %, $p<0,05$). Распространенность гиперурикемии была существенно больше у обследованных женщин, чем у мужчин (41,9 и 18,6 %, соответственно, $p<0,05$). Нарушение проводимости и/или возбудимости сердца достоверно чаще регистрировались среди пациентов женского пола по сравнению с мужчинами (9,8 и 4,8 %, $p<0,05$). Признаки субэндокардиального или субэпикардиального повреждения миокарда выявили у 2,4 % мужчин и 4,9 % – у женщин. Увеличение размера левого предсердия существенно чаще регистрировали у мужчин (25,2 %) в сравнении с женщинами (16,0 %, $p<0,05$). Снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) фиксировали в 8,9 % случаев у мужчин и 6,1 % – у женщин. У мужчин отмечалось статистически значимое увеличение размер ЛП ($p<0,05$) по сравнению с пациентами женского пола. В подгруппе лиц мужского пола конечный систолический и диастолический размеры, значения толщины стенок ЛЖ, а также индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) были значимо выше ($p<0,05$) в сравнении с больными женского пола. В исследуемых подгруппах мужчин и женщин наиболее распространенным типом структурной перестройки ЛЖ оказалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (69,9 и 74,1 % соответственно), а концентрическая гипертрофия ЛЖ в 1-й и во 2-й подгруппах выявлялась в 30,1 и 25,9 % случаев соответственно. В подгруппе мужчин на величину ИММЛЖ статистически значимое влияние оказывали уровень систолического артериального давления (АД) ($R^2=24\%$, $\beta=0,449$, $p=0,003$) и концентрация гемоглобина (Hb) ($R^2=24\%$, $\beta=-0,310$, $p=0,003$). У пациентов женского пола на показатель ИММЛЖ значимо оказывали влияние уровень диастолического АД ($R^2=49\%$, $\beta=0,364$, $p=0,001$) и концентрация Hb ($R^2=49\%$, $\beta=-0,315$, $p=0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ХБП на С4 и С5 стадиях заболевания структурно-функциональные изменения сердца ассоциируются с АГ, анемией, гиперурикемией и нефротической протеинурией. Изменение геометрии ЛЖ в основном представлено эксцентрическим типом гипертрофии. Более выраженная структурная перестройка левых отделов сердца отмечается у лиц мужского пола. Существенное влияние на развитие гипертрофии ЛЖ оказывает уровень систолического АД у мужчин и диастолического АД у женщин. Независимым от половой принадлежности фактором, оказывающим значимое влияние на величину ИММЛЖ, являлась концентрация Hb.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, преддиализ, ремоделирование сердца, половые различия, артериальное давление, анемия

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Астанин П.А., Юсупов Ф.А. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца при хронической болезни почек С4 – С5 стадий. *Нефрология* 2022;26(4):31-39. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-31-39

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE LEFT PARTS OF THE HEART IN CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE C4–C5

Ilkhom T. Murkamilov¹✉, Ibragim S. Sabirov², Zhamila A. Murkamilova³, Viktor V. Fomin⁴, Pavel A. Astanin⁵, Furkat A. Yusupov⁶

¹Department of faculty therapy, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan;

^{1,2,3}Department of therapy №2 Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁴Department of Faculty Therapy №.1, Sklifosovsky Institute, I.M. Sechenov First Moscow State medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Medical information semantic analysis laboratory, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁶Department of neurology, neurosurgery and psychiatry of medicinal faculty, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

¹murkamilov.i@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

²sabirov_is@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>

³murkamilovazh.t@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

⁴fomin@mma.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

⁵med_cyber@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

⁶furcat_y@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

ABSTRACT

THE AIM: to analyze the state of the left heart in patients with chronic kidney disease (CKD) at stages C4 and C5 of the disease who do not receive renal replacement therapy. **PATIENTS AND METHODS.** 123 men and 81 women aged 16 to 74 years with CKD C4–C5 not receiving renal replacement therapy were examined. Patients underwent general clinical examination, electro- and echocardiography. The excretory function of the kidneys was evaluated by the formula CKD-EPI. results. Among the examined patients, 35 (28.4 %) men and 22 (27.1 %) women were found to be overweight. Arterial hypertension (AH) was recorded in 92 (74.7 %) men and 58 (71.6 %) women. An increase in the content of C-reactive protein in blood serum was observed in 28 men (22.7 %) and 19 women (23.4 %). 88.6 % of men and 91.3 % of women showed signs of anemia. Among the surveyed men and women, iron deficiency was observed in 17.8 and 18.5 %, respectively. Hypercholesterolemia was detected in 25.2 % of men and 23.4 % of women. Nephrotic proteinuria was significantly more common among males compared to women (21.1 % and 14.8 %, $p < 0.05$). The prevalence of hyperuricemia was significantly higher in the examined women than in men (41.9 and 18.6 %, respectively, $p < 0.05$). Cardiac conduction and/or excitability disorders were significantly more frequently reported among female patients compared to men (9.8 % and 4.8 %, $p < 0.05$). Signs of subendocardial or subepicardial myocardial damage were detected in 2.4 % of men and 4.9 % of women. An increase in the size of the left atrium was significantly more often recorded in men (25.2 %) compared with women (16.0 %, $p < 0.05$). A decrease in the left ventricular ejection fraction (LV) was recorded in 8.9 % of cases in men and 6.1 % in women. Men had a statistically significant increase in LP size ($p < 0.05$) compared to female patients. In the subgroup of males, the final systolic and diastolic dimensions, LV wall thickness values, and LV myocardial mass index (LVMMI) were significantly higher ($p < 0.05$) compared with female patients. In the studied subgroups of men and women, the most common type of LV structural adjustment was eccentric LV hypertrophy (69.9 % and 74.1 %, respectively), and concentric LV hypertrophy in the 1st and 2nd subgroups was detected in 30.1 % and 25.9 % of cases, respectively. In the subgroup of men, the level of systolic blood pressure (BP) ($R^2 = 24$ %, $\beta = 0.449$, $p = 0.003$) and the concentration of hemoglobin (Hb) ($R^2 = 24$ %, $\beta = -0.310$, $p = 0.003$) had a statistically significant effect on the value of LVH. In female patients, the level of diastolic blood pressure ($R^2 = 49$ %, $\beta = 0.364$, $p = 0.001$) and the concentration of g ($R^2 = 49$ %, $\beta = -0.315$, $p = 0.001$) significantly influenced the LVMMI index. **CONCLUSION.** In patients with CKD at stages C4 and C5 of the disease, structural and functional changes of the heart are associated with hypertension, anemia, hyperuricemia and nephrotic proteinuria. The change in LV geometry is mainly represented by an eccentric type of hypertrophy. A more pronounced structural restructuring of the left parts of the heart is observed in males. The level of systolic blood pressure in men and diastolic blood pressure in women has a significant impact on the development of LV hypertrophy. The Hb concentration was a factor independent of gender, which had a significant effect on the value of LVMMI.

Keywords: chronic kidney disease, predialysis, heart remodeling, gender differences, blood pressure, anemia

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Murkamilova Z.A., Fomin V.V., Astanin P.A., Yusupov F.A. Structural and functional state of the left parts of the heart in chronic kidney disease stage C4–C5. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):31-39 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-31-39

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) в XXI веке является одним из распространенных неинфекционных заболеваний [1, 2]. В аналитическом исследовании Е.М. Шилова и соавт. (2021) отмечено,

что распространенность ХБП в мире в среднем составляет 13,4 % [3]. При этом число пациентов с терминальной стадией ХБП, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), оценивается до 7,083 млн человек. Как подчеркивают

исследователи, ХБП и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения (ССО) напрямую влияют на глобальное бремя заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. У больных с ХБП при наличии почечной недостаточности существенно возрастает риск развития гипертрофии левых отделов сердца. Так, в публикации Т. Vanerjee и соавт. (2017) показано, что около 50% пациентов, уже получающих ЗПТ, в конечном итоге погибают от ССО [4]. Высокий уровень смертности от ССО при терминальной стадии ХБП обуславливает повышенный интерес к изучению различных факторов риска развития и прогрессирования структурно-функциональных изменений миокарда у этой категории пациентов, в том числе и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов с ХБП представляет собой сложный патофизиологический процесс, в развитие которого вносят вклад традиционные и нетрадиционные факторы [1, 2]. Предполагается, что риск развития ГЛЖ у женщин с ХБП выше, чем у женщин без ХБП. Представляется важным изучение этого вопроса в группе пациентов с ХБП на С4–С5 стадиях заболевания. Имеющиеся данные с подтверждением потенциальной роли ГЛЖ в качестве ведущего фактора смертности делают его перспективной мишенью для различных терапевтических вмешательств при С5 «Д» стадии ХБП [5, 6]. Целью исследования стал анализ состояния левых отделов сердца у больных с хронической болезнью почек на С4 и С5 стадиях заболевания, не получающих заместительную почечную терапию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 11.12.2017 г.) и проводилось на базе факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. В исследование были включены 204 пациента (123 мужчины и 81 женщина) с ХБП в возрасте от 16 до 74 лет (средний возраст – $40,0 \pm 12,5$ лет): из них 41 человек – с резко сниженной функцией почек (С4) и 163 человека – с терминальной стадией ХБП (С5), не получающих ЗПТ. Все обследованные лица были разделены на две подгруппы в зависимости от половых различий: 1-я подгруппа – мужчины ($n=123$) и 2-я – женщины ($n=81$). Использованы критерии синдрома ХБП, предложенные Научным обществом нефрологов России (НОНР) [7] и Kidney Disease:

Improving Global Outcomes (KDIGO) [8]. В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, клапанными патологиями сердца, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, а также лица, получающие гемодиализ. Общеклиническое обследование пациентов включало измерение систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), роста, массы тела и определение индекса массы тела (ИМТ). Лабораторная часть исследования включала оценку концентрации гемоглобина (Hb), мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ) и общего холестерина (ОХС, ммоль/л). У всех пациентов оценивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на основе креатинина крови по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [9]. Наличие протеинурии оценивали при исследовании суточной мочи. Проведено одномоментное сравнительное исследование.

В инструментальной части исследования всем больным была проведена электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях. Методом эхокардиографии (ЭхоКГ) были оценены размер левого предсердия (ЛП, см), конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР, см, КДР, см), фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ по формуле Simpson, значения толщины межжелудочковой перегородки (тМЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см) в систолу и диастолу, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²). ММЛЖ рассчитывали по формуле R.V. Devereux и соавт. [10]: $\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 - \{1,04 - (\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3\} + 0,6$.

ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Критерии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и типы ремоделирования миокарда ЛЖ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2018 г. [11]. Для оценки ГЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, ее верхнее значение составило для женщин 95 г/м², для мужчин 115 г/м². Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали для каждого больного как $(\text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$. За увеличение ОТС принимали величину, превышающую 0,42 [11]. Критериями концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ считались значения ИММЛЖ больше нормы, ОТС >0,42 и ИММЛЖ выше нормы, но ОТС <0,42 соответственно.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых

параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ STATISTICA ver.10.0 («StatSoft, Inc.», США) и EXCEL 2013 («Microsoft Corp.», США). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. При установлении непараметрического распределения показателей данные представлены как медиана, 25–75-й процентиля. При сравнении групп для проверки статистических гипотез применяли t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Манна–Уитни – для переменных с ненормальным распределением. Для выявления и оценки связи между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона (r – при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ – при ненормальном распределении признака). Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмена. Оценку взаимовлияния между функциональными показателями почек и исследуемыми параметрами проводили с помощью регрессионного анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных подгрупп (табл. 1) достоверно не отличался. Среди мужчин и женщин доля лиц молодого (69,1 и 55,5%), среднего (26,0 и 37,0%) и пожилого возраста (4,9 и 7,5%) значимо не различались ($p > 0,05$). Как в подгруппе мужчин (78,9%), так и в подгруппе женщин (81,5%) существенно преобладали пациенты с ХБП С5 стадией заболевания ($p < 0,0$). Сравнительный анализ показал, что численность пациентов с С4 и С5 стадиями ХБП в каждой подгруппе не отличались (см. табл. 1). При оценке антропометрических показателей среди лиц женского пола у 11 человек в 13,5% случаев отмечался дефицит массы тела, что было значимо больше по сравнению с лицами мужского пола ($n=4$, 3,2%). Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства пациентов показатель ИМТ был в пределах соответствующих нормальным значениям (56,9% у мужчин и 50,6% у женщин). Среди обследованных пациентов избыточная масса тела выявлялась у 35 (28,4%) мужчин и 22 (27,1%) женщин. Частота встречаемости ожирения I–II степени в обследуемых подгруппах была схожей (см. табл. 1). При рассмотрении параметров гемодинамики наличие артериальной гипертензии фиксировалось у 92 (74,7%) мужчин и 58

(71,6%) женщин. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), равное или более 80 уд/мин, было зарегистрировано у 47 (38,2%) мужчин и 36 (44,4%) женщин. Средние значения ИМТ, АД и ЧСС в исследуемой когорте не различались (см. табл. 1).

В проведенном нами исследовании были оценены лабораторные показатели тяжести ХБП в зависимости от пола. Так, повышение содержания СРБ в сыворотке крови отмечалось у 28 мужчин в 22,7% случаев и у 19 женщин в 23,4% случаев. Как и следовало ожидать, как в подгруппе мужчин (88,6%), так и в подгруппе женщин (91,3%), многочисленными оказались лица с анемией. Среди обследованных мужчин и женщин дефицит железа наблюдался у 17,8 и 18,5% соответственно. Частота гиперхолестеринемии между исследуемыми подгруппами существенно не различались (25,2 и 23,4%, $p > 0,05$). Стоит заметить, что нефротическая протеинурия существенно чаще встречалась среди лиц мужского пола по сравнению с женщинами: $n=26$ (21,1%) и $n=12$ (14,8%), $p < 0,05$. Число мужчин с гиперкалиемией было клинически значимо выше ($n=42$, 34,1%). Распространенность гиперурикемии была существенно выше у обследованных женщин, чем у мужчин (41,9 и 18,6% соответственно, $p < 0,05$). По результатам нашего анализа медиана сывороточного креатинина у мужчин и женщин существенно не различалась: 799,0 (486,0; 1178,0) мкмоль/л и 626,0 (474,0; 901,0) мкмоль/л, $p > 0,05$.

Значения расчетной СКФ (табл. 2) составляли 8,31 (4,80; 13,19) мл/мин у мужчин и 9,90 (5,71; 14,20) у женщин. Величина суточной экскреции белка с мочой была значимо выше в подгруппе мужчин [2,286 (1,232; 3,541) гр] по сравнению с женщинами [1,421 (0,701; 2,638) гр, $p < 0,05$].

При оценке результатов инструментального обследования было установлено, что нарушение проводимости и/или возбудимости сердца достоверно чаще регистрировалось среди пациентов женского пола по сравнению с мужчинами: $n=8$ (9,8%) и $n=6$ (4,8%) соответственно ($p < 0,05$). Примечательно, что признаки субэндокардиальной или субэпикардиальной ишемии миокарда выявлялись в 2,4% случаев у мужчин и 4,9% у женщин. Увеличение переднезаднего размера ЛП существенно чаще отмечалось у мужчин (25,2%) при сравнении с женщинами (16,0%) ($p < 0,05$). При рассмотрении глобальной функции миокарда наличие снижения фракции выброса ЛЖ фиксировалось у 11 мужчин (8,9%) и у 5 женщин (6,1%). У мужчин с С4 и С5 стадиями ХБП отме-

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов с ХБП**Clinical and demographic characteristics of patients with CKD**

Показатели	Мужчины, n=123	Женщины, n=81
Средний возраст, лет	39,50±12,37	40,96±12,83
Пациенты молодого возраста	n=85 (69,1 %)	n=45 (55,5 %)
Пациенты среднего возраста	n=32 (26,0 %)	n=30 (37,0 %)
Пациенты пожилого возраста	n=6 (4,9 %)	n=6 (7,5 %)
Хроническая болезнь почек С4 стадии	n=26 (21,1 %)	n=15 (18,5 %)
Хроническая болезнь почек С5 стадии	n=97 (78,9 %)	n=66 (81,5 %)
Дефицит массы тела	n=4 (3,2 %)	n=11 (13,5 %)*
Нормальная значение индекс массы тела	n=70 (56,9 %)	n=41 (50,6 %)
Избыточная масса тела	n=35 (28,4 %)	n=22 (27,1 %)
Ожирение I-II степени	n=9 (7,3 %)	n=6 (7,4 %)
Артериальная гипертензия	n=92 (74,7 %)	n=58 (71,6 %)
Тахикардия	n=47 (38,2 %)	n=36 (44,4 %)
С-реактивный белок, повышенный	n=28 (22,7 %)	n=19 (23,4 %)
Анемия	n=109 (88,6 %)	n=74 (91,3 %)
Дефицит железа	n=22 (17,8 %)	n=15 (18,5 %)
Гиперхолестеринемия	n=31 (25,2 %)	n=19 (23,4 %)
Нефротическая протеинурия	n=26 (21,1 %)*	n=12 (14,8 %)
Гиперкалиемия	n=42 (34,1 %)	n=22 (27,1 %)
Гиперурикемия	n=23 (18,6 %)	n=34 (41,9 %)*
Индекс массы тела, кг/м ²	24,13±3,86	23,73±4,76
Частота сердечных сокращений в 1 мин	78±12	79±14
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	156±27	152±29
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	96±15	95±18
Нарушение проводимости и/или возбудимости сердца	n=6 (4,8 %)	n=8 (9,8 %)*
Повреждения (очаговое) миокарда	n=3 (2,4 %)	n=4 (4,9 %)
Гипертрофия левого предсердия	n=31 (25,2 %)*	n=13 (16,0 %)
Систолическая дисфункция левого желудочка	n=11 (8,9 %)	n=5 (6,1 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,13±3,86	23,73±4,76

Примечание. n – число обследованных больных; * p<0,05.

Таблица 2 / Table 2

Экскреторная функция почек и протеинурия у мужчин и женщин**Excretory kidney function and proteinuria in men and women**

	Мужчины, n=123	Женщины, n=81
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	799,0 (486,0;1178,0)	626,0 (474,0;901,0)
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	8,31 (4,80;13,19)	9,90 (5,71;14,20)
Протеинурия за сутки, г	2,286 (1,232;3,541)*	1,421 (0,701;2,638)

Примечание. n – число обследованных больных; * p<0,05.

Таблица 3 / Table 3

Показатели эхокардиографии у обследованных больных
Echocardiographic parameters in examined patients

Линейные индексы	Мужчины, n=123	Женщины, n=81
Переднезадний размер ЛП, см	4,39±0,55*	4,19±0,69
Конечный систолический размер левого желудочка, см	3,82±0,59*	3,55±0,55
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,65±0,52*	5,32±0,47
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,08±0,17*	1,00±0,16
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,05±0,15*	0,97±0,14
Относительная толщина стенок левого желудочка, ед.	0,378±0,06	0,371±0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	58,9±8,89	61,1±8,05
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	223,63±58,11*	204,13±55,48
Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка	86 (69,9%)	60 (74,1%)
Концентрическая гипертрофия левого желудочка	37 (30,1%)	21 (25,9%)

Примечание. n – число обследованных больных; * p<0,05.

чалось статистически значимое увеличение размер ЛП (p<0,05, T-test) по сравнению с пациентами женского пола. Одновременно в подгруппе лиц мужского пола КСР и КДР, а также величины толщины стенок ЛЖ были значимо выше (p<0,05, T-test) в сравнении с женщинами (табл. 3). Следовательно, ИММЛЖ существенно выше у мужчин (223,63±58,11 г/м²), чем у женщин (204,13±55,48 г/м²) (p<0,05, T-test).

Различий по значениям фракции выброса ЛЖ обнаружено не было. В исследуемых подгруппах мужчин и женщин наиболее распространенным типом структурной перестройки ЛЖ оказалась эксцентрическая ГЛЖ (69,9 и 74,1 % соответственно), а концентрическая ГЛЖ выявлялась в 30,1 и 25,9 % случаев соответственно. Согласно поставленной цели, нами был проведен регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной служил ИММЛЖ. Как видно из табл. 4, в подгруппе мужчин на величину ИММЛЖ статистически значимое влияние оказывали уровень систолического АД (R²=24 %, β=0,449, p=0,003) и концентрация Hb (R²=24 %, β= -0,310, p=0,003). Тогда как у пациентов женского пола на показатель ИММЛЖ значимо оказывали влияние уровень диастолического АД (R²=49 %, β=0,364, p=0,001) и концентрация Hb (R²=49 %, β= -0,315, p=0,001). Содержание общего ХС, мочевой кислоты и величина расчетной СКФ значимого влияния на увеличение массы миокарда ЛЖ не оказывали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты изучения структурных изменений левых отделов сердца у пациентов с ХБП С4–С5

Таблица 4 / Table 4

Результаты регрессионного анализа показателей, влияющие на величину индекса массы миокарда ЛЖ у мужчин и женщин
The results of regression analysis of indicators affecting the value of the LV myocardial mass index in men and women

Независимые переменные	Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²			
	Мужчины, n=123		Женщины, n=81	
	R ² =24%		R ² =49%	
	β	p	β	p
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	0,449	0,003	–	–
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	–	–	0,364	0,001
Гемоглобин, г/л	–0,310	0,003	–0,315	0,001
Общий холестерин, ммоль/л	–	–	–	–
Мочевая кислота крови, ммоль/л	–	–	–	–
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	–	–	–	–

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; n – число обследованных пациентов.

стадиями. Следует отметить, что на момент исследования пациенты ХБП С5 стадии не получали ЗПТ. У обследованных нами пациентов наиболее частыми экстраренальными осложнениями оказались анемия и гиперурикемия, причем последняя достоверно чаще выявлялась среди лиц женского пола. Высокий уровень сердечно-сосудистой смертности при терминальной стадии ХБП обуславливает повышенный интерес к изучению нетрадиционных факторов риска атеросклеротических ССЗ у этой категории больных, в том числе и анемии [7]. По современным представлениям, нефрогенная анемия является наиболее ранним и частым осложнением ХБП [12]. На преддиализной стадии ХБП анемический синдром выявляется практически у каждого второго пациента. Примечательно, что при проведении регрессионного анализа концентрация Hb крови оказывала значимое влияние на риск развития ГЛЖ независимо от пола (см. табл. 4). В ранее проведенных исследовательских работах было показано, что наличие анемии тесно связано с необходимостью ЗПТ [13]. В других работах было установлено, что сохраняющаяся анемия при ХБП предсказывала снижение фильтрационной функции почек и развитие ССО в будущем [14]. С учетом новых данных следует подчеркнуть, что коррекция нефрогенной анемии с использованием препаратов эритропоэтина на додиализной стадии ХБП существенно снижает темпы развития почечной недостаточности, а на этапе ЗПТ – сокращает риск ССО, что, в конечном итоге, повышает общую выживаемость пациентов [2, 15]. Обсуждая вопросы структурной перестройки левых отделов сердца у обследованных нами пациентов, следует отметить, что при анемии наблюдается увеличе-

ние симпатического влияния на миокард, ретенция натрия и повышается венозный возврат на фоне гипоксии и гиперволемии, в результате чего развивается дилатация полостей сердца. Однако в современной литературе мало данных о структурных изменениях сердечно-сосудистой системы в условиях анемии при почечной недостаточности в зависимости от половых различий. На прогноз ССО при ХБП также оказывает влияние и гиперурикемия [16]. Стойкое повы-

шение уровня мочевой кислоты > 0,42 ммоль/л у мужчин и > 0,36 ммоль/л у женщин ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности [17]. Как было отмечено нами выше (см. табл. 1), распространенность гиперурикемии среди обследованных женщин составила 41,9%. По данным литературы, в условиях стойкого повышения уровня мочевой кислоты при низкой кислотности мочи создаются предпосылки для появления кристаллов моноурата натрия, которые стимулируют инфламмасому (NLP3) [18]. Далее активации фермента каспазы 1 приводит к секреции и последующему высвобождению воспалительных цитокинов, индуцирующих развитие хронического воспаления, вызывающего повреждение почечных канальцев и формирование тубулоинтерстициального фиброза [19]. Кроме того, негативные эффекты гиперурикемии, связанные с кристалл-индуцированным воспалением, включают пролиферацию гладкомышечных клеток, подавление пролиферации сосудистого эндотелия, локальную активацию циклооксигеназы 2, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение продукции оксида азота, индукцию окислительного стресса [20, 21]. Безусловно, указанные механизмы также могут быть в основе формирования ССО при ХБП. Из табл. 1 видно, что в подгруппе лиц женского пола значительно чаще (9,8 и 4,8%) регистрировались нарушения проводимости и/или возбудимости сердца. Небольшая выборка пациентов, вероятно, не позволила обнаружить прямую зависимость между уровнем мочевой кислоты крови и увеличением индекса массы миокарда ЛЖ (см. табл. 4).

В проведенном нами исследовании (см. табл. 1–4), у пациентов мужского пола регистрирова-

лось статистически значимое увеличение левых отделов сердца и индекса ММЛЖ по сравнению с женщинами. Хотя различий по структурным модификациям ЛЖ обнаружено не было (см. табл.3), т.е., распространенность эксцентрического типа ГЛЖ среди мужчин и женщин, составив 69,9 и 74,1 %, значимо не различались ($p>0,05$). В настоящее время всеми исследователями признается, что с анемическим синдромом тесно связан эксцентрический тип ГЛЖ, который клинически характеризуется расширением полости ЛЖ, частыми эпизодами меж- и интрадиализной артериальной гипотонией, а также наджелудочковыми нарушениями ритма сердца [22]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что анемия выступает самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза и увеличивает риск смертности пациентов с ХБП и ХСН [23, 24].

В общей популяции пациентов продемонстрировано, что прогностически неблагоприятным типом является концентрическая ГЛЖ. Как видно из табл. 3, частота встречаемости концентрической ГЛЖ составила 30,1 % среди мужчин и 25,9 % среди женщин. Известно, что именно при концентрическом типе ГЛЖ часто регистрируются ишемия миокарда и жизнеугрожающие нарушения ритма сердца. По результатам регрессионного анализа (см. табл.4) было установлено, что у мужчин на риск развития ГЛЖ потенциально влияет уровень систолического АД ($R^2=24\%$, $\beta=0,449$, $p=0,003$). Интересно отметить, что в подгруппе женщин риск развития ГЛЖ статистически значимо был связан с уровнем диастолического АД ($R^2=49\%$, $\beta=0,364$, $p=0,001$). Как показывают результаты клинических исследований, анемия и АГ встречаются у подавляющего большинства пациентов с ХБП [25]. Тяжесть анемии нарастает по мере снижения фильтрационной функции почек, что, наряду с АГ, является определяющим в развитии структурных изменений левых отделов сердца [26]. В связи с этим в клинической практике у пациентов с ХБП необходимо особое внимание уделять вопросам своевременного выявления анемии и АГ, коррекция которых позволит существенно снизить риски развития ССО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ХБП С4 и С5 структурно-функциональные изменения сердца ассоциируются с артериальной гипертензией, анемией, гиперурикемией и нефротической протеинурией. На С4 и С5 стадиях ХБП изменение геометрии сердца в основном представлено экс-

центрическим типом гипертрофии левого желудочка. Более выраженные признаки структурной перестройки левых отделов сердца отмечаются у лиц мужского пола. Существенное влияние на развитие гипертрофии левого желудочка оказывает уровень систолического АД у мужчин и диастолического АД у женщин. Независимым от половой принадлежности фактором, оказывающим значимое влияние на величину ИММЛЖ, является концентрация гемоглобина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>
Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>
2. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10–82
Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology* 2021;25(5):10–82. (In Russ.)
3. Шилов ЕМ, Есаян АМ, Шилова ММ, Котенко ОН. Возможная структура стадий хронической болезни почек в Российской Федерации. *Клиническая нефрология* 2021;4:6–7. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.4.6-7>
Shilov EM, Yesayan AM, Shilova MM, Kotenko ON. Possible structure of stages of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Clinical Nephrology* 2021;4:6–7 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.4.6-7>
4. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE et al. Food insecurity, CKD, and subsequent ESRD in US adults. *American journal of kidney diseases* 2017;70:1:38–47. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.035>
5. Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5Д стадии. *Нефрология* 2015;19(4):51–54
Rafrafi H, Rumyantsev AS. Vitamin D state and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease S5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(4):51–54. (In Russ.)
6. Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4):90–95. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
Rumyantsev AS, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>
7. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. К проблеме модификации классификации хронической болезни почек. *Нефрология* 2010;14(2):11–19. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-2-11-19>
Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. About a problem of modification of classification of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2010;14(2):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2010-14-2-11-19>
8. Levey AS, Coresh J, Bolton K et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl. 1):1–266
9. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014;63:5:820–834. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.006>
10. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613–618. PMID: 138494

11. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953–2041

12. Minutolo R, Provenzano M, Chiodini P et al. New-Onset Anemia and Associated Risk of ESKD and Death in Non-Dialysis CKD Patients: A Multi-Cohort Observational Study. *Clinical Kidney Journal* 2022. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac004>

13. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Безруких АМ, Быстрова НН, Дроздова ЮВ, Орлова СА. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска. *Нефрология* 2006;10(3):7–13. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-3-7-13>

Dobronravov VA, Smirnov AV, Bezrukh AM, Bystrova NN, Drozdova YuV, Orlova SA. Anemia and pre-dialysis stages of chronic kidney disease: clinical significance, incidence and risk factors. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2006;10(3):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-3-7-13>

14. Stevens LA, Levin A. Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: Integrating new knowledge in 2002. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(2):133–138

15. Vlasschaert C, McNaughton AJ, Chong M et al. Association of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential with Worse Kidney Function and Anemia in Two Cohorts of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2022. ASN.2021060774. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060774>

16. Schwotzer N, Auberson M, Livio F, So A, Bonny O. Management of hyperuricemia in chronic kidney disease. *Revue Medicale Suisse* 2022;18:771:379–384. <https://doi.org/10.53738/revmed.2022.18.771.379>

17. Crawley WT, Jungels CG, Stenmark KR, Fini MA. U-shaped association of uric acid to overall-cause mortality and its impact on clinical management of hyperuricemia. *Redox Biology* 2022. C.102271. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102271>

18. Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease. *Hypertension Research* 2022;45:635–640. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00840-w>

19. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. *Современная ревматология* 2018;12(1):60–65. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-60-65>

Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal* 2018;12(1):60–65 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-60-65>

20. Мухин НА, Фомин ВВ, Лебедева МВ. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Терапевтический архив* 2011; 6: 5–12

Mukhin NA, Fomin VV, Lebedeva MV. Hyperuricemia as a component of cardiorenal syndrome. *Terapevticheskii arkhiv* 2011; 6:5–12 (In Russ.)

21. Щербак АВ, Козловская ЛВ, Бобкова ИН и др. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2013;85:6:100–104

Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Bobkova IN et al. Hyperuricemia and the problem of chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv* 2013;85:6:100–104. (In Russ.)

22. Zhao X, Zhu L, Jin W et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometry in Chinese chronic hemodialysis patients: the prevalence and determinants. *BMC Cardiovascular Disorders* 2022;22:1:1–8. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02506-y>

23. Locatelli F, Del Vecchio L. The Search for the Perfect Agent for Anemia Management in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2022;33:4:662–664. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2022020173>

24. Khaniukov OO, Pesotskaia LA, Sapozhnychenko LV et

al. Treatment of patients with chronic heart failure and anemia or iron deficiency. *SWorld Journal* 2022;11:3:29–34. <http://www.sworldjournal.com/>

25. Bhagat N, Dawman L, Naganur S et al. Impact of anemia on the cardiovascular status in children with chronic kidney disease: A pilot study. *Clinical Nutrition ESPEN* 2022;47:283–287. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.11.031>

26. Murkamilov IT, Sabirov IS, Fomin VV et al. Interrelation of Changes in the Left Ventricular Myocardium and Evidence of Clinical and Laboratory Indicators in Chronic Kidney Disease of Elderly. *Advances in Gerontology* 2022;12:1:72–78

Сведения об авторах:

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

Проф. Сабиров Ибрагим Самижонович, д-р мед. наук Кыргызстан, 720000, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Кафедра терапии №2 медицинского факультета ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», заведующий кафедрой. Член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: +996555816842; E-mail: sabirov_is@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8387-5800

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

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

Астанин Павел Андреевич Россия, 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, лаборатория семантического анализа медицинской информации тел. +7-983-158-08-14, E-mail: med_cyber@mail.ru ORCID:0000-0002-1854-8686

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

About the authors:

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

Prof. Ibragim S. Sabirov, MD, PhD. Kyrgyzstan, 720000, Bishkek, Kiev, Street, 44. Department of Therapy No. 2 of the Medical Faculty, SEI HPE Kyrgyz-Russian Slavic University. Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, Phone: +996555816842; E-mail: sabirov_is@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8387-5800

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

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

Pavel A. Astanin, Russia, 117321, Moscow, str. Ostrovityanova, 1, Employee of the Medical information semantic analysis laboratory, Pirogov

Russian National Research Medical University, Ministry of Health, tel. +7-983-158-08-14, E-mail: med_cyber@mail.ru ORCID:0000-0002-1854-8686;

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

Вклад авторов: Муркамилов И.Т. – интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов; Сабиров И.С. – редактирование; Муркамилова Ж.А. – сбор и анализ лабораторных данных; Фомин В.В. – разработка концепции и дизайна; Астанин П.А. – анализ статистических данных; Юсупов Ф.А. – сбор и анализ литературных данных.

Contribution of Authors: Murkamilov I.T. – interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions; Sabirov I.S. – editing; Murkamilova Zh.A. – collection and analysis of laboratory data; Fomin V.V. – concept and design development; Astanin P.A. – analysis of statistical data; Yusupov F.A. – collection and analysis of literature data.

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

Статья поступила в редакцию 20.04.2022;
одобрена после рецензирования 10.07.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 20.04.2022;
approved after reviewing 10.07.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© С.В. Масолитин, Д.Н. Проценко, И.Н. Тюрин, О.А. Мамонтова, М.А. Магомедов, Т.Г. Ким, М.В. Захаров, А.В. Марухов, Н.В. Чубченко, 2022
УДК [616.74-001-06 :616.61-001-036.11]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-40-49

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ПРИМЕНЕНИЮ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО РАБДОМИОЛИЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

*Сергей Викторович Масолитин¹, Денис Николаевич Проценко²,
Игорь Николаевич Тюрин³, Ольга Алексеевна Мамонтова⁴,
Марат Адессович Магомедов⁵, Тимур Геннадиевич Ким⁶,
Михаил Владимирович Захаров⁷, Артем Владимирович Марухов⁸,
Наталья Валерьевна Чубченко⁹✉*

^{1,5,6} Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия;

^{2,3} Городская клиническая больница № 40, Москва, Россия;

^{2,3,4} Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

^{7, 8, 9} Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ ser.kot.2010@mail.ru., <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

² drprotsenko@me.com, <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

³ radiology.rmapo@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5166-3280

⁴ afdpo@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4742-7274>

⁵ mma16@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

⁶ frack_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0159-2493>

⁷ zamivlad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

⁸ maruxov84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>

⁹ nchubchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. 60 % случаев острых отравлений осложняются возникновением рабдомиолиза. Наиболее распространенным и опасным осложнением рабдомиолиза является острое повреждение почек (ОПП), которое увеличивает летальность до 10 %. Одним из наиболее перспективных направлений патогенетической терапии рабдомиолиза, осложненного ОПП, является экстракорпоральное удаление миоглобина и других факторов эндогенной интоксикации из системного кровотока. **ЦЕЛЬ:** улучшить результаты лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек, путем применения наиболее эффективной тактики заместительной почечной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В проспективное исследование включен 81 пациент с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП. В 1-й группе проводили стандартную базовую интенсивную терапию; во 2-й группе – гемодиализацию на ранней стадии ОПП, в 3-й группе – раннее применение гемодиализации с селективной гемосорбцией. Проводили анализ лабораторных показателей рабдомиолиза, почечного повреждения, а также исходов лечения пациентов в группах. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Раннее применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) позволило увеличить выраженность редукции концентраций миоглобина в крови и КИМ-1 в моче в течение первой недели лечения с 26,3 до 73,4 % и с 76,1 до 96,8 % соответственно. Включение в состав интенсивной терапии ЗПТ с селективной гемосорбцией на ранней стадии ОПП позволило повысить данные показатели до 88,0 и до 99,0 % соответственно. Наиболее эффективной методикой является применение комбинации ЗПТ с селективной гемосорбцией, что позволяет увеличить темп восстановления функции почек и снизить продолжительность необходимого применения ЗПТ с 15 до 6 сут, а также к снижению госпитальной летальности с 14,3 до 6,9 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Раннее включение ЗПТ в состав интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП, сопровождается более выраженным детоксикационным и нефропротективным эффектом. Наиболее эффективной методикой является применение ЗПТ в сочетании с селективной гемосорбцией.

Ключевые слова: острое отравление, рабдомиолиз, острое повреждение почек, гемодиализация, селективная гемосорбция

Для цитирования: Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А., Ким Т.Г., Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. Эффективность различных подходов к применению заместительной почечной терапии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек. *Нефрология* 2022;26(4):40-49. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-40-49

THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS APPROACHES TO THE USE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY IN THE TREATMENT OF TOXIC RHABDOMYOLYSIS COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY INJURY

Sergey V. Masolitin¹, Denis N. Protsenko², Igor' N. Tyurin³, Ol'ga A. Mamontova⁴, Marat A. Magomedov⁵, Timur G. Kim⁶, Mikhail V. Zakharov⁷, Artem V. Marukhov⁸, Natal'ya V. Chubchenko⁹✉

^{1,5,6} City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

^{2,3} City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia

^{2,3,4} N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

^{7, 8, 9} Military Medical Academy named after S.M.Kirov Saint-Petersburg, Russia,

¹ ser.kot.2010@mail.ru., <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

² dprotsenko@me.com, <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

³ radiology.rmapo@mail.ru, ORCID:0000-0002-5166-3280

⁴ afdpo@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4742-7274>

⁵ mma16@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

⁶ frack_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0159-2493>

⁷ zamivlad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

⁸ marukhov84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>

⁹ nchubchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

ABSTRACT

BACKGROUND. 60 % of cases of acute poisoning are complicated by the occurrence of rhabdomyolysis. The most common and dangerous complication of rhabdomyolysis is acute kidney injury (AKI), which increases mortality by up to 10%. One of the most promising directions of pathogenetic therapy of rhabdomyolysis complicated by AKI is extracorporeal removal of myoglobin and other factors of endogenous intoxication from the systemic bloodstream. **THE AIM:** to improve the results of treatment of patients with toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury by applying the most effective tactics of renal replacement therapy. **PATIENTS AND METHODS.** The prospective study included 81 patients with toxic rhabdomyolysis complicated by AKI. In the first group, standard basic intensive therapy was performed; in the second group, hemodiafiltration was performed at an early stage of AKI, in the third group, early application of hemodiafiltration with selective hemosorption was performed. The analysis of laboratory parameters of rhabdomyolysis, renal damage, as well as the outcomes of treatment of patients in groups was carried out. **RESULTS.** Early use of renal replacement therapy (RRT) increased the severity of reduction of myoglobin concentrations in blood and KIM-1 in urine during the first week of treatment from 26.3 % to 73.4 % and from 76.1 % to 96.8 %, respectively. The inclusion of RRT with selective hemosorption in the intensive therapy at an early stage of AKI allowed to increase these indicators to 88.0 % and 99.0 %, respectively. The most effective method is the use of a combination of RRT with selective hemosorption, which allows to increase the rate of recovery of kidney function and reduce the duration of the necessary use of RRT from 15 to 6 days, as well as to reduce hospital mortality from 14.3 % to 6.9 %.

Keywords: acute poisoning, rhabdomyolysis, acute kidney injury, hemodiafiltration, selective hemosorption

For citation: Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A., Magomedov M.A., Kim T.G., Zakharov M.V., Marukhov A.V., Chubchenko N.V. The effectiveness of various approaches to the use of renal replacement therapy in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):40-49 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-40-49

ВВЕДЕНИЕ

По данным современных авторов, до 60 % случаев острых отравлений осложняются возникновением рабдомиолиза (РМ), развитие которого характеризуется повреждением и разрушением клеток поперечно-полосатой мышечной ткани с высвобождением продуктов миоцитолита, попаданием их в системный кровоток и последующим формированием токсемии различной степени выраженности [1, 2]. Наиболее распространенным и опасным осложнением РМ является острое повреждение почек (ОПП), которое встречается у данной категории пациентов с частотой от 10 до 55 %, увеличивая уровень летальности до 10 % [3, 4].

Одна из ведущих ролей в патогенезе ОПП при РМ принадлежит миоглобину, который высвобождается при разрушении миоцитов и обуславливает формирование эндогенной интоксикации. К механизмам повреждения почек при РМ относят: осаждение миоглобина в почечных канальцах, что приводит к обтурации их просвета за счет формирования цилиндров, препятствующих внутриканальцевому току мочи [5, 6]; вазоконстрикцию, индуцированную миоглобином [4, 7]; обтурацию кристаллами мочевой кислоты канальцев за счет увеличения ее продукции и экскреции; цитотоксическое воздействие на почечные канальцы свободных радикалов в результате активации перекисного окисления липидов высвободившимся

при распаде миоглобина свободным железом [8, 9]. Одним из наиболее перспективных направлений патогенетической терапии РМ, осложненного ОПП, является экстракорпоральное удаление миоглобина и других факторов эндогенной интоксикации из системного кровотока наряду с коррекцией нарушений кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ). Решение данных задач возможно при применении методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Использование различных методик и режимов ЗПТ сопровождается различной эффективностью в отношении снижения уровня миоглобина крови [10, 11]. По мнению большинства авторов, наиболее эффективным методом ЗПТ, обладающим наибольшим детоксикационным потенциалом, является гемодиализация (ГДФ) [12, 13]. Потенциальным методом повышения эффективности применения ЗПТ при лечении ОПП, развившегося на фоне рабдомиолиза, является использование новых устройств для селективной гемосорбции, поскольку они способны удалять из системного кровотока определенный спектр веществ эндогенной интоксикации, в число которых, исходя из молекулярной массы, входит миоглобин. К настоящему моменту времени проведены отдельные небольшие исследования, результаты которых подтверждают этот факт [14, 15]. Сочетание селективной гемосорбции с ГДФ, вероятно, может увеличить детоксикационный потенциал экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) и, возможно, улучшить результаты лечения пациентов с РМ, осложненным ОПП. Однако гипотеза, предполагающая более высокую терапевтическую эффективность раннего применения ЗПТ и ее комбинированного раннего применения с селективной гемосорбцией по сравнению со стандартным подходом к лечению РМ, осложненного ОПП, требует проведения исследований в клинических условиях. Таким образом, проблема выбора тактического подхода к применению ЗПТ при лечении токсического РМ, осложненного ОПП, остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с токсическим РМ, осложненным ОПП, путем применения наиболее эффективной тактики заместительной почечной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 81 пациент в возрасте от 18 до 55 лет, которые находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Городской клинической больни-

цы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы в период с 2017 по 2020 г. с диагнозом «токсический рабдомиолиз, осложненный ОПП». Диагностика острого отравления и рабдомиолиза проводилась в соответствии с существующими общепринятыми принципами.

Критерии включения пациентов в исследование:

- подтвержденный факт острого экзогенного отравления (по данным анамнеза, клинического и химико-токсикологического исследований);
- рабдомиолиз с повышением КФК крови более 1000 ЕД/л;
- наличие ОПП (по критериям KDIGO), стандартная базовая интенсивная терапия которого в течение 12–24 ч от момента поступления в ОРИТ не привела к регрессированию его признаков.

Критерии исключения из исследования:

- хронические заболевания мышц (воспалительные миопатии, мышечные дистрофии и др.);
- противопоказания к проведению ЭКД (продолжающееся кровотечение, агональное состояние);
- возраст менее 18 лет.

В ОРИТ всем пациентам выполняли непрерывное интенсивное наблюдение с осуществлением динамического контроля широкого спектра клинических и лабораторных показателей: проводили измерение артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), частоту сердечных сокращений (ЧСС); исследовали уровень ряда биохимических показателей крови, включая креатинфосфокиназу (КФК), миоглобин, показатели водно-электролитного баланса (ВЭБ), кислотно-основного состояния (КОС), а также оценивали газовый состав артериальной и венозной крови. Для выполнения статистического анализа выбирали худшее из значений исследуемых показателей, зарегистрированных в течение суток.

Всем включенным в исследование пациентам проводили диагностику ОПП с определением его стадии по классификации KDIGO (инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) на момент поступления в ОРИТ и каждые сутки интенсивной терапии в порядке динамического наблюдения. Для оценки тяжести течения ОПП контролировали почасовой темп диуреза, динамику уровня мочевины и креатинина крови, а также исследовали концентрацию KIM-1 (*kidney injury molecule*) в моче. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали уровень цистатина С в крови.

Базовый комплекс интенсивной терапии заключался в проведении инфузионной и диуретической терапии, коррекции нарушений КОС и ВЭБ, нутриционной поддержки, профилактики тромбоэмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта, а также по показаниям – инотропной и/или вазопрессорной поддержки, антидотной терапии, респираторной поддержки.

Стандартную базовую интенсивную терапию считали неэффективной при отсутствии снижения в крови уровня креатинина, миоглобина, цистатина С и в моче – КИМ-1 в сравнении с исходными значениями и/или при сохранении темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/ч.

При проведении исследования сформировали три группы пациентов.

В группу 1 включили 28 пациентов. Пациентам группы 1 продолжали проводить стандартную базовую интенсивную ОПП до момента купирования признаков или развития признаков тяжелой почечной недостаточности, непосредственно представляющей угрозу для жизни пациента. ЗПТ у пациентов данной группы начинали при появлении следующих признаков тяжелой почечной недостаточности:

- снижение темпа диуреза менее 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч и более или анурии в течение 12 ч и более;
- критическая гиперкалиемия – уровень калия крови более 6,5 ммоль/л с ЭКГ-признаками гиперкалиемии;
- уремия с повышением уровня мочевины крови более 40 ммоль/л;
- тяжелый метаболический ацидоз (рН менее 7,15), не купирующийся при проведении инфузионной терапии, направленной на коррекцию КОС.

В группе 1 проведение ЗПТ потребовалось 21 пациенту. Медиана времени от момента поступления в ОРИТ до начала проведения ЗПТ составила 49 ч. ЗПТ проводилась в режиме ГДФ.

В группу 2 включили 24 пациента. В этой группе пациентам продолжали стандартную базовую интенсивную терапию и начинали проводить ЗПТ в режиме ГДФ на ранних стадиях ОПП. Медиана времени от поступления пациентов группы 2 в ОРИТ до начала проведения ГДФ составила 20 ч.

В группу 3 включили 29 пациентов. Пациентам этой группы на фоне продолжения стандартной базовой интенсивной терапии начинали проводить на ранних стадиях ОПП ЗПТ в режиме ГДФ в комбинации с селективной гемосорбцией (СГ). Медиана времени от момента поступления в

ОРИТ до начала проведения ЗПТ пациентам группы 3 составила 19 ч.

ГДФ пациентам во всех исследуемых группах проводили в режиме постдилюции на гемопротессоре «5008S» («Fresenius Medical Care», ФРГ). Для проведения ЗПТ использовали: кровопроводящие магистрали «AV-Set-ONLINE plus 5008»; сухой бикарбонатный концентрат «Bibag® 5008-650 g»; кислотный концентрат «AC-F 313/1»; высокопроницаемые гемофильтры «FX800HDF» или «FX1000HDF» («B.Braun Avitum AG», ФРГ) на основе синтетической мембраны «Helixone®» с площадью поверхности 1,8 или 2,0 м². Подготовку воды осуществляли при помощи системы обратного осмоса «Aqua WTU» («Fresenius Medical Care», ФРГ).

Операцию ГДФ проводили со скоростью кровотока 250–300 мл/мин, потоком диализата 500–600 мл/мин, ежедневно или через день до восстановления функции почек. Длительность операций – 4–6 ч. Объем и скорость ультрафильтрации устанавливали в зависимости от выраженности гипергидратации.

У пациентов с нестабильной гемодинамикой проводили продленную ГДФ (ПГДФ) длительностью от 10 до 20 ч на аппарате «MultiFiltrate» («Fresenius Medical Care», ФРГ) с использованием стандартного набора катриджа «Kit-8», содержащего комплект кровопроводящих магистралей и высокопроницаемый гемофильтр AV1000S на основе полисульфоновой мембраны с площадью поверхности 1,8 м², также применяли стандартные бикарбонатные диализирующие и замещающие растворы в двухкомпонентной упаковке объемом 5000 мл идентичного состава официального приготовления. ПГДФ у такой категории пациентов проводили со скоростью кровотока 200–300 мл/мин, при этом суммарная скорость потока диализата и субституата (доза заместительной почечной терапии) составляла 30-40 мл/кг в сутки. Объем ультрафильтрации устанавливали с учетом волеического статуса пациента и степени гидратации.

В качестве профилактики тромбообразования осуществляли системную антикоагуляцию болюсным введением нефракционированного гепарина непосредственно перед началом ЭКД. Дозу антикоагулянтов рассчитывали, исходя из результатов исследования системы гемостаза. При проведении ПГДФ вводили гепарин непрерывно в экстракорпоральный контур, контролируя АЧТВ каждые 2–4 ч. Целевым значением АЧТВ считали 70–90 с.

На момент поступления в ОРИТ по исследуемым показателям, в том числе по тяжести состояния и выраженности полиорганной недостаточности, группы были сопоставимы. В процессе исследования выполняли сравнительный анализ динамики клинических и лабораторных показателей групп пациентов, проводили сравнение сроков лечения в ОРИТ и стационаре, также сравнивали частоту летальных исходов.

Результаты исследования представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Нормальность распределения данных определяли с помощью метода Колмогорова–Смирнова. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. С целью выявления различий качественных признаков между выборками использовали точный критерий Фишера. Для определения достоверности изменений признаков при наблюдении в динамике применяли критерий Уилкоксона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики концентрации миоглобина в крови

В качестве одного из наиболее значимых показателей детоксикационной эффективности различных методик проведения ЗПТ при лечении ОПП, осложнившего течение рабдомиолиза, исследовали динамику уровня миоглобина в крови,

который одновременно является лабораторным маркером массивной деструкции миоцитов и ключевым фактором патогенеза почечного повреждения при рабдомиолизе.

В каждой из исследуемых групп отмечено снижение уровня миоглобина в крови на фоне проведения интенсивной терапии, однако, выраженность данных изменений имела существенные различия. Наиболее значимое снижение указанного показателя в течение первых 3 сут лечения наблюдалось среди пациентов 3-й группы, что, вероятно, отражает наибольшую детоксикационную эффективность раннего комбинированного применения ЗПТ с селективной гемосорбцией. Так, концентрация миоглобина в крови пациентов 3-й группы через 3 сут проведения интенсивной терапии оказалась на 35,9% ниже исходной, что являлось достоверно более выраженным снижением по сравнению с 1-й и 2-й группами (табл. 1).

Наименее существенное изменение уровня миоглобина (3,8%), не имевшее статистической значимости ($p=0,1390$), наблюдалось в 1-й группе на фоне проведения консервативной интенсивной терапии. Схожие закономерности отмечены при анализе динамики концентрации миоглобина в крови в течение более продолжительного периода – 7 сут лечения в ОРИТ (таблица 2).

Несмотря на то, что статистически значимое снижение уровня миоглобина крови в течение 7 сут проведения интенсивной терапии выявлено в каждой группе, достоверно более выраженное изменение наблюдалось при использовании ЗПТ

Таблица 1 / Table 1

Результаты анализа концентрации миоглобина в крови в исследуемых группах в течение первых 3 сут лечения в ОРИТ

The results of the analysis of the concentration of myoglobin in the blood in the study groups during the first 3 days of treatment in the ICU

Группа	Миоглобин в 1-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	Миоглобин на 3-и сутки, мкг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	P
1-я (n=28)	1025,3 (859; 1112,3)	986,2 (824; 1093,6)	3,8	0,1390
2-я (n=24)	1195 (739; 1443,75)	912,3 (731,25; 971,5)	23,7	0,0376
3-я (n=29)	1316 (1062,1; 1405,5)	843 (754,3; 1112,9)	35,9	0,0141

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля.

Note: Me (25; 75) – median, 25th and 75th percentiles.

Таблица 2 / Table 2

Результаты анализа концентрации миоглобина в крови в исследуемых группах в течение 7 сут лечения в ОРИТ

The results of the analysis of the concentration of myoglobin in the blood in the study groups during 7 days of treatment in the ICU

Группа	Миоглобин в 1-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	Миоглобин на 7-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	P
1-я (n=28)	1025,3 (859; 1112,3)	756 (643,2; 861,2)	26,3	0,0312
2-я (n=24)	1195 (739; 1443,75)	318 (217,1; 416,8)	73,4	0,0090
3-я (n=29)	1316 (1062,1; 1405,5)	158,3 (92,4; 220)	88,0	0,0061

с селективной гемосорбцией. В свою очередь, детоксикационная эффективность методики, подразумевающей раннее изолированное применение ЗПТ, была существенно выше, чем при длительном проведении консервативной терапии с началом ЗПТ по неотложным показаниям.

Лабораторная оценка выраженности острого повреждения почек

С целью определения динамики выраженности ОПП на фоне реализации различных подходов к применению ЗПТ выполняли исследование изменений концентрации КИМ-1 в моче в течение первой недели лечения в ОРИТ.

Изменения уровня КИМ-1 в исследуемых группах носило разнонаправленный характер: в 1-й группе, несмотря на проведение консервативной интенсивной терапии, наблюдалось повышение данного показателя, тогда как раннее применение экстракорпоральной детоксикации сопровождалось достоверным снижением концентрации КИМ-1 в моче у пациентов 2-й и 3-й группы. При этом более выраженное снижение наблюдалось среди больных 3-й группы (табл. 3).

Достоверно более высокий темп снижения выраженности ОПП при раннем включении ЗПТ в состав интенсивной терапии был подтвержден результатами анализа динамики концентрации КИМ-1 в моче в течение 7 сут лечения (табл. 4).

Во всех исследуемых группах выявлено статистически значимое снижение уровня КИМ-1 в течение 7 сут лечения в ОРИТ. Достоверно лучше результаты отмечены во 2-й и 3-й группе по сравнению с пациентами 1-й группы. При этом значимых различий между 2-й и 3-й группами выявлено не было.

С целью определения динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отражающей изменение выраженности ОПП, исследовали концентрацию цистатина С в крови. Динамика концентрации цистатина С в крови пациентов исследуемых групп представлена в табл. 5.

Повышение концентрации цистатина С в крови, отражающее снижение СКФ в результате прогрессирования ОПП, наблюдалось в 1-й группе, тогда как динамика цистатина С во 2-й и 3-й группе указывала на увеличение СКФ, что свидетель-

Таблица 3 / Table 3

Изменение концентрации КИМ-1 в моче в течение первых трех суток лечения в ОРИТ
Changes in the concentration of KIM-1 in urine during the first three days of treatment in the ICU

Группа	КИМ-1 в 1-е сутки, пг/мл Me (25; 75)	КИМ-1 на 3-и сутки, пг/мл Me (25; 75)	Степень изменения, %	P
1-я (n=28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,82 (0,71; 0,91)	+15,5	0,0472
2-я (n=24)	0,94 (0,68; 1,17)	0,57 (0,44; 0,79)	-39,4	0,0212
3-я (n=29)	1,02 (0,74; 1,21)	0,54 (0,37; 0,75)	-47,1	0,0107

Таблица 4 / Table 4

Изменение концентрации КИМ-1 в моче в течение первых семи суток лечения в ОРИТ
Changes in the concentration of KIM-1 in urine during the first seven days of treatment in the ICU

Группа	КИМ-1 в 1-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	КИМ-1 на 7-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	P
1-я (n=28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,17 (0,1; 0,24)	76,1	0,0088
2-я (n=24)	0,94 (0,68; 1,17)	0,03 (0,01; 0,07)	96,8	0,0041
3-я (n=29)	1,02 (0,74; 1,21)	0,01 (0; 0,03)	99,0	0,0019

Таблица 5 / Table 5

Изменение концентрации цистатина С в крови в течение первой недели лечения в ОРИТ
Changes in the concentration of cystatin C in the blood during the first week of treatment in the ICU

Изменение концентрации цистатина С в крови с 1-х по 3-и сутки				
Группа	Цистатин С в 1-е сутки, мг/л Me (25; 75)	Цистатин С на 3-и сутки, мг/л Me (25; 75)	Степень изменения, %	P
1-я (n=28)	32,8 (21,2; 41,4)	45,4 (28; 54,1)	+27,8	0,0386
2-я (n=24)	44 (33,3; 50,7)	30 (25,2; 37,3)	-31,8	0,0401
3-я (n=29)	48,1 (35,3; 60)	25,7 (20,3; 31,1)	-46,6	0,0114
Изменение концентрации цистатина С в крови с 1-х по 7-е сутки				
Группа	Цистатин С в 1-е сутки, мг/л Me (25; 75)	Цистатин С на 7-е сутки, мг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	P
1-я (n=28)	32,8 (21,2; 41,4)	30,3 (22; 40,9)	7,6	0,0941
2-я (n=24)	44 (33,3; 50,7)	16,8 (12; 25,5)	61,8	0,0121
3-я (n=29)	48,1 (35,3; 60)	13,2 (9,4; 19,1)	72,6	0,0087

ствуется о регрессировании почечного повреждения. Достоверно наиболее выраженное снижение уровня цистатина С ($p < 0,05$) наблюдалось в 3-й группе на фоне применения ЗПТ и селективной гемосорбции. Схожие закономерности выявлены при исследовании изменений концентрации цистатина С в крови пациентов исследуемых групп с 1-х по 7-е сутки проведения интенсивной терапии. При этом следует отметить, что в течение указанного периода наблюдалось снижение данного показателя во всех группах, однако, в 1-й группе указанные изменения не имели статистической значимости в отличие от 2-й и 3-й групп. Несмотря на то, что максимальный показатель снижения цистатина С был характерен для пациентов 3-й группы, достоверных различий со 2-й группой выявлено не было ($p > 0,05$).

Выявленные различия динамики концентрации КИМ-1 в моче и цистатина С в крови, на наш взгляд, отражают более выраженное детоксикационное и нефропротективное воздействие раннего включения ЗПТ в состав интенсивной терапии пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП. При этом наибольшая эффективность данного воздействия характерна для комбинированного применения ЗПТ и селективной гемосорбции.

Продолжительность ОПП

С целью проведения сравнительного анализа продолжительности выраженной дисфункции почек при применении различных подходов к выполнению ЗПТ у пациентов с рабдомиолизом оценивали длительность необходимого использования ЗПТ в исследуемых группах. Критериями прекращения ЗПТ во всех случаях являлось появление устойчивых признаков восстановления функции почек, в качестве которых рассматривали повышение темпа диуреза выше 0,5 мл/кг/ч и снижение уровня сывороточного креатинина вне проведения ЗПТ, а также отсутствие декомпенсированных нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Данные, полученные при сопоставлении длительности проведения ЗПТ в группах, приведены на рис. 1.

В результате проведения исследования было установлено, что наибольшая продолжительность необходимого замещения функции почек была характерна для 1-й группы, пациентам которой ЗПТ начинали в сравнительно поздние сроки развития ОПП, после возникновения неотложных показаний. Длительность ЗПТ в 1-й группе составила 15 сут. Значимо меньшая продолжительность ЗПТ отмечена во 2-й группе (9 сут). Достоверно наименьший показатель дли-

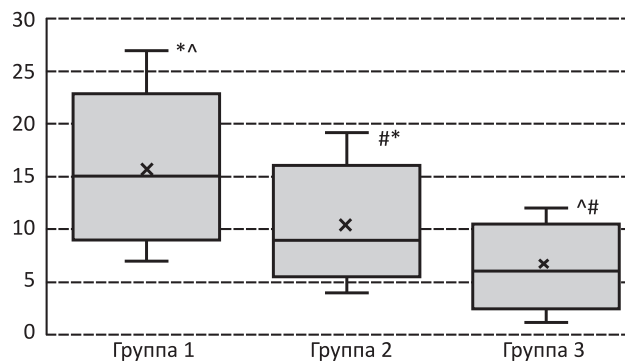


Рисунок 1. Продолжительность ЗПТ среди пациентов исследуемых групп (сутки). * Статистически значимые различия (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ в 1-й и 2-й группах; ^ статистически значимые различия (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ в 1-й и 3-й группах; # статистически значимые различия (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ во 2-й и 3-й группах.

Figure 1. Duration of RRT among patients of the study groups (days). Note: * – statistically significant differences (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) between the duration of RRT in groups 1 and 2; ^ – statistically significant differences (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) between the duration of RRT in groups 1 and 3; # – statistically significant differences (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) between the duration of RRT in groups 2 and 3.

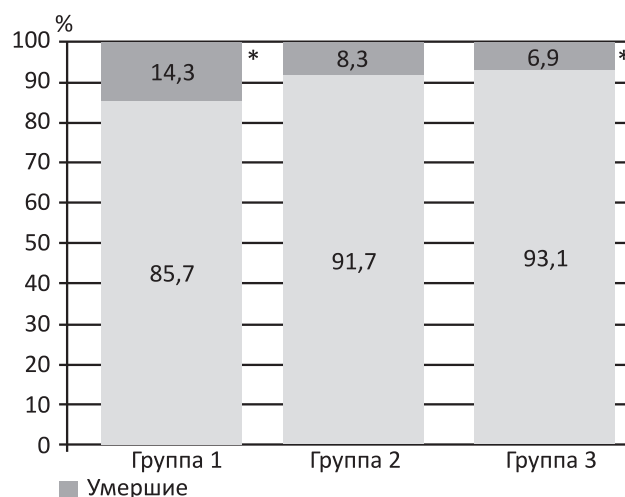


Рисунок 2. Результаты анализа госпитальной летальности в исследуемых группах. * Статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между показателями госпитальной летальности в 1-й и 3-й группах.

Figure 2. Results of the analysis of hospital mortality in the study groups. * – statistically significant differences (Fisher's exact test, $p < 0.05$) between hospital mortality rates in groups 1 and 3.

тельности периода проведения ЗПТ наблюдался в 3-й группе, что, на наш взгляд, указывает на наиболее быстрое купирование ОПП у пациентов данной группы.

Анализ уровня госпитальной летальности

В качестве наиболее значимого показателя, отражающего эффективность применения различных методик использования ЗПТ в составе комплексной интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП, исследовали

частоту летальных исходов за время стационарного лечения (рис. 2).

Наибольший показатель летальности наблюдался в 1-й группе (14,3%), наименьший – в 3-й группе (6,9%). Именно между данными группами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). В результате проведения сравнительного анализа уровней госпитальной летальности между 1-й и 2-й группами, а также между 2-й и 3-й группами достоверные различия не были установлены ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании наибольшую эффективность при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП, показал подход, подразумевающий раннее начало ЗПТ в режиме ГДФ в комбинации с селективной гемосорбцией. Более высокая эффективность данного подхода по сравнению с ранним изолированным применением ГДФ подтверждается значимо более выраженным снижением уровня миоглобина в крови и наиболее коротким периодом потребности в проведении ЗПТ. Полученный результат соответствует гипотезе о возможности повышения детоксикационного эффекта ГДФ путем комбинированного ее применения с селективной гемосорбцией за счет способности сорбционных устройств удалять из системного кровотока вещества эндогенной интоксикации, характеристикам которых соответствует миоглобин. Результаты небольших исследований подтверждают этот факт [14, 15]. Отсутствие значимых различий при исследовании динамики уровня КИМ-1 в моче, цистатина С в крови и уровня летальности между ранним применением ГДФ в комбинации с селективной гемосорбцией и ранним изолированным применением ГДФ может быть обусловлено небольшим объемом выборок. Данное обстоятельство указывает на необходимость продолжения дальнейшего исследования эффективности данных подходов применения ЗПТ при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики применения ЗПТ при лечении ОПП, осложнившего течение рабдомиолиза у пациентов токсикологического профиля, имеет важное значение, оказывающее влияние на течение почечной недостаточности и исходы лечения. Существенными факторами, которые необходимо учитывать при проведении ЗПТ, в данном случае являются время начала терапии и детоксикационная эффективность проводимых операций. Та-

ким образом, наиболее эффективным подходом к применению ЗПТ у данной категории пациентов представляется раннее включение в состав интенсивной терапии гемодиафильтрации с селективной гемосорбцией, сопровождающееся существенным улучшением результатов лечения.

Разумеется, полученные нами результаты нуждаются в подтверждении путем проведения более крупных клинических исследований, направленных на изучение эффективности применения различных тактических подходов к применению ЗПТ в составе интенсивной терапии ОПП, развившегося вследствие возникновения рабдомиолиза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007;2(3):210–218. doi:10.1007/s11739-007-0060-8
2. Debelmas A, Benchetrit D, Galanaud D, Khonsari RH. Case 251: Nontraumatic Drug-associated Rhabdomyolysis of Head and Neck Muscles. *Radiology* 2018;286(3):1088–1092. doi:10.1148/radiol.2018152594
3. Taxbro K, Kahlow H, Wulcan H, Fornarve A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 2020;13(9):e237616. doi:10.1136/bcr-2020-237616
4. Ahmad S, Anees M, Elahi I, Fazal-E-Mateen. Rhabdomyolysis Leading to Acute Kidney Injury. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;31(2):235–237. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.235
5. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodriguez S et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J* 2015;45(1):1173–1178. doi: 10.1111/imj.12815
6. Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L et al. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury – A DASAIM/DSIT clinical practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019;63(5):576–586. doi:10.1111/aas.13308
7. Zorova LD, Pevzner IB, Chupyrkina AA et al. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem Biol Interact* 2016;256:64–70
8. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care* 2016;20(1):135
9. Buitendag JJP, Patel MQ, Variawa S et al. Venous bicarbonate and creatine kinase as diagnostic and prognostic tools in the setting of acute traumatic rhabdomyolysis. *S Afr Med J* 2021;111(4):333–337. doi:10.7196/SAMJ.2021.v111i4.14915
10. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18(3):224. doi:10.1186/cc13897
11. Donati G, Cappuccilli M, Di Filippo F et al. The Use of Supra-Hemodiafiltration in Traumatic Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial* 2021;11(1):26–35
12. Бельских АН, Захаров МВ, Марухов АВ, Корольков ОН. Сравнение эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при лечении постнагрузочного рабдомиолиза, осложненного острым почечным повреждением. *Военно-медицинский журнал* 2019;6(340):49–54
13. Belskikh AN, Zakharov MV, Marukhov AV, Korolkov OA. Comparison of the effectiveness of extracorporeal detoxification methods in the treatment of post-load rhabdomyolysis complicated by acute renal damage. *Military Medical magazine* 2019;6(340):49–54. (In Russ.)
14. Weidhase L, Haussig E, Haussig S et al. Middle molecule clearance with high cut-off dialyzer versus high-flux dialyzer using continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation: A prospective randomized

controlled trial. *PLoS One* 2019;14(4):e0215823. doi:10.1371/journal.pone.0215823

14. Padiyar S, Deokar A, Birajdar S et al. Cytosorb for Management of Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis in a Child. *Indian Pediatr* 2019;56(11):974–976

15. Dilken O, Ince C, van der Hoven B et al. Successful Reduction of Creatine Kinase and Myoglobin Levels in Severe Rhabdomyolysis Using Extracorporeal Blood Purification (CytoSorb®). *Blood Purif* 2020;49(6):743–747. doi:10.1159/000505899

Сведения об авторах:

Масолитин Сергей Викторович

119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение реанимации и интенсивной терапии №1 для пациентов хирургического профиля с отделом экстракорпоральной детоксикации, врач-анестезиолог-реаниматолог. Тел.: 8 (963) 608 80 46; E-mail: ser.kot.2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6809-6163

Доц. Проценко Денис Николаевич, д-р мед. наук 108814, Российская Федерация, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», главный врач; главный внештатный специалист по анестезиологии–реаниматологии, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии. E-mail: drprotsenko@me.com; ORCID: 0000-0002-6809-6163

Доц. Тюрин Игорь Николаевич, д-р мед. наук 108814, Российская Федерация, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии. ORCID:0000-0002-5166-3280

Доц. Мамонтова Ольга Алексеевна, канд. мед. наук 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии. E-mail: afdpo@bk.ru. ORCID:0000-0003-4742-7274

Магомедов Марат Адессович, канд. мед. наук 119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы

«Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии. E-mail: mma16@bk.ru. ORCID:0000-0002-1972-7336

Ким Тимур Геннадиевич

119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение реанимации и интенсивной терапии, заведующий отделением. E-mail: frack_@mail.ru. ORCID:0000-0003-0159-2493

Доц. Захаров Михаил Владимирович, канд. мед. наук

194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра нефрологии и эфферентной терапии, заместитель начальника кафедры. E-mail: zamivlad@yandex.ru. ORCID:0000-0001-6549-3991

Марухов Артем Владимирович, канд. мед. наук

194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, отделение реанимации и интенсивной терапии, начальник отделения. E-mail: maruxov84@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2673-8081

Чубченко Наталья Валерьевна

194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, отделение реанимации и интенсивной терапии, врач-анестезиолог-реаниматолог. E-mail: nchubchenko@mail.ru. ORCID:0000-0002-3426-3576

About the authors:

Sergey V. Masolitin, MD

119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky Prospekt, 8. State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Intensive care unit No. 1 for surgical patients with extracorporeal detoxification department, anesthesiologist-resuscitator. Phone: 8 (963) 608 80 46; E-mail: ser.kot.2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6809-6163

Associate Professor Denis N. Protsenko, MD, PhD, DMedSci

108814, Russian Federation, Moscow, Kommunarka settlement, Sosenskiy Stan str.8, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 40 of the Department of Healthcare of the City of Moscow", head doctor.

117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of department. E-mail: drprotsenko@me.com. ORCID: 0000-0002-6809-6163

Associate Professor Igor' N. Tyurin, MD, PhD, DMedSci

108814, Russian Federation, Moscow, Kommunarka settlement,

Sosenskiy Stan str.8, , State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 40 of the Department of Healthcare of the City of Moscow, deputy chief medical officer.

117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Anesthesiology and Intensive Care. ORCID:0000-0002-5166-3280

Associate Professor Ol'ga A. Mamontova, MD, PhD, DMedSci 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Anesthesiology and Intensive Care. E-mail: afdpo@bk.ru. ORCID:0000-0003-4742-7274

Marat A. Magomedov, MD, PhD 119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky Prospekt, 8. State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care. E-mail: mma16@bk.ru. ORCID:0000-0002-1972-7336

Timur G. Kim, MD 119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky Prospekt, 8. State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Head of the Intensive Care Unit. E-mail: frack_@mail.ru. ORCID:0000-0003-0159-2493

Associate Professor Mikhail V. Zakharov, MD, PhD 194044, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6. Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Department of Nephrology and Efferent Therapy, Deputy Head of the Department. E-mail: zamivlad@yandex.ru. ORCID:0000-0001-6549-3991

Artem V. Marukhov, MD, PhD 194044, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6. Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, department of intensive care and intensive care, head of the department. E-mail: maruxov84@mail.ru. ORCID:0000-0003-2673-8081

Natal'ya V. Chubchenko 194044, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6. Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, department of intensive care and intensive care, anesthesiologist-resuscitator. E-mail: nchubchenko@mail.ru. ORCID:0000-0002-3426-3576

Вклад авторов: Масолитин С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста статьи; Ким В.Г., Магомедов М.А – сбор и обработка материала; Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. – статистический анализ, редактирование текста статьи; Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А. – редактирование текста статьи. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи.

Contribution of the authors: Masolitin S.V. – the concept and design of the study, the collection and processing of the material, statistical analysis, writing a text; Kim T.G., Magomedov M.A. – the collection and processing of the material; Zakharov M.V., Marukhov A.V., Chubchenko N.V. – statistical analysis, editing; Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article.

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

Статья поступила в редакцию 27.02.2022;
одобрена после рецензирования 05.05.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 27.02.2022;
approved after reviewing 05.05.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© Д.С. Садовская, К.А. Вишнеvский, И.Н. Конакова, Н.В. Бакулина, 2022
УДК 616.61-036.12-03 : 616.1

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65

ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ И ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Дарья Сергеевна Садовская¹✉, Константин Александрович Вишнеvский²,
Ирина Николаевна Конакова³, Наталья Валерьевна Бакулина⁴

^{1,2,4} Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

^{2,3} Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

¹ dssadovskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1903-2630>

² vishnevskii2022@mail.ru. <https://orcid.org/0000/0001-69454711>

³ inkonakova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4564-5809>

⁴ nv_bakulina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Сложившаяся практика ведения пациентов с поздними стадиями ХБП не является оптимальной, поскольку приводит к риску экстренного старта диализа с неблагоприятным прогнозом, не использует все возможности нефропротективной терапии и не обеспечивает оптимальную коррекцию важнейших уреemических синдромов перед началом диализа, что ухудшает перспективу долгосрочного пациент-ориентированного лечения диализом. **ЦЕЛЬ:** полученная характеристика стандартной практики позволит в проспективном исследовании в тщательно сопоставленных группах оценить значимость компонентов предлагаемой программы интенсивного ведения пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек в «центре переходного периода». **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Группа регулярного (не менее 6 визитов в год) наблюдения в 540 человек с исходной ХБПЗБ ретроспективно сформирована из базы данных Городского нефрологического центра, включавшей на начало исследования 7696 пациентов с ХБПЗ и выше, и прослежена до потребности в заместительной почечной терапии или смерти. В рамках наблюдения пациенты проходили регулярное клиничко-лабораторное исследование и получали нефропротективную терапию, которые фиксировались в базе данных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Описана динамика ускоряющегося снижения рСКФ (по CKD-EPICr) от $-2,76$ ($-3,26$ – $-2,36$) к $-4,34$ ($-5,01$ – $-3,46$) и $-6,01$ ($-7,11$ – $-5,23$) мл/мин/1,73м²/год для стадий ХБПЗБ→ХБП4→ХБП5 параллельно с динамикой уровней в крови гемоглобина (и железа), фосфатов (и кальция), альбумина, а также протеинурии – факторов, оказавшихся значимыми в модели множественной регрессии с зависимой переменной – темп снижения рСКФ (значимость модели $F=2,864$; $p=0,015$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученное детальное описание прогрессирования ХБП в типичной региональной популяции в условиях стандартного ведения позволит сформировать группу из когорты регулярного наблюдения в нефроцентре, тщательно сопоставленную с группой интенсивного ведения в прообразе центра переходного периода на базе крупного стационарного диализного центра для оценки значимости компонентов предлагаемой программы контроля и вмешательств.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, расчетная скорость клубочковой фильтрации, темп прогрессирования ХБП

Для цитирования: Садовская Д.С., Вишнеvский К.А., Конакова И.Н., Бакулина Н.В. Темпы прогрессирования хронической болезни почек на поздних стадиях и динамика параметров уреemического синдрома. *Нефрология* 2022;26(4):50-65. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65

THE RATE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN ADVANCED STAGES AND THE DYNAMICS OF THE UREMIC SYNDROME PARAMETERS

Daria S. Sadovskaya¹, Konstantin A. Vishnevskii², Irina N. Konakova³,
Natalia V. Bakulina⁴

^{1,2,4} I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

^{2,3} City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

¹ dssadovskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1903-2630>

² vishnevskii2022@mail.ru. <https://orcid.org/0000/0001-69454711>

³ inkonakova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4564-5809>

⁴ nv_bakulina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

ABSTRACT

Background. The current practice of patients with advanced CKD stages management is not optimal, as it leads to the risk of an emergency dialysis start with an unfavorable prognosis, does not utilize all the possibilities of nephroprotective therapy and does not provide optimal correction of the most important uremic syndromes before starting dialysis, which worsens the per-

spectives of long-term patient-oriented dialysis treatment. *THE AIM*. The obtained features of the standard practice will provide the possibility to assemble group carefully matched with intensive management group to compare outcomes in future prospective study and to assess the significance of the proposed program components of the intensive management of patients with advanced stages of chronic kidney disease in the "transition center". *PATIENTS AND METHODS*. A group with regular (at least 6 visits per year) follow-up of 540 patients with baseline CKD3B was retrospectively formed from the city nephrology center database (which included 7696 patients with CKD3 and higher) and was traced to the need for renal replacement therapy or to death. As part of the follow-up, patients underwent regular clinical and laboratory evaluation and received nephroprotective therapy, which were recorded in the database. *RESULTS*. The dynamics of an accelerating decrease in eGFR (according to CKD-EPICr) from median of -2.76 (-3.26 – -2.36) to -4.34 (-5.01 – -3.46) and further to -6.01 (-7.11 – -5.23) ml/min/1.73 m²/year for the stages of CKD3B→CKD4→CKD5 in parallel with the dynamics of blood levels of hemoglobin (and iron), phosphate (and calcium), albumin, as well as proteinuria is described – factors that turned out to be significant in the multiple regression model with a dependent variable – the rate of eGFR reduction (the significance of the model $F=2.864$; $p=0.015$). *CONCLUSION*. The obtained detailed description of the progression of CKD in a typical regional population under standard management conditions will provide the possibility to form a group from a cohort of regular monitoring in a nephrocenter, carefully compared with an intensive management group in the prototype of a transition center based on a large inpatient dialysis center to assess the significance of the components of the proposed control and interventions program.

Keywords: chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate, CKD progression rate

For citation: Sadovskaya D.S., Vishnevskii K.A., Konakova I.N., Bakulina N.V. The rate of chronic kidney disease progression in advanced stages and the dynamics of the uremic syndrome parameters. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):50-65 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65

ВВЕДЕНИЕ

Сложившаяся практика ведения пациентов с поздними стадиями ХБП не является оптимальной. Она приводит к риску экстренного старта диализа, доля которого практически не снижается в последние годы как у нас в стране [1], так и во многих странах мира [2]. Не используются все возможности нефропротективной терапии [3–6] для того, чтобы отсрочить потребность в заместительной почечной терапии, но не ограничиваясь только этой целью [7]. Не обеспечивается оптимальная коррекция важнейших уремических синдромов перед началом диализа, что ухудшает перспективу долгосрочного пациент-ориентированного лечения [8, 9].

Целью настоящей работы определена подготовка на основе характеристики стандартной практики нефрологической помощи пациентам с поздними стадиями хронической болезни почек в крупном мегаполисе параметров для создания тщательно сопоставленных групп проспективного исследования по реализации и оценке программы интенсивного ведения пациентов с поздними стадиями ХБП.

Оптимальным подтверждением эффективности диагностических и лечебных вмешательств является достижение твердых конечных точек (смерть, потребность в заместительной почечной терапии, ЗПТ), большие сердечно-сосудистые события), но и суррогатные конечные точки необходимы для оценки эффективности лечения на различных стадиях ХБП. Оценка влияния медицинских вмешательств на темп снижения СКФ, которое приводит к почечной недостаточности, может быть одним из надежных и преимущественных способов более раннего подтверждения выгод от предлагаемых методов лечения, чем ожидание достижения

твердых конечных точек, таких как смерть, начало заместительной почечной терапии, возникновение значимых сердечно-сосудистых событий. До некоторых пор существовали сомнения в возможности использования наклона графика СКФ или разницы между изменениями СКФ между группами лечения за период наблюдения, в качестве конечной точки в исследованиях по ХБП: небольшое влияние лечения на СКФ может не транслироваться в значимые клинические преимущества. В 2019 году, используя байесовский индивидуальный мета-анализ 47 исследований, включавший 60 620 участников, L.A. Inker et al. [10] подтвердили, что влияние лечения на снижение СКФ от исходного уровня и от 3-месячного наблюдения на 0,5–1,0 мл/мин/1,73 м²/год хорошо предсказывает преимущества в отношении клинически значимых конечных точек, таких как как удвоение сывороточного креатинина, достижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или потребность в заместительной почечной терапии, ранее обозначаемое как конечная стадия болезни почек или терминальная ХПН (Международное общество нефрологов настойчиво предлагает отказаться от этих терминов, как когнитивно и эмоционально тяжелых для пациентов [11]). Наклон СКФ может играть полезную роль в качестве суррогатной конечной точки для прогрессирования ХБП в клинических испытаниях или наблюдательных исследованиях. В то же время, пациенты старшего возраста с медленным прогрессированием (< 20 % снижения СКФ за год), по данным национальных и крупных региональных регистров, имеют низкие шансы достичь потребности в ЗПТ (7, 13 и 25 % для ХБП 3Б, 4 и 5 соответственно) [12], в том числе, из-за конкурирующих рисков смерти. Соответственно подходы к ведению таких пациентов долж-

ны быть различными [13]. Напротив, «прогрессоры» имеют не только высокие шансы достичь потребности в диализе, но и возрастающие риски сердечно-сосудистых событий, которые наиболее высоки при снижении СКФ до <30 мл/мин/1,73 м². Несмотря на невысокую распространённость ХБП4+ ($<0,5\%$ населения), эта популяция должна бы требовать к себе значительного внимания, если бы была выявлена [14].

Предложив раннее наблюдение нефрологом пациентов со сниженной функцией почек в качестве национальных рекомендаций, Канадское общество нефрологов в 1999 году было вынуждено в то время признать отсутствие подтверждений своим тезисам, которые были приняты экспертным консенсусом [15].

Представляя в конце 1990-х годов «Европейскую перспективу» «здорового» начала хронического диализа, W. Van Biesen et al. [16] обозначили два важных немедицинских фактора, влияющих на исход лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тПН): позднее направление и структура системы здравоохранения. В европейском исследовании 30% пациентов были направлены к нефрологу менее чем за 1 мес до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Это повлияло на выбор метода лечения, поскольку 78% поздних vs 51% ранних обращений в 14 европейских центрах привели к старту ЗПТ с гемодиализа. Госпитализация в начале ЗПТ была более длительной при поздних обращениях (28 vs 15 дней). Было больше пациентов без антигипертензивных средств. Выражалась надежда, что более раннее начало диализа снизит повышенную коморбидность и смертность, которые наблюдаются в первые месяцы у диализных пациентов. Наблюдалась высокая вариабельность между отдельными центрами, даже в пределах одной и той же страны. Более подробные исследования в европейских центрах показали, что пациенты с поздними обращениями чаще начинали с гемодиализа (а не с перитонеального диализа – ПД), имели значительно большую коморбидность и смертность в первый год диализа и реже получали трансплантацию. Из этих результатов также можно сделать вывод, что позднее направление имеет важные экономические последствия, приводящие к увеличению затрат из-за более длительного времени первичной госпитализации, отсутствия выбора более дешевой формы – ПД и более низких показателей трансплантации при поздних обращениях.

Систематический обзор Cochrane (2014) [17] по результатам раннего или позднего обращения к нефрологу не выявил рандомизированных кли-

нических исследований (РКИ) или квази-РКИ по данному вопросу. Поиск литературы после публикации данного обзора не изменил этого вывода. Включенные исследования определяли «раннее направление» как первую консультацию нефролога за один–шесть месяцев до начала диализа. В 40 продолжительных когортных исследованиях, в которых были представлены данные о 63 887 участниках; 68% были направлены к нефрологу рано, а 32% – поздно. В чем состояла эта консультация нефролога, не было определено детально в большинстве публикаций. При раннем обращении риск смерти был на 34–39% ниже для сроков наблюдения от трех месяцев до пяти лет. Первоначальная госпитализация при раннем направлении была на 9 дней короче. Пациенты, направленные раньше, с большей на 74% вероятностью начнут ЗПТ с перитонеального диализа и с меньшей на 53% вероятностью получали временный сосудистый доступ. Пациенты, направленные на раннее лечение, с большей вероятностью получали постоянный сосудистый доступ (ОР 3,22, 95% ДИ 2,92–3,55; $p = 97\%$). Систолическое артериальное давление (АД) при раннем обращении было на 3 мм рт. ст. ниже, а диастолическое АД – на 1,6 мм рт. ст. Распространенность диабета, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических сосудов, застойной сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, цереброваскулярных заболеваний не различалась и, таким образом, не могла объяснять различий в результатах. В Германии в когорте 4727 новых диализных пациентов из базы данных ОМС раннее (за 6 мес) обращение к нефрологу в три раза повышало шанс на старт ЗПТ с ПД [18].

Международное общество нефрологов в рамках специальной инициативы декларировало, что целями наблюдения за ХБП должны быть выявление, профилактика и лечение осложнений, связанных с ХБП, таких как анемия, ацидоз и метаболические нарушения; планирование и подготовка к ЗПТ; психосоциальная поддержка и оказание паллиативной помощи [19–21]. К сожалению, реализация этой декларации далека от осуществления как в нашей стране, так и в большинстве регионов мира [22]. Сложным пациентам, таким как пациенты с ХБП на поздних стадиях, трудно обеспечить специализированную помощь в традиционной амбулаторной сети. Стандартные диализные центры (в абсолютном большинстве – амбулаторные, часто не связанные с каким-либо многопрофильным медицинским учреждением) не имеют материальных и трудовых ресурсов для ведения этой работы. Вместо этого пациентов можно вести в специализированных кли-

никах переходного периода, где основное внимание уделяется более целостному подходу и подготовке пациента к ЗПТ. Сегодня также наблюдается тенденция к вовлечению пациентов и более глубокое понимание того, что «универсальный подход» не обязательно является лучшим. Перспективам улучшения прогноза у пациентов с ХБП4–5 посвящена была отдельная Согласительная конференция KDIGO [23]. Риски потребности в ЗПТ, развития сердечно-сосудистой патологии (ССП) и смерти (табл. 1) оценены в мета-анализе 28 когорт пациентов с общим числом более 185 тысяч человек [14].

Ранее в качестве основного критерия эффективности работы «клиники низкой СКФ» рассматривалась стабилизация остаточной функции почек, и лишь в качестве дополнения учитывается коррекция основных уремических синдромов, что достигается благодаря комплексному подходу, проводимому в условиях организованной клиники, существующей физически или функционально.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В крупном диализном центре с 2018 года по специально разрабатываемой программе ведется группа пациентов интенсивного наблюдения с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП) поздних стадий. На стадиях ХБП 3Б÷5 по-прежнему актуальные задачи по нефропротективной терапии сочетаются и в определенных вопросах начинают противоречить задачам по подготов-

ке к плановому началу заместительной почечной терапии. Для оценки эффективности проводимых в рамках интенсивного наблюдения лечебных и профилактических мероприятий планируется сравнить твердые и суррогатные исходы в лечебной группе с таковыми в тщательно сопоставленной по демографическим и клинико-лабораторным показателям группой стандартного ведения пациентов в городском нефрологическом центре.

Настоящая работа представляет общую характеристику сложившейся плановой работы нефроцентра в крупном мегаполисе, а также описывает группу из 540 пациентов с исходной ХБПЗБ, в отношении которых имеется информация о визитах в нефроцентр с частотой в среднем не менее 6 раз в год, и наблюдение которых продолжено до направления пациента в диализный центр для начала заместительной почечной терапии, до смерти пациента или окончания исследования. Эта когорта с детально собранной информацией о прогрессировании ХБП послужит источником формирования контрольной группы, сопоставляемой с лечебной группой интенсивного наблюдения. Средний уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI при последнем преддиализном визите в нефроцентр составил 9 ± 2 мл/мин/1,73 м².

Визит пациента в нефроцентр включает клиническую оценку выраженности синдромов поздних стадий ХБП (артериальной гипертензии, анемии, сердечной недостаточности, белково-энергетической недостаточности, минеральных и костных нарушений при ХБП), стандартную лабораторную оценку синдромов ХБП (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, мочевины, креатинин [с расчетом рСКФ по СКД-EPI], калий, натрий, кальций, неорганические фосфаты, мочевая кислота); ежегодно (и чаще при необходимости) оценивались уровни паратгормона, ферритина, липидограмма.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США). Центральные тенденции описывали при помощи средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$ при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (Me ; $Q1 \div Q3$ при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и

Таблица 1 / Table 1

Риски потребности в ЗПТ, развития сердечно-сосудистой патологии и смерти по данным мета-анализа среди 185 тысяч пациентов из 28 когорт

Risks of the need for RRT, the development of cardiovascular disease and death according to meta-analysis among 185 thousand patients from 28 cohorts

Факторы	Отношение рисков (95% ДИ)		
	ЗПТ	ССП	Смерть
Возраст, на 10 лет	0,74 (0,69–0,80)	1,30 (1,18–1,44)	1,68 (1,61–1,76)
Мужской пол	1,44 (1,34–1,55)	1,14 (1,08–1,21)	1,14 (1,08–1,21)
Черная раса	1,49 (1,29–1,72)	1,02 (0,85–1,23)	0,93 (0,82–1,05)
ССП в анамнезе	0,91 (0,82–1,02)	2,57 (2,27–2,92)	1,27 (1,18–1,36)
Курение	1,02 (0,93–1,11)	1,07 (0,99–1,16)	1,37 (1,25–1,50)
сАД < 140, на 20 мм рт. ст.	1,25 (1,10–1,41)	0,90 (0,85–0,95)	0,84 (0,81–0,88)
сАД ≥ 140, на 20 мм рт. ст.	1,17 (1,10–1,24)	1,09 (1,04–1,15)	1,02 (0,97–1,07)
Сахарный диабет	1,30 (1,14–1,47)	1,41 (1,30–1,53)	1,12 (1,03–1,22)
рСКФ, снижение на мл/мин/1,73 м ²	1,73 (1,58–1,90)	1,07 (1,05–1,10)	1,12 (1,09–1,15)
ОАК, рост в 2 раза	1,26 (1,21–1,31)	1,05 (1,04–1,07)	1,04 (1,02–1,05)
ССП, новая*	2,28 (2,02–2,57)		2,87 (2,57–3,20)
Старт ЗПТ*		1,39 (1,15–1,68)	2,07 (1,80–2,38)

* Зависимая от времени переменная; сАД – систолическое артериальное давление; ОАК – отношение альбумина в моче к креатинину; СПП – сердечно-сосудистая патология

частотами. Сравнение долей проводили при помощи критерия хи-квадрат. С помощью t-критерия для парных и независимых выборок оценивали статистическую значимость различий значений показателей до и после периода наблюдения или между группами соответственно. Статистическую значимость регрессионных моделей с одной или несколькими переменными в целом оценивали по критерию Фишера. Натуральные коэффициенты регрессии оценивали по t-критерию, приведены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Темп снижения рСКФ и тренды других показателей рассчитывали для каждого пациента по всем имеющимся временным точкам. Таким образом, динамика СКФ или иного параметра отражала усредненную скорость изменения за время наблюдения, а не разницу между значениями в крайних временных точках, и не зависела от интервалов между визитами. Для оценки динамики рСКФ использованы данные наблюдения пациентов с числом визитов не менее пяти. Тренды показателей (в перерасчете на годовые) рассчитывали по методу наименьших квадратов, в случае нелинейности динамики использовали модели с логарифмической и степенной функцией, избирая наиболее адекватные из них по коэффициенту детерминации (R^2). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов в регистре (от ХБПЗ)

К началу исследования в базе данных нефроцентра Санкт-Петербурга насчитывалось 7696 пациентов, из которых продолжали наблюдение 3279 пациентов (42,6%), на заместительную почечную терапию (диализ) были направлены 1908 пациентов (24,8%), умерли за время наблюдения 1720 пациентов (22,3%), выбыли из-под наблюдения по разным причинам (отъезд из города, восстановление функции почек, отказ от дальнейшего наблюдения) – 789 пациентов (10,3%).

Среди общей группы пациентов 19,6% страдали хроническим гломерулонефритом (возраст 48 ± 15 лет), 24,5% – интерстициальными болезнями почек (60 ± 13 лет); у 14,5% в качестве причины ХБП рассматривалась диабетическая нефропатия (57 ± 13 лет), у 21,0% – артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые болезни (55 ± 13 лет); у 6,7% были диагностированы системные заболевания (55 ± 13 лет), у 6,2% – поликистоз почек (50 ± 11 лет), у 1,0% – амилоидоз почек (59 ± 12 лет); различные другие заболевания и состояния были основным диагнозом у 5,8% пациентов (57 ± 13 лет). Несмотря

на большой разброс значений возраста пациентов внутри групп, он статистически значимо различался между всеми основными группами пациентов (кроме малочисленной группы амилоидоза).

Характеристика пациентов с ХБПЗ и выше представлена в табл. 2. Пациенты с ХБПЗБ–4 были клинически незначимо старше (на 1 год). Длительность наблюдения была примерно на 10 мес короче в группе с каждой следующей исходной категорией ХБП, чем предыдущей. Аналогично следующие категории характеризовались более низким уровнем железа ($-0,7$ мкг/л) и глюкозы ($-0,1$ ммоль/л) в крови на статистически, но не клинически значимую величину. Снижение от стадии к стадии уровня гемоглобина было существенным $-5,2$ г/л/стадию. Значимо больше в каждой следующей категории был уровень фосфатов и паратгормона (анализировались логарифмы уровней ПТГ, распределение которых приближалось к нормальному). Некоторые параметры с каждой следующей категорией ХБП изменялись не монотонно (натрий, кальций, холестерин, ураты в крови, а также максимальная за период наблюдения протеинурия).

За период наблюдения с медианой 46 ($Q1 \div Q3$ $15 \div 92$) мес пациенты проводили 7 ($4 \div 12$) визитов. Широкие колебания частоты визитов отражены на рис. 1. Для целей настоящего исследования глубина наблюдения ограничена 5 годами, поскольку практика клинического наблюдения постепенно меняется (что может влиять на исходы лечения), а группа для сопоставления будет формироваться для группы интенсивного наблюдения с началом не ранее 2018 года. Интервал между наблюдениями составляет, таким образом, более полугода, статистически незначимо увеличиваясь от ХБПЗА к ХБП4, и лишь для пациентов с ХБП5 составляет около трех месяцев (см. табл. 3, рис. 1).

В ряду ХБПЗБ → ХБП4 → ХБП5 уменьшается срок наблюдения с одновременным смещением медианы ниже средней величины, т.е. существенно увеличивается доля пациентов с небольшими сроками наблюдения. Среди последних чаще выявляются пациенты с увеличением рСКФ за период наблюдения – как восстанавливающие функцию почек после выявленного или не выявленного эпизода острого почечного повреждения, так и небольшая группа «импруверов» (или «прогрессоров»), неоднозначная судьба которых заслуживает отдельного рассмотрения (рис. 2).

Примеры наблюдений со стабильным постепенным восстановлением функции почек за продолжительный период представлены на рис. 3. Среди таких пациентов не встречались пациенты с диагнозами диабетической нефропатии, поликистоза и

Таблица 2 / Table 2

Характеристика пациентов с ХБПЗА–5 с продолжительностью наблюдения не менее 5 визитов по исходным стадиям ХБПЗА–5
Characteristics of patients with CKD3A-5 with a follow-up duration of at least 5 visits according to the initial stages of CKD3A-5

Исходная стадия ХБП (число пациентов)	ХБПЗА (1240)	ХБПЗБ (1602)	ХБП4 (1132)	ХБП5 (304)	ВСЕГО ХБПЗ–5 (4278)	Связь в дисперсионном анализе: F, p	Тренд в расчете на 1 категорию ХБП, значимость
Возраст, лет	58±14	59±13	59±13	58±15	59±9	3,885; 0,009	NS
Женщины, %	46,2	56,8	60,8	72,8	55,9	26,30; <0,001	+8%, p<0,001
Длительность наблюдения, мес	82±49	71±48	57±36	54±42	70±46	67,63; <0,001	–9,8 мес; p=0,026
Средняя СКФ за 5 визитов, мл/мин/1,73 м ²	43±9	36±8	26±8	15±10	34±11	944,9; <0,001	–9,4 мл/мин, p=0,005
Альбумин, мг/л	41,6±4,9	42,2±4,7	42,3±4,4	41,9±4,9	42,1±4,7	4,527; 0,004	NS
Кальций, ммоль/л	2,23±0,22	2,32±0,21	2,27±0,22	2,23±0,23	2,23±0,22	24,60; <0,001	NS
Фосфаты, ммоль/л	1,21±0,26	1,24±0,27	1,34±0,30	1,44±0,36	1,27±0,28	74,57; <0,001	+0,08 ммоль/л, p=0,023
Натрий, ммоль/л	141,2±2,7	141,4±2,6	141,6±2,6	141,2±2,4	141,4±2,6	6,688; <0,001	NS
Железо, мкг/л	13±5	13±5	12±4	11±5	13±5	14,13; <0,001	–0,7 мкг/л, p=0,056
Глюкоза, ммоль/л	6,05±1,81	5,94±1,81	5,77±1,50	5,65±1,38	5,94±1,81	26,30; <0,001	–0,1 ммоль/л, p=0,003
Холестерин, ммоль/л	5,65±1,14	5,79±1,16	5,76±1,18	5,65±1,17	5,91±1,71	3,683; p=0,012	NS
Триглицериды, ммоль/л	1,91±1,14	1,94±1,15	1,97±1,28	1,77±1,01	1,93±1,18	NS	NS
Ураты, ммоль/л	0,46±0,11	0,46±0,11	0,48±0,10	0,47±0,11	0,47±0,11	7,694; p<0,001	NS
Гемоглобин, г/л	126±17	124±16	117±16	111±16	122±17	99,96; p<0,001	–5,2 г/л, p=0,021
Lg ПТГ* (ПТГ, пг/мл)	1,51±1,14 (32)	1,69±1,36 (49)	2,01±0,74 (102)	2,11±1,89 (129)	1,91±1,16 (81)	14,34; p<0,001	+0,21 (+62%) p=0,018
Средняя протеинурия, г/сут	0,36; 0,11÷0,88	0,33; 0,10÷0,76	0,54; 0,17÷1,25	0,58; 0,20÷0,90	0,34; 0,11÷0,80	5,530; p=0,001	+0,1 г/с, p=0,04
Максимальная протеинурия, г/сут	0,61; 0,16÷1,55	0,50; 0,11÷1,30	0,54; 0,17÷1,25	0,58; 0,28÷1,45	0,56; 0,15÷1,40	8,402; p<0,001	NS

* В связи с резким отклонением от нормального распределения обработка данных по паратгормону велась после логарифмирования по основанию 10. В скобках приведены уровни ПТГ, соответствующие среднему логарифму в подгруппах по стадиям ХБП

Таблица 3 / Table 3

Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов, начавших наблюдение на разных стадиях ХБП
Dynamics of the estimated glomerular filtration rate in patients who started observation at different stages of CKD

Стадия ХБП	Число пациентов в начале/конце периода	Начальная рСКФ мл/мин/1,73 м ²	Конечная рСКФ	Темп снижения рСКФ мл/мин/1,73 м ² /год
3	2280 / 2272	37±4	28±12	2,7 (0,6÷5,4)
4	2716 / 2704	23±4	19±11	2,0 (0,1÷3,9)
5	992 / 987	11 (8÷13)	10 (7÷14)	1,7 (–1,4÷3,6)

системных заболеваний. Для остальных нозологий доля «импруверов» не различается. Эта доля, составляя от 5 до 16%, сильно зависит от критериев отбора в анализируемую подгруппу: величина подъема СКФ, продолжительность подъема, наклон подъема; оценка доли в 16% соответствует учету любого подъема за любой срок при числе визитов не менее 5 (соответственно с любым наклоном подъема). При отсутствии ограничений (кроме числа визитов) максимальная доля «импруверов» выявляется при исходной ХБПЗА (21%) и ХБПЗБ (18%), снижаясь до 11 и 8% при ХБП4 и ХБП5 со-

ответственно (различие в распределении значимо в χ^2 -тесте, p<0,001).

Еще более высокой эта оценка может стать при анализе динамики СКФ за часть времени наблюдения, а не за полный его срок, т.е., продолжительный подъем СКФ может в дальнейшем смениться прогрессивным снижением, причем в большинстве таких случаев темп этого снижения существенно превышает темп предшествовавшего подъема.

Примеры наблюдений со стабильным постепенным восстановлением функции почек за продолжительный период времени представлены на рис. 3.

При длительности наблюдения более 12 мес (с числом визитов не менее 5) доля таких пациентов (регрессоров) уменьшается до менее 10%, в результате среди оставшихся темпы падения СКФ выстраиваются в ряд возрастания от ХБПЗА к ХБП5 (табл. 4).

Для пациентов, наблюдавшихся в 2018–2019 годах, в табл. 5 представляет исходы наблюдения на конец указанного периода для пациентов с ХБП4 и ХБП5. Даты окончания этапа исследования определена резким изменением условий оказания медицинской помощи в апреле 2020 года (начало пандемии COVID-19).

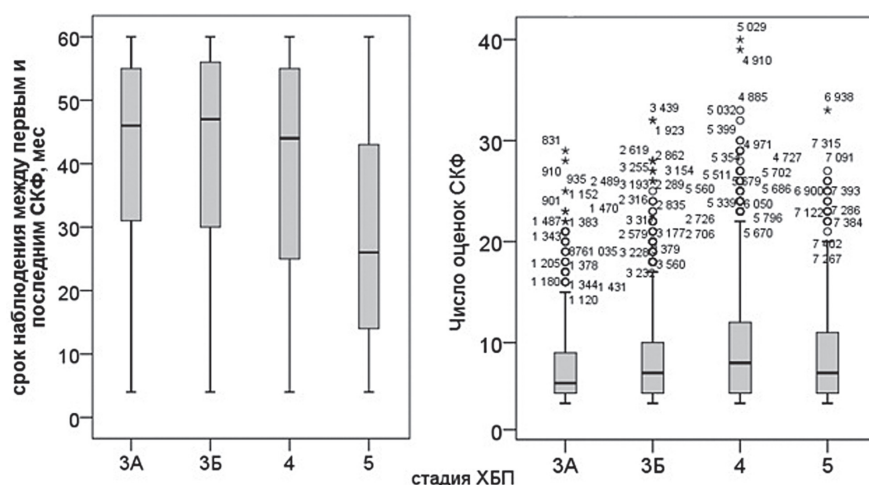


Рисунок 1. Сопоставление длительности наблюдения и количества визитов в нефроцентр
Figure 1. Comparison of the duration of observation and the number of visits to the nephrocenter

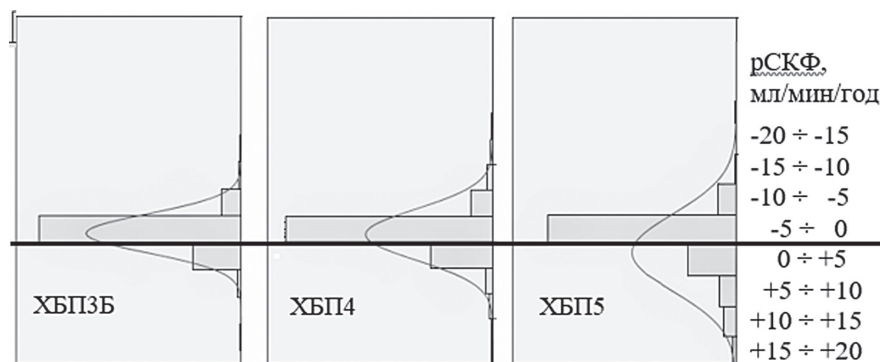


Рисунок 2. Распределение динамики рСКФ за период наблюдения (в расчете на годовой тренд) по стадиям ХБП
Figure 2. Distribution of eGFR dynamics over the observation period (based on the annual trend) by stages of CKD

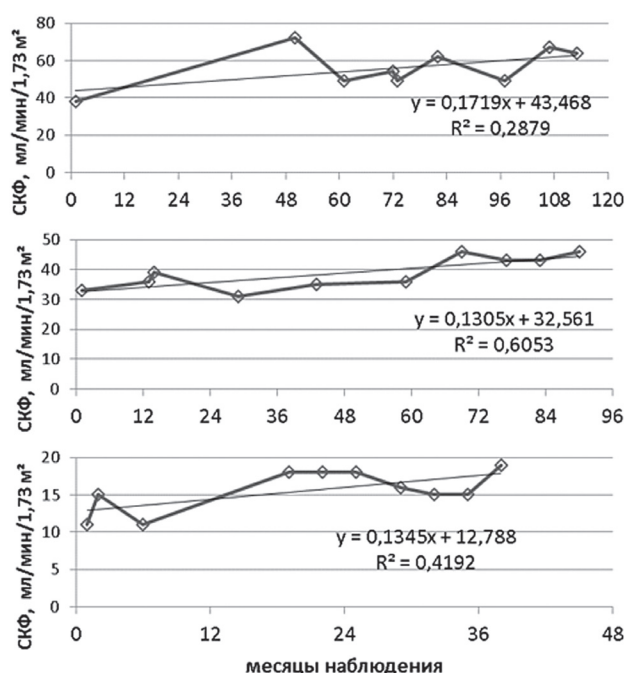


Рисунок 3. Примеры наблюдений со стабильным постепенным восстановлением функции почек за продолжительный период
Figure 3. Examples of observations with stable gradual recovery of kidney function over a long period

Группа регулярного наблюдения от ХБПЗБ к ХБП5

Поскольку первичной конечной точкой в исследовании по сравнению с интенсивной программой наблюдения со стандартной практикой в сопоставленных группах определен темп прогрессирования ХБП, на предварительном этапе детально охарактеризована динамика снижения рСКФ в группе из 540 пациентов, имевших регулярные визиты в нефроцентр со средней частотой не менее 1 раза в два месяца.

Значительное число пациентов в общей группе и группе регулярного наблюдения делает статистически значимыми клинически несущественные различия: во второй группе в структуре диагнозов на 1–3% чаще встречались гломеруло-нефриты ($p=0,046$) и поликистоз почек ($p=0,037$) и реже – гипертоническая болезнь ($p=0,040$); пациенты были на полтора года старше ($p=0,015$) и доля женщин – на 2% выше.

Систолическое и диастолическое АД в общей группе было на 3 и 2 мм рт. ст. выше, уровень натрия в крови – на 1 ммоль/л больше. Протеинурия, уровни кальция, фосфатов, гемоглобина, мочевой кислоты не различались. Среди пациентов с сахарным диабетом не различались уровни глюкозы.

Таким образом, группа пациентов в 540 человек с регулярным наблюдением от стадии ХБПЗБ хорошо представляет более широкую популяцию пациентов городского нефрологического центра

Таблица 4 / Table 4

Темпы снижения рСКФ по стадиям ХБП среди пациентов со сроками наблюдения более 12 мес
Rates of risk reduction by CKD stages among patients with follow-up periods longer than 12 months

Стадия ХБП	Число пациентов	Средний темп снижения СКФ, (95 % ДИ), мл/мин/1,73 м² за год
3А	460	-1,38 (-1,84 ÷ -0,51)*
3Б	1342	-2,76 (-3,26 ÷ -2,36)*
4	1018	-4,34 (-5,01 ÷ -3,46)*
5	451	-6,01 (-7,11 ÷ -5,23)*

* Отличие от 0, $p<0,001$; 95% ДИ – доверительный интервал

Таблица 5 / Table 5

**Исходы наблюдения пациентов с ХБП4–5
в городском нефроцентре****Outcomes of follow-up of patients with CKD4–5
in the city nephrocenter**

Исходы на 31.03.2020 г.	Число паци- ентов	Возраст на момент исхода	рСКФ на момент исхода
ХБП 4			
Продолжают наблюдение	1113	67±13 *	22±4
Начали диализ	51	57±16 *	20±4 *
Смерть	230	72±12 *	22±3
Выбыли	82	64±11 *	23±5
ХБП 5			
Продолжают наблюдение	368	66±14 *	11±2 *
Начали диализ	251	58±14 *	9±3 *
Смерть	116	72±11 *	11±3 *
Выбыли	25	65±12 *	12±4 *

* Отличие значения от других исходов, $p < 0,001$

(со сроками наблюдения от 12 мес и начинавших наблюдение или когда-нибудь достигавших стадии ХБП3) – 5644 человека.

Динамика снижения расчетной СКФ лучше всего описывается степенной функцией (коэффициент детерминации $R^2=96\%$), полиномиальной ($R^2=94\%$) или логарифмической ($R^2=94\%$), линейная модель дает лишь $R^2=85\%$ (рис. 4). Фактически в последние 4–6 мес перед достижением уровня рСКФ 10 мл/мин/1,73 м² темп снижения почечной функции удваивается по сравнению с началом наблюдения. Это ускорение не зависит от выбывания небольшой части пациентов из-за смерти в ходе наблюдения: исключение этих пациентов с начала наблюдения в рамках анализа чувствительности модели не смещает оценки.

С учетом широкого диапазона темпов снижения остаточной функции почек даже в относительно однородной популяции пациенты были разделены на тертили по сроку от формирования ХБП3Б до достижения условной потребности в заместительной почечной терапии (прекращение наблюдения

в нефроцентре и направление в диализный центр для начала диализа или преддиализного наблюдения: 12–32 мес, 39–49 мес и 50–60 мес от средней величины рСКФ в 35 мл/мин/1,73 м² (рис. 5). В каждой подгруппе ускоряющийся характер снижения функции почек сохранился: по-прежнему степенная функция наилучшим образом описывала её динамику ($R^2 = 97\%$, 95 и 91 % для трех подгрупп соответственно). По коэффициенту b_2 в полиномиальных моделях можно оценить уменьшение отклонения от линейной функции (т.е., ускорения снижения СКФ) в ряду от более коротких к более длинным наблюдениям. По причине неопределенности предположительных сроков достижения потребности в диализе из данного субанализа были исключены умершие за период наблюдения пациенты.

В разной степени сонаправленно с динамикой СКФ меняются важные параметры, способные повлиять на темпы снижения функции почек.

На рис. 6 представлена динамика уровня *гемоглобина* в крови в целом в подгруппе и подгруппах, которые с разным темпом прогрессировали от ХБП3Б к ХБП5: за 12–32 мес, 33–49 мес или за 50–60 мес.

Средний уровень *железа сыворотки* был достаточно низким: 12,6±4,5 мкг/л. Выраженной динамики концентрации железа в крови не отмечено: средний тренд был близок к нулю ($-0,07 \pm 0,96$ мкг/л/год, $p=0,09$), а у половины пациентов он укладывался в диапазон $-0,14 \pm 0,19$ мкг/л/год ($Q1 \div Q3$). Число определений уровня ферритина было недостаточным для включения этого показателя в анализ.

Медиана индивидуальных средних величин *фосфатемии* за период наблюдения составила 1,47 ммоль/л ($Q1 \div Q3$ 1,33÷1,67 ммоль/л) при исходных значениях 1,31 ($Q1 \div Q3$ 1,17÷1,53 ммоль/л). Коэффициент вариации индивидуальных значений фосфатемии составил 13,7% ($Q1 \div Q3$ 10,4÷21,3%).

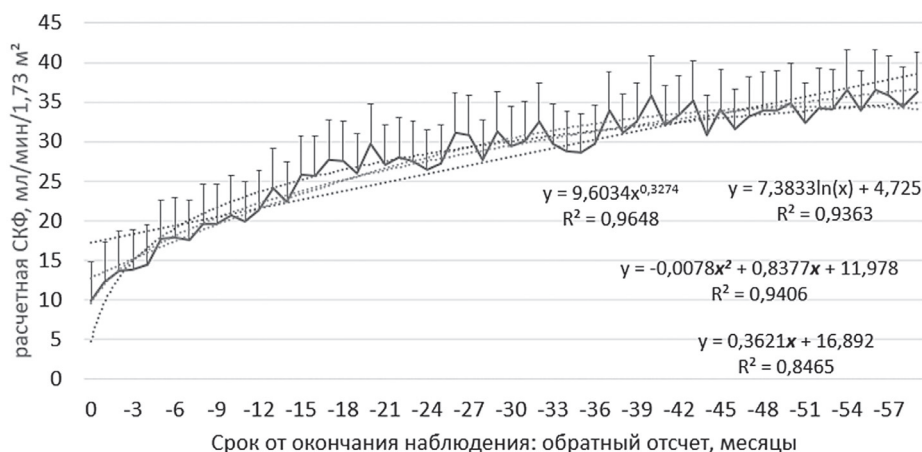


Рисунок 4. Ускорение темпа снижения СКФ по мере приближения к потенциальной потребности в диализе. Фактические данные аппроксимированы четырьмя функциями. Нелинейные функции, описывающие ускорение снижения СКФ, обеспечивают более высокий коэффициент детерминации

Figure 4. Acceleration of the GFR reduction rate as it approaches the potential need for dialysis. The actual data is approximated by four functions. Nonlinear functions describing the acceleration of GFR reduction provide a higher coefficient of determination

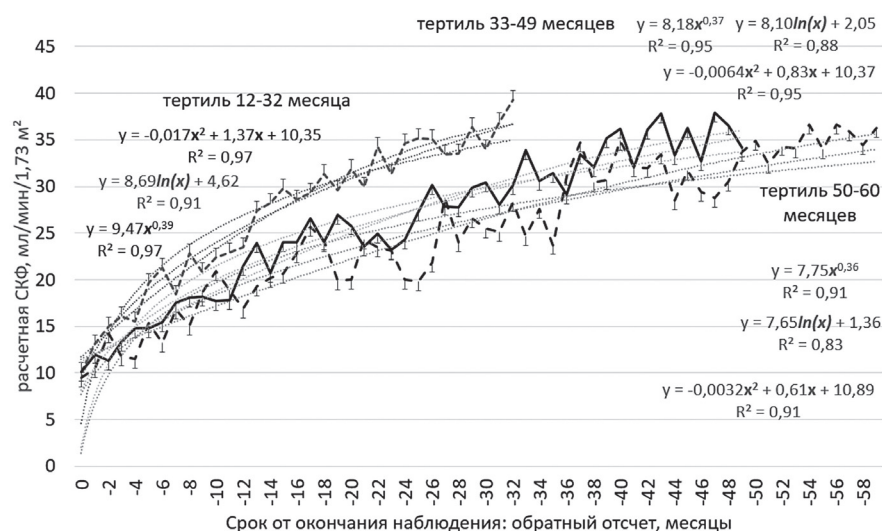


Рисунок 5. Динамика почечной функции в подгруппах, разделенных по тертилям срока достижения потенциальной потребности в заместительной почечной терапии (за 12–32 мес, 33–49 мес и 50–60 мес)

Figure 5. Dynamics of renal function in subgroups divided by the tertiles of the period of the potential need for renal replacement therapy achievement (during 12–32 months, during 33–49 months and during 50–60 months).

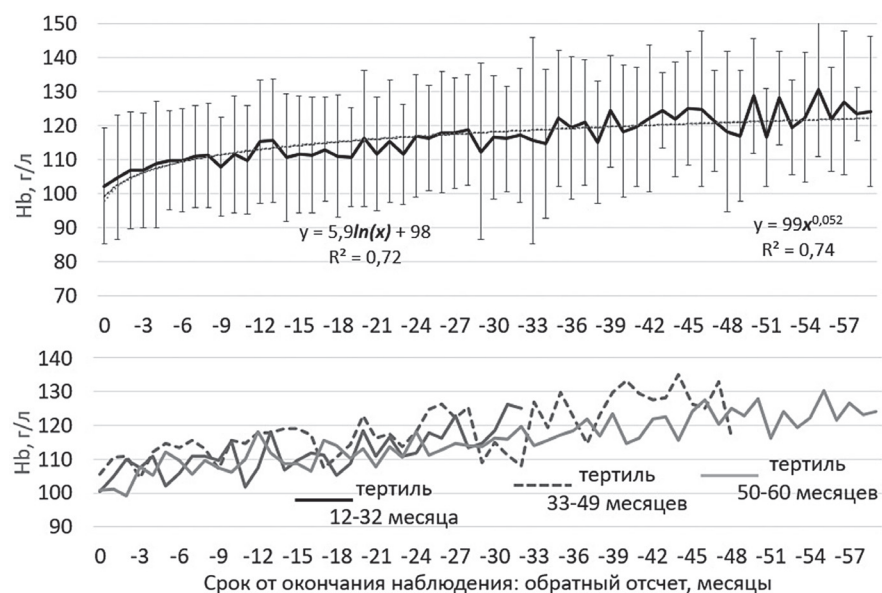


Рисунок 6. Динамика уровня гемоглобина за период прогрессирования от ХБПЗБ к ХБП5 во всей группе в 540 пациентов (верхний график) и по тертилям темпов прогрессирования – за 12–32 мес, 33–49 мес и за 50–60 мес (нижний график). Динамика снижения гемоглобина хорошо описывается степенной ($R^2=74\%$) или логарифмической функцией ($R^2=72\%$)

Figure 6. Dynamics of hemoglobin levels over the period of progression from CKD3B to CKD5 in the entire group of 540 patients (upper graph) and by tertiles of progression rates – during 12–32 months, during 33–49 months and during 50–60 months (lower graph). The dynamics of hemoglobin decrease is well described by a power ($R^2=74\%$) or logarithmic function ($R^2=72\%$)

Медиана годового тренда фосфатемии составила во всей группе $+0,11$ ммоль/л/год ($Q1\div Q3 +0,01\div +0,20$ ммоль/л/год) – рис. 7. Парные коэффициенты корреляции исходной фосфатемии, средней фосфатемии за период наблюдения и динамики фосфатемии с теми же параметрами для кальциемии оказались статистически незначимыми.

Во всей группе пациентов, прослеженных от ХБПЗБ к ХБП5 изменения исходного среднего уровня **кальциемии** ($2,20\pm 0,24$ ммоль/л) не отмечено. В то же время, при анализе индивидуальных трендов каль-

циемии (средний $+0,05\pm 0,23$; $p<0,001$) группа разделилась на основной массив (50% – 270 пациентов) с несущественной динамикой $0\div 0,1$ ммоль/л/год ($\pm 0,05$ ммоль/л/год от медианы) и по четверти пациентов (по 135 человек) со снижением кальциемии ($Me=-0,06$; $Q1\div Q3 -0,02\div -0,14$ ммоль/л/год) и с ростом уровня кальция в крови ($Me=+0,20$; $Q1\div Q3 +0,14\div +0,41$ ммоль/л/год). Динамика кальциемии за этот период наблюдения была тесно связана с исходным уровнем кальция: пациенты с исходной кальциемией ниже 2,28 ммоль/л (медиана) чаще демонстрировали её дальнейшее снижение, пациенты с кальциемией выше этой величины – рост (тем более выраженные, чем больше отклонялись исходные величины кальциемии от медианы) – рис. 8.

Медиана исходной **кальциемии** в группе пациентов с ХБПЗБ в начале наблюдения составила 4,8 ммоль/л ($Q1\div Q3 4,51\div 5,34$ ммоль/л), распределение значений значимо смещено вправо при небольшом интраиндивидуальном коэффициенте вариации ($Me=9\%$; $Q1\div Q3 7\div 11\%$). При этом разброс годовых трендов кальциемии был достаточно широким: $Me=+0,14$; $Q1\div Q3 -0,33\div +0,73$ ммоль/л/год).

Уровни **протеинурии** и связь её с темпом прогрессирования ХБП представлены в табл. 6.

Средняя протеинурия за период наблюдения обнаруживает связь со стадией ХБП, а максимальная – нет. В ряду ХБПЗБ→ХБП5 в регрессионных моделях с одной переменной усиливается связь протеинурии с темпом снижения рСКФ (выше b1 и доля объясненной вариации).

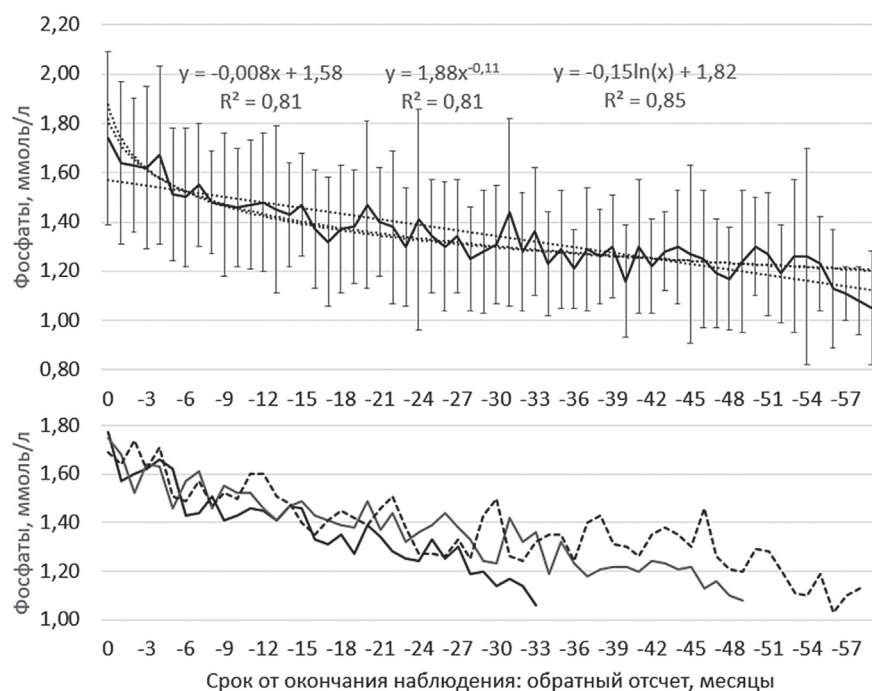


Рисунок 7. Динамика уровня фосфатов за период прогрессирования от ХБПЗБ к ХБП5 во всей группе в 540 пациентов (верхний график) и по тертилям темпов прогрессирования – за 12–32 мес, 33–49 мес и 50–60 мес (нижний график). Рост уровня фосфатов линейной функцией ($R^2=81\%$) описывается не хуже, чем степенной ($R^2=81\%$) или логарифмической функцией ($R^2=85\%$).

Figure 7. Dynamics of phosphate levels over the period of progression from CKD3B to CKD5 in the entire group of 540 patients (upper graph) and by tertiles of progression rates – during 12–32 months, during 33–49 months and during 50–60 months (lower graph). The growth of phosphate levels is described by a linear function ($R^2=81\%$) no worse than a power function ($R^2=81\%$) or a logarithmic function ($R^2=85\%$).

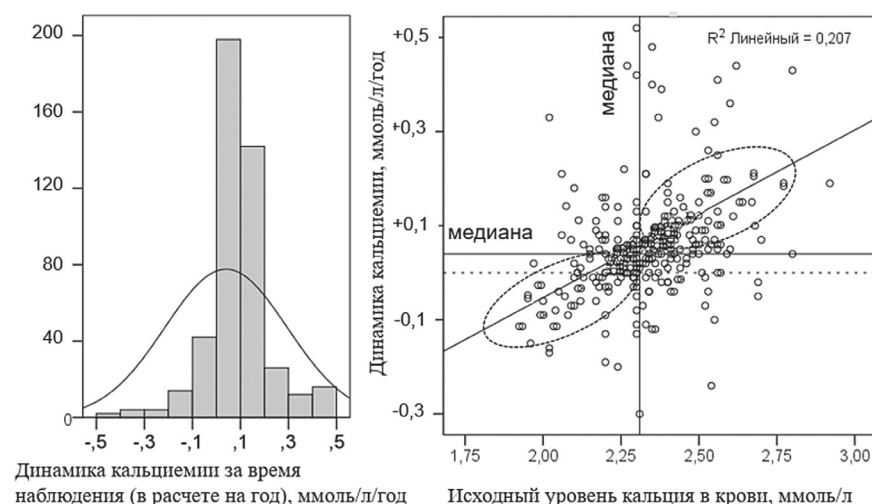


Рисунок 8. Распределение пациентов по динамике кальциемии за период прогрессирования ХБПЗБ → ХБП5 (слева) и связь динамики кальциемии с исходным уровнем кальция в крови (справа).

Figure 8. Distribution of patients according to the dynamics of calcemia during the progression from CKD 3 B to CKD5 (left) and the relationship of the dynamics of calcemia with its baseline level (right).

Уровни **альбуминемии** и связь её с темпом прогрессирования ХБП представлены в табл. 7.

Альбуминемия прямо связана с динамикой рСКФ: каждое увеличение альбуминемии на 1 г/л связано со снижением отрицательного тренда рСКФ на 0,2 мл/мин; при построении модели квадратичной за-

висимости коэффициент b_2 – отрицательный как для общей группы ($-0,024$), так и при анализе в подгруппах по полу и диагнозам основного заболевания, т.е., с ростом альбумина связь ослабевает. Данная связь формируется, главным образом, пациентами с гломеруло-нефритом и сахарным диабетом, при остальных диагнозах связь пограничная по значимости или отсутствует.

Медиана уровня урикемии на начало наблюдения составила 0,46 ммоль/л (Q1–Q3 0,39–0,52 ммоль/л). Распределение значений отличалось от нормального существенным уплощением при совпадении медианы и среднего значения. Возможно, уровни мочевой кислоты модифицированы проводимым лечением. Ни в однофакторном анализе, ни в множественной регрессии уровень мочевой кислоты не был связан с темпами прогрессирования ХБП.

Артериальное давление обнаруживает общую тенденцию к росту по мере прогрессирования ХБП от ХБПЗБ к ХБП5, однако интраиндивидуальные вариации за время наблюдения велики, а тренды в большинстве случаев непостоянны и разнонаправлены. Не удалось выявить изменения терапии артериальной гипертензии, терапию ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина не представляется возможным разделить между антигипертензивной или нефропротективной.

Модель связи темпов изменения рСКФ и ряда параметров, оказавшихся значимыми в множественном регрессионном анализе, представлена в табл. 8.

По множественной регрессионной модели мужской

Таблица 6 / Table 6

Протеинурия и связь средней протеинурии с темпом прогрессирования ХБП
Proteinuria and the relationship of average proteinuria with the CKD progression

Стадии ХБП	Средняя	Максимальная	Связь со темпом снижения СКФ		
	за наблюдение протеинурия (г/сут) (Q1 ÷ Q3)		коэффициент регрессии b1	p для b1	коэффициент детерминации
ХБПЗБ	0,57 (0,44 ÷ 1,14)	0,97 (0,74 ÷ 1,62)	-1,68±0,34	<0,001	5%
ХБП4	0,62 (0,38 ÷ 1,23)*	0,93 (0,69 ÷ 1,69)	-2,23±0,76	0,004	9%
ХБП5	0,74 (0,54 ÷ 1,34)*#	0,94 (0,59 ÷ 1,71)	-2,63±0,31	0,011	11%
ВСЕ	0,64 (0,41 ÷ 1,22)	0,95 (0,71 ÷ 1,66)	-1,98±0,97	<0,001	8%

* Отличие от ХБПЗБ p=0,04 и p=0,01; # отличие от ХБП4 p<0,001

Таблица 7 / Table 7

Альбуминемия и её связь с темпом прогрессирования ХБП
Albuminemia and its relation to the rate of CKD progression

Стадии ХБП	Альбумин крови, г/л	Связь с темпом снижения СКФ		
		коэффициент регрессии b1	p для b1	коэффициент детерминации
ХБПЗБ	41,1±4,2	+0,16±0,08	=0,011	5%
ХБП4	42,2±5,3*	+0,22±0,12	=0,008	9%
ХБП5	40,4±5,9*#	+0,20±0,10	<0,001	12%
ВСЕ	41,2±5,2	+0,19±0,11	<0,023	9%

* Отличие от ХБПЗБ p<0,001 и p=0,02; # отличие от ХБП4 p<0,001

пол связан с увеличением скорости снижения СКФ на 0,90 мл/мин/1,73 м² за год, приблизительно схожим по величине влиянием на рост темпов снижения СКФ (примерно на 10%) обладает меньший на 2 г/л уровень альбумина и на 5 /л – гемоглобина, больший уровень фосфатов на 0,1 ммоль/л и протеинурии на 0,3 г/л. Меньшая на 5 мл/мин/1,73 м² исходная СКФ связана с большим темпом снижения

Связи темпов изменения рСКФ в множественном регрессионном анализе в группе регулярного наблюдения (n=540)

Relationships between the rates of eGFR change in multiple regression analysis in the regular observation group (n=540)

Показатель	Коэффициенты			t	p	95,0 % ДИ для В
	В	Стд. ошибка	β			
Константа	-11,520	1,718		-6,705	0,000	-14,887 ÷ -8,153
Гемоглобин, на 5 г/л	0,281	0,119	0,204	2,356	0,019	0,047 ÷ 0,516
Фосфаты, на 0,1 ммоль/л	-0,384	0,146	-0,147	-2,629	0,009	-0,67 ÷ -0,098
Протеинурия, на 0,3 г/л	-0,288	0,146	-0,101	-1,977	0,049	-0,574 ÷ -0,002
Альбумин, на 3 г/л	0,250	0,125	0,048	2,000	0,046	0,005 ÷ 0,495
Пол, мужской	-0,902	0,423	-0,086	-2,132	0,033	-1,73 ÷ -0,073
Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,420	0,210	0,071	2,000	0,046	0,008 ÷ 0,832

Общая оценка модели в дисперсионном анализе: F=2,864; p=0,015

В исходную модель включены возраст, пол, год начала наблюдения (достижения ХБПЗБ), средние за период наблюдения: гемоглобин, калий, натрий, мочевины, кальций, фосфаты, мочевины, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, железо, альбумин, протеинурия средняя и максимальная, систолическое и диастолическое АД

СКФ на 0,42 мл/мин/1,73 м² за год. Последняя связь (с исходной СКФ) носит не вполне линейный характер, а лучше описывается полиномиальной моделью.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе из регистра ХБП крупного мегаполиса, детально описанного ранее [24, 25], выделена группа в 540 паци-

ентов с регулярным наблюдением от выявления/достижения ХБПЗБ до перевода на диализ или преддиализное наблюдение в диализном центре на стадии ХБП5 или смерти до достижения потребности в диализе. Эта группа несущественно отличалась от основной массы пациентов регистра без регулярного наблюдения по исходным демографическим и клинико-лабораторным показателям. На основании наблюдения с частотой в среднем не реже, чем с двухмесячным интервалом с доступной детальностью, дана характеристика периода прогрессирования ХБП от избранного уровня до потребности в подготовке к плановому старту диализа в условиях сложившейся практики работы городского нефроцентра.

Мы не встретили в отечественной литературе аналогичных описаний. Внимание к прогрессированию от продвинутых стадий ХБП к потребности в диализе нефрологи во многих странах уделяли достаточно давно. Описание результатов работы «клиники низкой СКФ» можно встретить в исследованиях рубежа нынешнего и прошлого веков

Таблица 8 / Table 8

из юго-восточной Азии [26], Северной Америке [27], Европе. Вероятно, самым ранним опубликованным примером является программа «Hemodialysis Orientation Unit» [Центр ориентации в гемодиализе], созданная в 1981 году [28]. Большинство исследований того периода ориентировались лишь на оптимальную подготовку к диа-

лизу, позже – на темп прогрессирования ХБП и возможность отсрочить начало заместительной почечной терапии применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или модификацией диеты. До последнего времени вопросы коррекции основных синдромов ХБП и возможности с её помощью замедлить прогрессирование ХБП, а главное – улучшить прогноз не только на преддиализных стадиях ХБП, но и на диализе редко оказывался в поле зрения исследователей¹.

В одном из немногих рандомизированных исследований среди пациентов с преддиализными стадиями ХБП – **MDRD** (1994) – только шесть факторов из 41 исследованных явились предикторами прогрессирования почечной недостаточности: протеинурия, среднее АД, черная раса, поликистоз, уровни трансферрина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови [29]. В первичном анализе ни низкобелковая диета, ни контроль АД не привели к значимому замедлению прогрессирования ХБП за трехлетний период; эффект замедления падения СКФ (по формуле MDRD) проявился лишь после четырех месяцев лечения, в течение которых темп падения СКФ в лечебных группах (более строгий контроль АД и ни низкобелковая диета) был выше – проявился феномен отключения компонента клубочковой гиперfiltrации.

Большинство современных клинических работ по преддиализному наблюдению – небольшие по объему. Kaizer et al. (2020) [30] в проспективной когорте 37 пациентов, по крайней мере, с двумя расчетными СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² сравнили с контрольной группой, получающей лечение в той же клинике, сопоставленной по возрасту, полу, рСКФ, наличию сердечной недостаточности и диабета. Вмешательство включало онлайн-образовательные материалы, виртуальную многопрофильную команду (медсестра, фармацевт, социальный работник, диетолог) и наставников пациентов. Знания о ХБП и готовность к выбору метода диализа оценивались в ходе опроса участников до и после вмешательства. Пациенты в лечебной группе в 7 раз чаще начинали диализ в амбулаторном режиме и вдвое чаще выбрали домашние варианты диализа.

В 3-летнем проспективном когортном исследовании в пяти клиниках Тайваня [31] 1056 пациентов с рСКФ < 60 мл/мин получали либо междисциплинарную, либо обычную медицинскую помощь в течение в среднем трех лет. Лечебная группа была сопоставлена по полу, возрасту,

рСКФ и коморбидности с контрольной. В лечебной группе чаще назначались иАПФ/БРА, фосфатсвязывающие препараты, витамин D₃, препараты, снижающих уровень мочевой кислоты, и эритропоэтины, обеспечивался лучший контроль вторичного гиперпаратиреоза; медленнее было снижение СКФ (–5,1 vs –7,3 мл/мин, p=0,01). Временный диализный катетер использовался реже, а пациенты проявляли большую готовность выбирать метод ПД. Выбор мультидисциплинарной помощи был связан с меньшими рисками летальности (на 51 %) и госпитализации из-за инфекции на 40 % и снижением смертности пациентов на 51 %. При этом риск старта диализа увеличился на 68 % по сравнению с группой обычной помощи. Последний вывод считать неблагоприятным можно лишь предположив, что часть пациентов начали диализ объективно преждевременно. Снизить риски такого старта можно, обратившись к практике диализа в возрастающей дозе [32].

Развернутая декларация, вводящая понятие переходного периода (transition period) от ХБП4 к устоявшемуся плановому диализу, была представлена в 2017 году [33] и в ряде последующих публикаций получила развитие. Раздельно анализировались самые различные факторы: гипонатриемия <130 ммоль/л в преддиализный период повышала риски смерти после начала диализа на 54 % [34]; гипоальбуминемия (<28 г/л) увеличивала риски на 87 % и, напротив, рост альбумина на 2,5 г/л/год уменьшал риски на 24 % [35]; уровни гемоглобина >120 г/л и <100 г/л были связаны с относительными рисками в 1,09 и 1,25 соответственно [36]; госпитализации из-за гипогликемии в преддиализный период связаны были с рисками смерти после начала диализа (ОР 1,21, 1,47 и 2,07 для одной, двух и трех госпитализаций) [37]; на прогноз диализного лечения влияла стабильность контроля гликемии (для HbA_{1c} 8–9 % и >9 % в сравнении с <8 %, относительный риск – 1,19 и 1,48) [38], депрессия (ОР 1,06) [39], использование опиатных анальгетиков или габапентина/прегабалина ОР 1,07, но не нестероидных противовоспалительных препаратов [40], а также темп падения рСКФ (в сравнении с –5±0 мл/мин/1,73м² в год для снижения быстрее –10 и в диапазоне –10÷–5 ОР составил 1,06 и 1,11) [41]. Гипокальциемия и тенденция к более быстрому снижению уровня кальция в преддиализном периоде ассоциируется с лучшей выживаемостью на диализе [42]. Быстрое падение СКФ перед стартом диализа (определенное как рСКФ ≥30 мл/мин за три месяца до начала диализа) в наблюдательном исследовании CRIC было связано с трёхкратным риском смерти в период лечения диа-

¹ KDIGO Controversies Conference on Improving CKD Quality of Care: Trends and Perspectives. 23–26.06.2022. <https://kdigo.org/conferences/ckd-quality-of-care/>

лизом [43]. Само наличие преддиализной нефрологической помощи среди мужчин старшего возраста с выявленной по лабораторному контролю сниженной функцией почек было связано со снижением риска смерти на 12%, но большим на 48% риском достижения ТХПН [44].

В проспективном исследовании CRIC за переходный период произошло ухудшение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (с 52,5 до 48,6%; $p<0,001$) и конечного систолического объема ЛЖ (с 18,6 до 20,2 мл/м^{2.7}; $p<0,001$). За это время произошло улучшение индекса массы ЛЖ (от 60,4 до 58,4 г/м^{2.7}; $p=0,005$) и диастолического расслабления (от 11,11 до 4,94% при исходных умеренных/тяжелых отклонениях; $p=0,02$). Изменения объема левого предсердия (от 4,09 до 4,15 мл/м²; $p=0,08$) или конечного диастолического объема ЛЖ (от 38,6 до 38,4 мл/м^{2.7}; $p=0,8$) не были значимыми. С повышенным риском смерти после старта диализа были независимо связаны ухудшение за переходный период ФВ ЛЖ (ОР на каждое снижение на 1% ФВ ЛЖ, 1,03) и конечного систолического объема ЛЖ (ОР на каждое увеличение на 1 мл/м^{2.7}, 1,04) [45].

Как инициатива «transition period» [32], так и многоплановое наблюдательное исследование CRIC [44] реализуется в популяциях, резко отличающихся от других, в том числе, российской: все пациенты в первом и преимущественно во втором – мужчины старшего возраста с преобладанием черной расы (ветераны армии США), проходящие «переходный период» в условиях подходов, существенно отличающихся от европейских, в первую очередь, по принятой практике старта диализа: 39% пациентов в США начали диализ при СКФ >10 мл/мин, в среднем она составила 9,6 мл/мин, хотя доля пациентов, начинающих диализ с СКФ >15 мл/мин и уменьшилась на 25% [46]. В 2019 году доля артериальной гипертензии и сахарного диабета в качестве причин ХБП5D составила 47 и 29%, а расчет на ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера II типа в нефропротективной терапии едва ли не превысил таковой для блокаторов ренин-ангиотензивной системы [47]. Анализ во всех крупных популяциях проводится по административным, но не клинически собранным данным.

Примером крупного ($n=706$) клинического исследования (но без контрольной группы) является наблюдение из Италии (2022) [48], где как средние значения темпов прогрессирования, так и их вариации в зависимости от различных факторов были близки к полученным данным в нашем исследовании, а комплексные вмешательства пред-

положительно привели к снижению темпов падения СКФ вдвое.

Многие из разнообразных возможностей нефропротективной терапии до сих пор не нашли своего несомненного подтверждения в неизбранных популяциях, а выводы строгих РКИ не во всем совпадают с прагматическими оценками в условиях реальной клинической практики [49, 50].

Детально описанная группа в 540 пациентов, прослеженных от ХБПЗБ к ХБП5, хорошо представляет более широкую популяцию пациентов из городского регистра ХБП и может служить материалом для отбора сопоставленной группы стандартного наблюдения для сравнения с группой интенсивного наблюдения.

Для оценки темпов снижения СКФ используют два способа формирования групп пациентов:

- по критерию достижения потребности в диализе, и тогда формируется популяция преимущественно более быстрых «прогрессоров», поскольку более медленные в ограниченный срок исследования могут не достичь потребности в диализе; выбывших пациентов нет, исследование всегда ретроспективное; системное смещение оценки произойдет в сторону увеличения темпов прогрессирования;

- по критерию достижения определенного уровня почечной функции (или другого события), от которого начинается наблюдение; в результате не происходит отбора со смещением в сторону быстрых «прогрессоров», но часть включенных в наблюдение пациентов выбывают (в том числе, и умирают); исследование может быть проспективным или [частично или полностью] ретроспективным. Смещение оценки (в сторону занижения темпов прогрессирования из-за выбытия более коморбидных пациентов), вероятно, будет меньшим, чем при первом способе при небольшой доле выбывающих пациентов.

В систематическом обзоре литературы с мета-анализом (2018) [51] авторы показали, что в ретроспективных исследованиях, построенных обратным отсчетом от старта диализа, медиана темпов снижения СКФ составила 8,5 мл/мин/1,73 м² ($Q1\div Q3$ 6,8÷10,1), а в когортах, стартовавших от ХБПЗ–5, – 2,4 мл/мин/1,73 м² ($Q1\div Q3$ 2,2÷2,6). В нашем исследовании избран второй вариант формирования группы наблюдения.

Ограничением исследования является неполная клиничко-лабораторная характеристика пациентов, доступная по данным регистра ХБП: при проспективном наблюдении группы интенсивного ведения с более полным обследованием и фиксацией терапии некоторые сравнения окажутся

недоступными. Для переменных, где доля пропущенных значений была небольшой, проводилась множественная импутация данных. Первичной конечной точкой избраны параметры прогрессирования снижение СКФ, а не твердые исходы (старт диализа, смерть, сердечно-сосудистые события). Впрочем, к настоящему времени получены убедительные свидетельства тому, что характеристика темпов снижения СКФ служит вполне удовлетворительным методом оценки эффективности лечебных вмешательств или критерием сравнения избранных групп [47, 50]. Ожидание наступления твердых исходов существенно удлиняет сроки получения результатов и рождает проблему конкурирующих рисков [52] (возникновение потребности в диализе или смерть до таковой), что затрудняет интерпретацию результатов. Остается необщепризнанным количество точек, по которым можно строить линию наклона СКФ (тренд). Наиболее часто в качестве минимального значения используют 4 точки, минимумом в нашем исследовании были 5 точек – критерий, поддерживаемый и другими исследователями в качестве более обоснованной [53, 25]. Помимо оценки тренда СКФ, как *линейной* функции от времени, заслуживает рассмотрения и траекторий снижения СКФ, которые могут существенным образом влиять на исходы [54, 55], – задача, которая отнесена к следующему этапу нашего исследования.

Мы оценивали почечную функцию по расчетной СКФ (по формуле СКД-EPI), что с точки зрения точности оценки уступает *измеренной* СКФ или СКФ, рассчитанной с использованием уровня *цистатина С*, но динамика расчетной по уровню креатинина СКФ в меньшей степени подвержена влиянию сопутствующих факторов, чем сама величина рСКФ при отсутствии резких изменений диеты и мышечной массы [49].

Сложившаяся практика передачи пациентов из нефроцентра для начала ЗПТ или подготовки к нему (включая создание диализного доступа) в диализные центры допускает разрыв в фиксации значений рСКФ в базах данных (но в большинстве случаев не фактического наблюдения) от последнего визита к нефрологу в нефроцентр к оценке рСКФ, полученной при реальном старте диализа. Последним значением рСКФ в группе регулярно наблюдения в нефроцентре была величина в 9 ± 2 мл/мин/1,73 м², а начали диализ эти пациенты при рСКФ 8 ± 2 мл/мин/1,73 м²; медиана интервала между датами этих определений составила 2 (2÷4) мес. В «клинике низкой СКФ»/«центре переходного периода» такой разрыв невозможен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложившаяся практика ведения пациентов с поздними стадиями ХБП не является оптимальной, поскольку приводит к риску экстренного старта диализа (являющемуся важнейшей причиной неблагоприятного прогноза для пациентов на заместительной почечной терапии), не использует все возможности нефропротективной терапии для того, чтобы отсрочить потребность в заместительной почечной терапии, и не обеспечивает оптимальную коррекцию важнейших уремических синдромов перед началом диализа, что ухудшает перспективу долгосрочного пациент-ориентированного лечения диализом. Полученная характеристика стандартной практики позволит в проспективном исследовании в тщательно сопоставленных группах оценить значимость компонентов предлагаемой программы интенсивного ведения пациентов с продвинутыми стадиями ХБП в «центре переходного периода».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Садовская ДС, Земченков АЮ, Румянцев АШ. Экстренный старт диализа в Санкт-Петербурге. Тезисы XII Общероссийской конференции «РДО – 20 лет». *Нефрология и диализ* 2018;20(4):453. doi: 10.28996/2618-9801-2018-4-366-377
2. Sadovskaya DS, Zemchenkov AYU, Rummyantsev ASH. Urgent start of hemodialysis in Saint Petersburg. *Nephrology and Dialysis* 2018;20(4):453 (In Russ.)
3. Alizada U, Sauleau EA, Krummel T et al; the REIN registry. Effect of emergency start and central venous catheter on outcomes in incident hemodialysis patients: a prospective observational cohort. *J Nephrol* 2022;35(3):977–988. doi: 10.1007/s40620-021-01188-7
4. Capolongo G, Capasso G, Viggiano D. A Shared Nephroprotective Mechanism for Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors, and Vasopressin Receptor Antagonists: Immunology Meets Hemodynamics. *Int J Mol Sci* 2022;23(7):3915. doi: 10.3390/ijms23073915
5. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022;41(3):911–919. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5
6. Sandino J, Cordero Garcia-Galán L, Aubert Girbal L et al. Anything New in the Treatment of Obesity in Obese Patients with CKD? *Nephron* 2022;1–8. doi: 10.1159/000524201
7. Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *Am J Kidney Dis* 2021;77(2):287–296. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.003
8. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:645187. doi: 10.3389/fmed.2021.645187
9. Diaz S, Abad K, Patel SR, Unruh ML. Emerging Treatments for Insomnia, Sleep Apnea, and Restless Leg Syndrome Among Dialysis Patients. *Semin Nephrol* 2021 Nov;41(6):526–533. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.10.005
10. Isaka Y. Optimal Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Sarcopenia: An Overview. *Nutrients* 2021;13(4):1205. doi: 10.3390/nu13041205
11. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(9):1735–1745.

doi:10.1681/ASN.2019010007

11. Леви Э, Экхарт К-У, Дорман Н и др. Номенклатура функции и болезней почек: отчет о результатах согласительной конференции инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO). *Нефрология и диализ* 2020; 22(3):271–292

Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Nephrology and Dialysis* 2020; 22(3):271–292 (In Russ.). doi: 10.28996/2618-9801-2020-3-271-292

12. Lundström UH, Gasparini A, Bellocchio R et al. Low renal replacement therapy incidence among slowly progressing elderly chronic kidney disease patients referred to nephrology care: an observational study. *BMC Nephrol* 2017; 18(1):59. doi:10.1186/s12882-017-0473-1

13. Земченков А.Ю. Использование балльных шкал, предложенных в Клинических рекомендациях European Renal Best Practice для оценки прогноза у пожилых и ослабленных пациентов на поздних стадиях ХБП. *Нефрология и диализ* 2017; 19(1): 221–225

Zemchenkov AYU. The use of scores suggested by European Renal Best Practice for prognosis evaluation for frail patients with CKD 3B and higher. *Nephrology and Dialysis* 2017; 19(1):221–225 (In Russ.)

14. Evans M, Grams ME, Sang Y et al. Risk Factors for Prognosis in Patients With Severely Decreased GFR. *Kidney Int Rep* 2018; 3(3):625–637. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.002

15. Mendelsohn DC, Barrett BJ, Brownscombe LM et al. Elevated levels of serum creatinine: recommendations for management and referral. *CMAJ* 1999; 161(4):413–417

16. Van Biesen W, Wiedemann M, Lameire N. End-stage renal disease treatment: a European perspective. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl):S55–62. PMID: 11443769

17. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2

18. Schellartz I, Mettang S, Shukri A et al. Early Referral to Nephrological Care and the Uptake of Peritoneal Dialysis. An Analysis of German Claims Data. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Aug 7; 18(16):8359. doi: 10.3390/ijerph18168359

19. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021; 99(1):34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012

20. Румянцев АШ, Земченков ГА, Сабодаш АБ. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. *Нефрология* 2019; 23 (2): 49–76

Rumyantsev A, Zemchenkov GA, Sabodash AB. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (2): 49–76 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

21. Lunney M, Bello AK, Levin A et al. Availability, Accessibility, and Quality of Conservative Kidney Management Worldwide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 16(1):79–87. doi: 10.2215/CJN.09070620.

22. Zakharova E, Gaipov A, Bello AK et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Newly Independent States and Russia. *Kidney Int Suppl* 2021; 11(2):e57–e65. doi: 10.1016/j.kisu.2021.01.003

23. Eckardt KU, Bansal N, Coresh J et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; 93(6):1281–1292. doi:10.1016/j.kint.2018.02.006

24. Земченков АЮ, Конакова ИН. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1):34–51

Zemchenkov AYU, Konakova IN. The chronic kidney disease progression rates according to St.-Petersburg CKD register. *Nephrology and Dialysis* 2015; 17(1):34–51 (In Russ.)

phrology and Dialysis 2015; 17(1):34–51 (In Russ.)

25. Земченков АЮ, Конакова ИН, Сабодаш АБ и др. Трехлетние траектории снижения расчетной СКФ перед началом диализа по данным городского регистра пациентов с ХБП. *Клиническая Нефрология* 2017; (2):4–11

Zemchenkov AY, Konakova IN, Sabodash AB et al. Three-year trajectories of reduction in estimated GFR before start of dialysis according to the data of city register of patients with CKD. *Clinical nephrology* 2017; (2):4–11 (In Russ.)

26. Tang SC, Ho YW, Tang AW et al; Hong Kong Peritoneal Dialysis Study Group. Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia – is it too late? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7):1926–1932. doi: 10.1093/ndt/gfm109

27. Wingard R. Reducing early mortality in patients on dialysis: lessons from the RightStart program. *Nephrol Nurs J* 2009; 36(2):215–220. PMID: 19397178

28. Eschbach JW, Seymour M, Potts A et al. A hemodialysis orientation unit. *Nephron* 1983; 33(2):106–110. doi: 10.1159/000182922

29. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(13):877–884. doi: 10.1056/NEJM199403313301301

30. Kaiser P, Pipitone O, Franklin A. A Virtual Multidisciplinary Care Program for Management of Advanced Chronic Kidney Disease: Matched Cohort Study. *J Med Internet Res* 2020 Feb 12; 22(2):e17194. doi: 10.2196/17194

31. Chen YR, Yang Y, Wang SC. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3):671–682. doi: 10.1093/ndt/gfs469

32. Garofalo C, Borrelli S, De Stefano T et al. Incremental dialysis in ESRD: systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2019; 32(5):823–836. doi: 10.1007/s40620-018-00577-9

33. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Streja E et al. Transition of care from pre-dialysis prelude to renal replacement therapy: the blueprints of emerging research in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(suppl_2):ii91–ii98. doi: 10.1093/ndt/gfw357

34. Marroquin MV, Sy J, Kleine CE, Oveyssi J et al. Association of pre-ESKD hyponatremia with post-ESKD outcomes among incident ESKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(2):358–365. doi: 10.1093/ndt/gfab203

35. Hsiung JT, Kleine CE, Naderi N et al. Association of Pre-End-Stage Renal Disease Serum Albumin With Post-End-Stage Renal Disease Outcomes Among Patients Transitioning to Dialysis. *J Ren Nutr* 2019; 29(4):310–321. doi: 10.1053/j.jrn.2018.09.004

36. Kleine CE, Soohoo M, Ranasinghe ON et al. Association of Pre-End-Stage Renal Disease Hemoglobin with Early Dialysis Outcomes. *Am J Nephrol* 2018; 47(5):333–342. doi: 10.1159/000489223

37. Rhee CM, Kovesdy CP, You AS et al. Hypoglycemia-Related Hospitalizations and Mortality Among Patients With Diabetes Transitioning to Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(5):701–710. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.022

38. Rhee CM, Kovesdy CP, Ravel VA et al. Association of Glycemic Status During Progression of Chronic Kidney Disease With Early Dialysis Mortality in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(8):1050–1057. doi: 10.2337/dc17-0110

39. Molnar MZ, Streja E, Sumida K et al. Pre-ESRD Depression and Post-ESRD Mortality in Patients with Advanced CKD Transitioning to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(9):1428–1437. doi: 10.2215/CJN.00570117

40. You AS, Kalantar-Zadeh K, Streja E et al. Mortality Risk in Chronic Kidney Disease Patients Transitioning to Dialysis: Impact of Opiate and Non-Opiate Use. *Am J Nephrol* 2020; 51(9):715–725. doi: 10.1159/000509451

41. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Association of Slopes of Estimated Glomerular Filtration Rate With Post-End-Stage Renal Disease Mortality in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease Transitioning to Dialysis. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(2):196–207. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.026

42. Obi Y, Park C, Soohoo M et al. Association of Pre-ESRD Serum Calcium With Post-ESRD Mortality Among Incident ESRD Patients: A Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2018 Jun;33(6):1027–1036. doi: 10.1002/jbmr.3391

43. Hsu RK, Chai B, Roy JA et al; CRIC Study Investigators. Abrupt Decline in Kidney Function Before Initiating Hemodialysis and All-Cause Mortality: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2016;68(2):193–202. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.025

44. Fung E, Chang TI, Chertow GM et al. Receipt of Nephrology Care and Clinical Outcomes Among Veterans With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis* 2017;70(5):705–714. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.025

45. Bansal N, Roy J, Chen HY et al; CRIC Study Investigators. Evolution of Echocardiographic Measures of Cardiac Disease From CKD to ESRD and Risk of All-Cause Mortality: Findings From the CRIC Study. *Am J Kidney Dis* 2018 Sep;72(3):390–399. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.363

46. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Volume II. *Am J Kidney Dis* 2022;79(4 Suppl 1):S178–S575. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.02.001

47. Burrows NR, Koyama A, Pavkov ME. Reported Cases of End-Stage Kidney Disease – United States, 2000–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(11):412–415. doi: 10.15585/mmwr.mm7111a3

48. Terlizzi V, Sandrini M, Vizzardi V et al. Ten-year experience of an outpatient clinic for CKD-5 patients with multidisciplinary team and educational support. *Int Urol Nephrol* 2022;54(4):949–957. doi: 10.1007/s11255-021-02963-y

49. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G et al. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel)* 2018;10(6):237. doi: 10.3390/toxins10060237

50. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;99(1):34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012

51. Janmaat CJ, van Diepen M, van Hagen CC et al. Decline of kidney function during the pre-dialysis period in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2018 May 25;10:613–622. doi: 10.2147/CLEP.S153367

52. Зулъкарнаев АБ. «Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек. Часть II: Анализ выживаемости. *Нефрология и диализ* 2019;21(4):430–441. doi: 10.28996/2618-9801-2019-4-430-441.

Zulkarnaev A.B. Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates of patients with chronic kidney disease. Part II: Survival analysis. *Nephrology and Dialysis* 2019; 21(4):430–441 (In Russ.)

53. Hirst JA, Taal MW, Fraser SD et al. Change in glomerular filtration rate over time in the Oxford Renal Cohort Study: observational study. *Br J Gen Pract* 2022;72(717):e261–e268. doi: 10.3399/BJGP.2021.0477

54. Raffray M, Vigneau C, Couchoud C, Bayat S. Predialysis Care Trajectories of Patients With ESKD Starting Dialysis in Emergency in France. *Kidney Int Rep* 2020;6(1):156–167. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.026

55. Zsom L, Zsom M, Salim SA, Fülöp T. Estimated Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease: A Critical Review of Estimate-Based Predictions of Individual Outcomes in Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2022;14(2):127. doi: 10.3390/toxins14020127

Сведения об авторах:

Садовская Дарья Сергеевна

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: 8(812)543-05-86. E-mail: dssadovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1903-2630

Вишневский Константин Александрович, канд. мед. наук
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: 8(812)543-05-86. 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница. Тел.: (812) 605-03-03. E-mail: vishnevskii2022@mail.ru. ORCID: 0000/0001-69454711

Конакова Ирина Николаевна

191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница. Тел.: (812) 605-03-03. E-mail: inkonakova@yandex.ru

Проф. Бакулина Наталья Валерьевна, д-р мед. наук

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: (812) 303-50-00, доб. 1209. E-mail: nv_bakulina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4075-4096

About the authors:

Daria Sergeevna Sadovskaya

191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology. Tel. 8(812)543-05-86. E-mail: dssadovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1903-2630

Vishnevsky Konstantin Alexandrovich, MD, PhD

41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology. Tel. 8(812)543-05-86. 191014, St. Petersburg, Liteyny Ave., 56, City Mariinsky Hospital. Tel. (812) 605-03-03. E-mail: vishnevskii2022@mail.ru . ORCID: 0000/0001-69454711

Konakova Irina Nikolaevna

56 Liteyny Ave., Saint Petersburg, 191014, City Mariinsky Hospital. Tel. (812) 605-03-03. E-mail: inkonakova@yandex.ru

Prof. Natalia Valeryevna Bakulina, DMedSci

191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology. Tel. (812) 303-50-00, ext. 1209. E-mail: nv_bakulina@mail.ru . ORCID: 0000-0003-4075-4096

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

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

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

Статья поступила в редакцию 07.08.2022;
одобрена после рецензирования 15.10.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 07.08.2022;
approved after reviewing 15.10.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© К.В. Шебалкина, Э.К. Петросян, П.В. Шумилов, 2022
УДК 616.61-002-056.7-053.2 : 615.24

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-66-73

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА А У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Кира Валерьевна Шебалкина^{1✉}, Эдита Константиновна Петросян²,
Петр Валентинович Шумилов³

¹⁻² Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ кафедра госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

¹ shakira1000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8664-8056>

² ed3565@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5160-4512>

³ peter_shumilov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Альпорта – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих $\alpha 3$ –5 цепи коллагена IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения. Его встречаемость, по данным мировой статистики, менее 1:5000 человек. **ЦЕЛЬ:** определение эффективности применения комбинированной терапии циклоспорином А и нефропротекторами у детей с синдромом Альпорта в сравнении с нефропротективной терапией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Мы провели ретроспективное контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое лонгитюдное исследование, включившее 35 пациентов: 9 девочек (26 %) и 26 мальчиков (74 %). Медиана возраста – Ме 8,7 [5,4; 13,7] года. Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа (n=25) – пациенты, которые получали терапию циклоспорином А и нефропротекторами, 2-я группа (n=10) – пациенты, которые получали только нефропротекторы. Группы статистически значимо не различались между собой. Длительность наблюдения составляла 24 мес. Эффективность терапии оценивалась по степени снижения протеинурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В 1-й группе уровень протеинурии снижался более значимо, особенно в первые 6 мес лечения. Несмотря на постепенное увеличение уровня протеинурии к 24 мес наблюдения, отмечалась статистически значимая разница в сравнении с исходным уровнем в данной группе [1872,0 (1195,0; 2531,0) мг/сут vs 805,0 (306,0; 1504,0) мг/сут; p=0,0005]. При использовании нефропротекторов динамика протеинурии не носила существенных изменений. В целом, спустя 2 года, уровень протеинурии оставался практически прежним [1812,0 (1508,0; 2093,0) мг/сут vs 1080,0 (147,0; 3141,0) мг/сут; p=0,11]. За период наблюдения скорость клубочковой фильтрации в двух группах существенно не изменялась: в 1-й группе – 133 [108; 146] мл/мин/1,73 м² vs 123 [106; 131] мл/мин/1,73 м²; p=0,1 и во 2-й группе – 124 [64; 133] мл/мин/1,73 м² vs 81 [40; 102] мл/мин/1,73 м²; p=0,18. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Показана относительная безопасность и эффективность применения циклоспорино А в низких дозах совместно с нефропротекторами детям с синдромом Альпорта с протеинурией нефротического уровня и СКФ>60 мл/мин/1,73 м² при неэффективности у них монокомпонентной терапии нефропротекторами.

Ключевые слова: синдром Альпорта, циклоспорин А, наследственный нефрит, гломерулярная базальная мембрана, коллаген IV типа

Для цитирования: Шебалкина К.В., Петросян Э.К., Шумилов П.В. Эффективность применения Циклоспорино А у детей с синдромом Альпорта: опыт одного центра. *Нефрология* 2022;26(4):66-73. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-66-73

THE EFFECTIVENESS OF CYCLOSPORINE A USE IN CHILDREN WITH ALPORT SYNDROME: SINGLE CENTER STUDY

Kira V. Shebalkina^{1✉}, Edita K. Petrosyan², Pyotr V. Shumilov³

^{1,2} Russian Children's Clinical Hospital (RCCH), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹ shakira1000@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8664-8056

² ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

³ peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

ABSTRACT

BACKGROUND: Alport syndrome is a non-immune genetically determined glomerulopathy caused by mutation of genes encoding $\alpha 3$ –5 chains of collagen type IV of the basement membranes. It manifests with hematuria and/or proteinuria, progressive

renal functions decrease, often in combination with hearing and vision pathology. According to world statistics the incidence of Alport syndrome is less than 1:5000 people. **THE AIM:** We analyzed the effectiveness of combined Cyclosporine A and nephroprotective therapy in children with Alport syndrome in comparison with nephroprotectors only. **PATIENTS AND METHODS:** 35 patients were enrolled in retrospective controlled comparative non-randomized single-center longitudinal study: 9 girls (26%) and 26 boys (74%). The median age Me was 8,7 [5,4; 13,7] years old. The patients were divided into 2 groups. Group 1 (n=25) – patients receiving Cyclosporine A and nephroprotective therapy, group 2 (n=10) – patients receiving nephroprotective therapy only. The groups did not differ statistically significantly. The observation period was 24 months. The effectiveness of therapy was assessed by reducing proteinuria. **RESULTS:** In group 1, the level of proteinuria decreased significantly, especially in the first 6 months. Despite gradual increase in the level of proteinuria in this group, by 24 months of follow-up, there was statistically significant difference compared to baseline (1872.0 [1195.0; 2531.0] vs 805.0 [306.0; 1504.0]; $p=0.0005$). Use of nephroprotectors did not change significantly the dynamics of proteinuria. In general, after 2 years, the level of proteinuria remained practically the same (1812.0 [1508.0; 2093.0] vs 1080.0 [147.0; 3141.0]; $p=0.11$). Glomerular filtration rate in two groups did not change significantly during the observation period: in group 1 – 133 [108; 146] vs 123 [106; 131]; $p=0.1$ and in group 2 – 124 [64; 133] vs 81 [40; 102]; $p=0.18$. **CONCLUSION:** The relative safety and efficacy of combined use of Cyclosporine A in low doses and nephroprotectors was shown in children with Alport syndrome with nephrotic proteinuria and glomerular filtration rate > 60 ml/min/1.73m², if monocomponent nephroprotective therapy was ineffective.

Keywords: Alport syndrome, Cyclosporine A, hereditary nephritis, glomerular basement membrane, collagen type IV

For citation: Shebalkina K.V., Petrosyan E.K., Shumilov P.V. The effectiveness of Cyclosporine A use in children with Alport syndrome: single center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):66-73 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-66-73

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Альпорта (СА) – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих $\alpha 3$ –5-цепи коллагена IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения [1]. При СА мутации коллагена типа IV вызывают повреждение базальной мембраны клубочка с последующим повреждением подоцитов, приводя к порочному кругу – развитию массивной протеинурии и воспалению почек и, в конечном итоге, вызывая терминальную стадию почечной недостаточности.

Его встречаемость, по данным мировой статистики, менее 1:5000 человек. В РФ частота СА среди детей – 17:100 000 населения [2]. СА составляет 0,5% развившихся случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у взрослых и 12,9% – у детей [3].

Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: Col4A5, Col4A4, Col4A3 [1]. СА имеет три типа наследования, а именно: X-сцепленный, аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный [3].

В настоящее время не до конца разработана терапия СА. Первой линией терапии являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [4]. Вторая линия – блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [5]. Имеются некоторые данные о безопасности и эффективности блокады рецепторов альдостерона при СА, но нет убедительных доказательств терапевтической эффек-

тивности сочетанной двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы и альдостерона [6]. В экспериментальных работах есть данные о применении таких препаратов, как анти миРНК-21, бардоксолон метил, ряд гипополипидемических препаратов при СА [7]. D. Cosgrove и соавт. в 2000 г. провели исследование роли интегрина $\alpha 1\beta 1$ и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в патогенезе СА и высказали мысль о возможности применения таргетной терапии к данным белкам при данном заболевании [8]. D. Rubel и соавт. исследовали парикальцитол [9]. В 2016 г. группа под руководством N. Nakagawa показала, что пентраксин-2 увеличивает продолжительность жизни и улучшает гистологическую картину у мышей с СА [10]. D. Cosgrove и соавт. в 2018 г. сообщили, что блокирование лизилоксидазы подобного белка-2 (LOXL2) значительно уменьшало фиброз и улучшало функцию почек у мышей с СА с мутацией в гене COL4A3 [11].

В качестве альтернативного варианта сейчас также рассматривается возможность применения циклоспорина А (ЦсА) у пациентов с нарастающей протеинурией с СА. ЦсА на сегодняшний день рассматривают как препарат, обладающий иммуносупрессивным действием, эффектом которого является подавление активации Т-клеток путем блокирования синтеза интерлейкина-2. Также он оказывает супрессивное действие на антигенпрезентирующие клетки и антителопродуцирующие В-лимфоциты. Помимо этого, ЦсА стабилизирует синаптоподин путем прерывания его дефосфорилизации и стабилизирует его связь с протеином 14-3-3, что приводит к нормализации

цитоскелета подоцита [12]. В 2008 г. С. Faul и соавт. показали, что активации кальциневрина в подоцитах достаточно, чтобы вызвать протеинурию через деградацию синаптоподина. Данное исследование раскрыло механизм, лежащий в основе антипротеинурического эффекта ЦсА, который, по крайней мере, частично зависит от содержания белка синаптоподина в подоцитах, чего, в свою очередь, достаточно для поддержания целостности клубочкового фильтрационного барьера, тем самым препятствуя развитию протеинурии [13]. Также есть теории об афферентной артериальной вазоконстрикции, индуцируемой ЦсА. Количество сывороточного альбумина, пересекающего гломерулярный фильтрующий барьер, уменьшается за счет снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14], и именно данный эффект определяет нефротоксичность ЦсА и является дозозависимым.

Цель нашего исследования: определение антипротеинурической эффективности применения комбинированной терапии ЦсА и нефропротекторами у детей с СА в сравнении с монокомпонентной терапией нефропротекторами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено ретроспективное контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое лонгитюдное исследование, задачами которого являлись:

1. Определение степени снижения протеинурии в двух группах.
2. Определение динамики СКФ на фоне терапии в течение 2 лет в исследуемых группах.

Исследование выполнено на базе Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в нефрологическом отделении.

Для определения эффективности ЦсА нами были проработаны истории болезни 35 пациентов с СА, подтвержденным морфологически. Все пациенты наблюдались в нефрологическом отделении РДКБ с 2004 г. по 2020 г. Кратность обследования пациентов в среднем составляла 1 раз в 6 мес. Обследование включало в себя: изучение анамнеза, физикальное обследование (в том числе трехкратное измерение артериального давления методом Короткова), рутинную лабораторную диагностику (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ на суточную протеинурию), в том числе определение концентрации ЦсА в крови в точке C_0 , рутинные инструментальные методы исследования, аудио-

метрию, нефробиопсию, осмотры отоларинголога и офтальмолога.

Диагноз устанавливали на основании анамнеза пациентов, характерной клинической картины (гематурия, снижение слуха, аномалии органов зрения), результатов лабораторно-инструментального обследования и гистологической картины, проведенной нефробиопсии. Морфологическое исследование проводили в виде световой, иммуногистохимической и электронной микроскопии.

Эффективность терапии оценивали на протяжении 24 мес.

Среди 35 человек, принявших участие в нашем исследовании, было 9 девочек (26%) и 26 мальчиков (74%). Медиана возраста составила Ме 8,7 [5,4; 13,7] года.

Все пациенты были разделены на 2 группы.

1-я группа – пациенты, которые получали терапию ЦсА и нефропротекторами (25 человек). Критерии включения:

- протеинурия более 1 г/сут;
- СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле Шварца.

Критерии исключения:

- развитие нефротоксичности (рост уровней мочевины и креатинина на 30% и более от исходного).

2-я группа – пациенты, которые получали только нефропротективную терапию (10 человек).

Критерии включения:

- протеинурия более 1 г/сут;
- СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле Шварца.

Критерии исключения:

- снижение СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле Шварца.

Исследуемые группы статистически значимо не различались между собой. Подробная характеристика групп отражена в табл. 1.

ЦсА мы назначали в дозе 3–5 мг/кг/сут (средняя доза – 3,4±0,8 мг/кг/сут). Эффективность назначенной терапии оценивалась на основании снижения протеинурии при отсутствии нефротоксичности. Достигнутая концентрация ЦсА в крови в точке C_0 составляла 40–80 нг/мл. (53,7±14,7 нг/мл). Концентрация препарата в крови в среднем оценивалась 1 раз в 6 мес. В случае выраженного нарастания азотемии лечение ЦсА прекращалось. У 2 пациентов (8%) развились нежелательные реакции в виде нефротоксичности к 18 мес от начала терапии. Еще пятеро пациентов выбыли спустя 1,5 года: двое – в связи с переходом во взрослую сеть, а трое – в связи прекращением наблюдения в нашем центре.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика исследуемых групп
Characteristics of the studied groups

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=10)	p
Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	Ме 8,5 [4,8; 11,1]	Ме 9,5 [5,7; 14]	0,14
Пол, м/ж, n/%	19/6(76/24)	7/3 (70/30)	0,98
Длительность заболевания, лет	Ме 10,7 [15,8; 13,8]	Ме 9 [4,9; 12]	0,27
Протеинурия до терапии, мг/сут	Ме 1872,0 [1195,0; 2531,0]	Ме 1812,0 [1508,0; 2093,0]	0,78
Протеинурия спустя 24 мес от начала лечения, мг/сут	Ме 805,0 [306,0; 1504,0]	Ме 1080,0 [147,0; 3141,0]	0,24
СКФ до терапии, мл/мин/1,73 м ²	Ме 133 [108; 146]	Ме 124 [64; 133]	0,023
СКФ спустя 24 мес от начала лечения, мл/мин/1,73 м ²	Ме 123 [106; 131]*	Ме 81 [40; 102]**	0,003

* p=0,1 СКФ в 1-й группе до начала терапии в сравнении с СКФ спустя 24 мес от начала терапии. ** p=0,18 СКФ во 2-й группе до начала терапии в сравнении с СКФ спустя 24 мес от начала терапии.

Notes. * p=0.1 GFR in group 1 before the start of therapy compared with GFR 24 months of therapy. ** p= 0.18 GFR in group 2 before the start of therapy compared with GFR 24 months of therapy.

Медиана длительности заболевания на начало терапии ЦсА составляла Ме 7,8 [3,25; 9,4] года. Медиана срока приема ЦсА – Ме 2,1 [1,3; 4,3] года.

В качестве нефропротекторов с антипротеинурической целью мы использовали эналаприл в дозе 0,1–0,3 мг/кг/сут (средняя доза 0,23±0,04 мг/кг/сут) и лозартан 0,7–1 мг/кг/сут (средняя доза 0,83±0,023 мг/кг/сут). Подбор дозировки нефропротекторов осуществлялся индивидуально с учетом развивающейся гипотонии у детей. Под гипотонией подразумевается снижение показателей артериального давления от возрастных норм более 2 стандартных отклонений. У 2 (20%) пациентов уровень СКФ снизился ниже 30 мл/мин/1,73 м², в связи с чем данные больные были исключены из исследования. Один больной из 2-й группы выбыл в связи с переходом во взрослую сеть.

Медиана длительности заболевания на начало терапии нефропротекторами составила – Ме 5,25 [3,75; 9,7] года. Медиана срока приема нефропротекторов – Ме 2,2 [1,1; 3,4] года.

Критерии эффективности: снижение протеинурии в сравнении с исходным уровнем без существенного снижения СКФ.

Критерии безопасности: отсутствие нефротоксичности.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных статистических программы «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США). Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка (при числе обследуемых менее 50). В случае ненормального распределения центральные тенденции представляли в виде медианы (Ме) и квартилей (Q1–Q3). Для определения значимости изменений количественных показателей в парных образцах в динамике использовали непараметри-

ческий критерий Вилкоксона. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна–Уитни.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

Проведение данного исследования, в том числе использование препаратов off label, одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Информированное добровольное согласие на обследование и лечение пациентов от законных представителей получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики изменения протеинурии у пациентов с СА в двух группах мы проводили каждые 6 мес (табл. 2, 3). При анализе уровня протеинурии в обеих группах на всем протяжении наблюдения мы выявили, что у пациентов, получающих ЦсА и нефропротекторы, наблюдалось более значимое снижение протеинурии, особенно в первые 6 мес. И несмотря на постепенное повышение уровня протеинурии к 24 мес наблюдения отмечалась статистически значимая разница в сравнении с исходным уровнем протеинурии (p=0,0005) (см. табл. 2). При использовании иАПФ и/или БРА динамика уровня протеинурии не носила существенных изменений. В целом спустя 2 года уровень протеинурии оставался практически прежним (p=0,11) (см. табл. 3).

При сравнении уровня протеинурии в обеих группах за период наблюдения нами выявлена статистически значимая разница в первые 6 мес лечения (p=0,048), однако, в дальнейшем динамика изменений уровня протеинурии не носила статистически достоверной разницы (табл. 4).

Таблица 2 / Table 2

Динамика уровня протеинурии у больных, получающих ЦсА и нефропротекторы
Dynamics of the level of proteinuria in patients receiving CsA and nephroprotectors

	Протеинурия (мг/сут)	p
0 мес (n=25)	1872,0 [1195,0; 2531,0]	
6 мес (n=25)	507,0 [347,0; 775,0]*	0,001
12 мес (n=25)	911,0 [502,0; 1662,0]**	0,013
18 мес (n=23)	1076,0 [304,0; 1686,0]***	0,006
24 мес (n=18)	805,0 [306,0; 1504,0]****	0,0005

*, **, ***, **** сравнение показателей протеинурии по отношению к исходному уровню.

Notes. *, **, ***, **** comparison of proteinuria indicators in relation to the baseline level.

Таблица 3 / Table 3

Динамика уровня протеинурии у больных, получающих иАПФ и/или БРА
Dynamics of the level of proteinuria in patients receiving ACE inhibitors and / or ARBs

	Протеинурия (мг/сут)	p
0 мес (n=10)	1812,0 [1508,0; 2093,0]	
6 мес (n=10)	1528,0 [331,0; 2016,0]*	0,08
12 мес (n=8)	2176,0 [415,0; 3015,0]**	0,7
18 мес (n=8)	592,0 [129,0; 2596,0]***	0,11
24 мес (n=7)	1080,0 [147,0; 3141,0]****	0,11

*, **, ***, **** сравнение показателей протеинурии по отношению к исходному уровню.

Notes. *, **, ***, **** comparison of proteinuria indicators in relation to the baseline level.

Таблица 4 / Table 4

Сравнение уровня протеинурии в 1-й и 2-й группах за период наблюдения
Comparison of the level of proteinuria in groups 1 and 2 during the observation period

	1-я группа	2-я группа	p
0 мес n=25/10	1872,0 [1195,0; 2531,0]	1812,0 [1508,0; 2093,0]	0,78
6 мес n=25/10	507,0 [347,0; 775,0]	1528,0 [331,0; 2016,0]	0,048
12 мес n=25/8	911,0 [502,0; 1662,0]	2176,0 [415,0; 3015,0]	0,42
18 мес n=23/8	1076,0 [304,0; 1686,0]	592,0 [129,0; 2596,0]	0,89
24 мес n=18/7	805,0 [306,0; 1504,0]	1080,0 [147,0; 3141,0]	0,24

Нами также оценивалась динамика изменения функции почек в обеих группах. СКФ до начала терапии и спустя 2 года от начала лечения статистически достоверно не различалась в обеих группах. Таким образом, учитывая полученные нами результаты, можно сказать, что динамика функции почек в обеих группах не имела статистически значимых различий на фоне лечения (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

СА – это наследственная гломерулопатия с прогрессирующей протеинурией и развитием вторичного нефрита, вызванная дефектами генов, кодирующих α -3, α -4 или α -5 цепи коллагена IV типа (COL4A3, COL4A4, COL4A5) в базальной мембране клубочков. Почти у всех пациентов с СА к возрасту от 20 до 30 лет развивается тПН [15]. Поиск препарата, способного помочь пациентам с СА, ведется с момента открытия данного заболевания. Однако эффективного антипротеинурического лечения для остановки или замедления прогрессирующей протеинурии и/или нефрита до сих пор не разработано. Протеинурия является не только индикатором прогрессирования почечной недостаточности, но и пагубным фактором почечной функции [16]. Вследствие чего лечение, направленное на снижение протеинурии, замедляет прогрессирующее течение СА.

Исследования по использованию ЦсА в терапии у данных пациентов проводились и ранее [17–20]. Но их основным ограничением являлось отсутствие групп сравнения из-за небольшого количества пациентов с СА. Мы же в своем исследовании сравнили две группы пациентов, 1-я группа – пациенты с СА, принимающие ЦсА и нефропротективную терапию, и 2-я группа – пациенты, получающие только нефропротекторы.

В нашем исследовании мы получили хороший эффект при назначении ЦсА детям с СА. Протеинурия на фоне терапии у них снижалась в сравнении с исходным уровнем, при этом оставалась сохранной функция почек. Наиболее значимое снижение отмечалось в первые 6 мес лечения, в дальнейшем уровень протеинурии нарастал, однако, сохранялся статистически достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, такое снижение протеинурии является обнадеживающим для практикующих врачей, возможно стоит рассмотреть более ранее назначение ЦсА и при менее выраженной протеинурии. Более того, динамика протеинурии у детей, находящихся на терапии нефропротекторами, значимо не изменялась, что ярко демонстрирует недостаточный антипротеинурический эффект данного лечения у больных с СА, обуславливая поиск новых препаратов для лечения этих пациентов. В то же время, отсутствие значимого нарастания суточной протеинурии у больных с СА на фоне нефропротективной терапии позволяет отсрочить развитие тХПН, что отразилось на уровне динамики СКФ во второй группе.

L. Callis и соавт. в 1992 г. впервые провели ис-

следование, в котором доказали, что ЦсА снижает протеинурию у пациентов с СА. Начальная дозировка ЦсА составляла 5 мг/кг/сут, концентрация, к которой стремились, $67,33 \pm 7,4$ нг/мл. Они наблюдали за 8 пациентами с разными исходными уровнями СКФ ($43\text{--}141$ мл/мин/ $1,73$ м²), гематурия у которых оставалась неизменной на протяжении 8 мес лечения ЦсА. Напротив, на 3-й неделе лечения протеинурия либо купировалась, либо значительно снижалась и в дальнейшем оставалась стабильной в течение 8 мес лечения. Толерантность к ЦсА была хорошей у всех пациентов, а клиренс креатинина оставался стабильным на протяжении всей терапии [17].

Благодаря хорошей переносимости пациентами ЦсА и его постоянному действию на протеинурию введение препарата было продолжено с целью получения дополнительной информации о потенциально положительном влиянии на клиническое течение заболевания. И в 1999 г. L. Callis и соавт. подводят итоги долгосрочного применения ЦсА у пациентов с СА. На тот момент возраст этих восьми пациентов колебался от 15 до 27 лет, а средняя продолжительность лечения составляла от 7 до 10 лет ($x = 8,4$ года). Функция почек оставалась стабильной, без каких-либо оцениваемых изменений уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению со значениями до лечения ЦсА. Протеинурия у всех пациентов либо купировалась, либо имела значения значительно ниже уровня до лечения. Повторная биопсия почки была выполнена всем пациентам после пяти лет применения ЦсА. При первой биопсии не наблюдалось поражения или повреждений, характерных для интоксикации ЦсА. Исследователи также сравнили время развития терминальной почечной недостаточности (тПН) у данных пациентов с членами их семей, которым не проводилась терапия ЦсА. тПН у пациентов, принимающих ЦсА, развивалась позже. Уровень ЦсА на протяжении всего исследования составлял 82 ± 13 нг/мл. Не было никаких признаков гипертрихоза, гипертрофии десен или других более серьезных побочных эффектов [18].

В нашем исследовании у 2 (8%) пациентов развилась нефротоксичность в виде нарастания азотемии, у остальных мы не получили выраженное снижение функции почек. Более того, мы выявили, что нефротоксический эффект при лечении ЦсА отмечался у детей с более длительно текущей протеинурией до начала терапии. Поскольку терапия ЦсА начиналась с 3 мг/кг/сут, в дальнейшем дозировка могла увеличиваться, если на фоне изначальной концентрации не снижалась

протеинурия и не появлялись признаки нефротоксичности. Максимальная дозировка 5 мг/кг/сут была всего у 2 наших пациентов. Концентрация ЦсА в крови в точке C_0 составляла 40–80 нг/мл. Следует отметить, что общепринятая концентрация в точке C_0 составляет 80–150 нг/мл, но эта концентрация подобрана для иммуносупрессивной цели. Концентрации препарата не могут быть соответствующим образом сопоставлены между нашим и другими исследованиями, так как в части исследований использовался уровень C_0 , а в других случаях уровень C_2 . И более того в своем исследовании определяющим для нас была не концентрация ЦсА, а его антипротеинурический эффект при сохранении функции почек.

В работе M. Charbit и соавт. в 2007 г. лечение ЦсА проводилось у 9 пациентов с СА с СКФ >50 мл/мин/ $1,73$ м² в течение не менее 6 мес. При этом терапия была начата в дозировке 5 мг/кг/сут, 2 пациентам дозировка была уменьшена вследствие роста креатинина и увеличения пороговой концентрации препарата в крови. У четырех пациентов доза была увеличена до 7 мг/кг/сут для достижения целевых уровней концентрации. В конце этого 6-месячного периода средний уровень протеинурии снизился с $2 \pm 1,06$ до $0,65 \pm 0,73$ г/сут, средняя альбуминемия увеличилась с $29 \pm 5,2$ до $35 \pm 6,5$ г/л. Лечение ЦсА было прекращено у четырех пациентов, поскольку отмечались неэффективность или неблагоприятные последствия, и продолжалось у оставшихся пяти пациентов в течение еще 14–42 мес. В конце второго периода лечения контрольная биопсия почки выявила значительные поражения – циклоспориновую нефротоксичность у трех пациентов. Учитывая, что лечение ЦсА связано со снижением СКФ и быстрым появлением гистологических признаков циклоспориновой нефротоксичности, авторы не рекомендуют применение ЦсА у пациентов с СА. При этом следует отметить, что изначально авторы использовали дозы ЦсА, рекомендованные для лечения иммуноопосредованного нефрита, что, по нашему мнению, и повлияло на исход заболевания [19].

Аналогичные результаты были получены в исследовании L. Massella и соавт. в 2010 г., обследовавших 15 пациентов с СА с протеинурией, получающих ЦсА. Лечение начиналось с 5 мг/кг/сут, затем доза корректировалась для достижения концентрации в C_2 500 нг/мл. Средний период наблюдения составил 3,5 лет. У пяти пациентов была хроническая почечная недостаточность в начале лечения, из которых трое и один достигли тПН в

течение 1 и 3 лет соответственно. У оставшихся 11 пациентов СКФ снизилась на $11 \pm 6\%$ в течение 6 мес, но после этого оставалась стабильной. Протеинурия снизилась на $63 \pm 21\%$ от исходного уровня в течение первого месяца лечения, но вернулась почти к исходному уровню после 2,5 лет наблюдения. Авторы сделали вывод, что ЦсА неэффективен при использовании у пациентов с СА, у которых нарушена функция почек до начала терапии [20].

Таким образом, мы можем говорить об эффективности и безопасности применения ЦсА в низких дозах в сочетании с нефропротекторами детям с СА при наличии у них протеинурии нефротического уровня и сохранной СКФ, при неэффективности у них терапии только нефропротекторами.

Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный характер исследования, данные о большинстве пациентов получены только на основании данных историй болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование демонстрирует, что использование ЦсА в низких дозах в пределах 3,5–4 мг/кг/сут у детей с СА имеет значительный антипротеинурический эффект, существенно не влияя на функцию почек. Однако повышение азотемии у 8% пациентов требует более тщательного наблюдения за пациентами, получающими ЦсА, для своевременной отмены данного препарата. Поскольку основной задачей при лечении больного с СА является как можно дольше предупреждать нарастание протеинурии, тем самым предотвращая прогрессирование заболевания, то продемонстрированные нами данные позволяют нам использовать ЦсА в качестве лечебного препарата. В данном исследовании продемонстрирован также и антипротеинурический эффект нефропротективных препаратов, но менее значительный.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Игнатова МС, Длин ВВ. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 3
2. Ignatova MS, Dlin VV. Hereditary kidney diseases with hematuria. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2014; 3 (In Russ.)
3. Вельтищев ЮЕ, Игнатова МС. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экпатологические факторы развития нефропатий). Лекция. М, 1996, Т. 61
4. Veltischev YuE, Ignatova MS. Prophylactic and preventive nephrology (genetic and pathological factors of the development of nephropathies). Lecture. M, 1996, Vol. 61 (In Russ.)
5. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, Kaito H, Kanemoto K, Kobayashi A, Tanaka E, Tanaka K,

Hama T, Fujimaru R, Miwa S, Yamamura T, Yamamura N, Hori-nouchi T, Minamikawa S, Nagata M, Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2019 Feb;23(2):158–168. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30128941; PMCID: PMC6510800

4. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020. *Pediatr Nephrol* 2021 Mar;36(3):711–719. doi: 10.1007/s00467-020-04819-6. Epub 2020 Nov 6. Erratum in: *Pediatr Nephrol*. 2021 Jan 12; PMID: 33159213

5. Длин ВВ, Игнатова МС, Конькова НЕ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей. *Нефрология* 2015;19(3)

Dlin VV, Ignatova MS, Konkova NE. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alport syndrome in children 2015; 19(3) (In Russ.)

6. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Aug 1;34(8):1272–1279. doi: 10.1093/ndt/gfz131. PMID: 31190059

7. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci* 2019 Nov;40(11):803–806. doi: 10.1016/j.tips.2019.07.012. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31455555

8. Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, Miller C, Bovard K, Gilroy A, Gardner H, Koteliński V, Gotwals P, Amatucci A, Kalluri R. Integrin $\alpha 1\beta 1$ and transforming growth factor- $\beta 1$ play distinct roles in Alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. *Am J Pathol* 2000 Nov;157(5):1649–1659. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64802-x. PMID: 11073824; PMCID: PMC1885718

9. Rubel D, Stock J, Ciner A, Hiller H, Girgert R, Müller GA, Gross O. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014 May;29(5):1012–1019. doi: 10.1093/ndt/gft434. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24198271

10. Nakagawa N, Barron L, Gomez IG, Johnson BG, Roach AM, Kameoka S, Jack RM, Lupher ML Jr, Gharib SA, Duffield JS. Pentraxin-2 suppresses c-Jun/AP-1 signaling to inhibit progressive fibrotic disease. *JCI Insight* 2016 Dec 8;1(20):e87446. doi: 10.1172/jci.insight.87446. PMID: 27942582; PMCID: PMC5135274

11. Cosgrove D, Dufek B, Meehan DT, Delimont D, Hartnett M, Samuelson G, Gratton MA, Phillips G, MacKenna DA, Bain G. Lysyl oxidase like-2 contributes to renal fibrosis in Col4a3/Alport mice. *Kidney Int* 2018 Aug;94(2):303–314. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.024. Epub 2018 May 16. PMID: 29759420; PMCID: PMC7523185

12. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010;14(4)

Smirnov A.V. Treatment of glomerulopathies with cyclosporine: the right approach with the wrong justification. *Nephrology* 2010;14(4) (In Russ.)

13. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 Sep;14(9):931–938. doi: 10.1038/nm.1857. PMID: 18724379; PMCID: PMC4109287

14. Bensman A, Naudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010 Jul;25(7):1197–1199. doi: 10.1007/s00467-010-1469-2. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20195644

15. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003 Jun 19;348(25):2543–2556. doi: 10.1056/NEJMra022296. PMID: 12815141

16. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM.

Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 Jun;65(6):2309–2320. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x. PMID: 15149345

17. Callis L, Vila A, Nieto J, Fortuny G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992 Mar;6(2):140–144. doi: 10.1007/BF00866293. PMID: 1571208

18. Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999 Mar;55(3):1051–1056. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.0550031051.x. PMID: 10027943

19. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grünfeld JP, Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 Jan;22(1):57–63. doi: 10.1007/s00467-006-0227-y. Epub 2006 Sep 21. PMID: 17024394

20. Massella L, Muda AO, Legato A, Di Zazzo G, Giannakakis K, Emma F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010 Jul;25(7):1269–1275. doi: 10.1007/s00467-010-1484-3. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20238228

Сведения об авторах:

Шебалкина Кира Валерьевна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, аспирант кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: shakira1000@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8664-8056

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина, заведующая нефрологическим отделением РДКБ. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

Проф. Шумилов Петр Валентинович, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Та-

болина. Тел.: (+7) 495 936-92-74; E-mail: peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

About the authors:

Kira V. Shebalkina

119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, postgraduate student of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin. Phone.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: shakira1000@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8664-8056

Professor Edit K. Petrosyan, MD, PhD, DSci

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

Professor Pyotr V. Shumilov, MD, PhD, DSci

119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin. Phone.: (+7) 495 936-92-74; E-mail: peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

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

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

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

Статья поступила в редакцию 26.01.2022;
одобрена после рецензирования 15.04.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 26.01.2022;
approved after reviewing 15.04.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© М.Е. Аксенова, Е.С. Столяревич, П.Э. Повилайтите, 2022
УДК [616.61-002-056.7:612.017.1]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-74-79

IgA-НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

Марина Евгеньевна Аксенова¹✉, Екатерина Сергеевна Столяревич²,
Патриция Эдмундовна Повилайтите³

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

² Городская клиническая больница №52, Москва, Россия;

³ Ростовское областное патологоанатомическое бюро, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹ maksyonova@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3699-1884>

² stolyarevich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

³ ppovilaite@ropab.net, <https://orcid.org/0000-0002-0934-0349>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Внедрение генетических методов исследования в клиническую практику показало, что патогенные варианты в генах COL4A3/COL4A4/COL4A5, ассоциированные с синдромом Альпорта (СА), выявляются в 10 и 20 % sporadic-ческих и семейных случаев IgA-нефропатии соответственно, что позволило предположить взаимосвязь между двумя заболеваниями. **ЦЕЛЬ:** определить частоту и особенности течения IgA-нефропатии у детей с СА. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Одноцентровое ретроспективное пилотное исследование включало 102 пациента с генетически и/или морфологически подтвержденным СА в возрасте 2–18 лет при наличии данных морфологического исследования почечной ткани. Группу сравнения составили дети 2–18 лет с первичной IgA-нефропатией без изменений толщины/структуры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). IgA-нефропатия классифицировалась по шкале MESTC. Пол, возраст, уровень артериального давления (АД), протеинурия (Pr, мг/м²/сут), расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу (pСКФ, мл/мин/1,73 м²) оценивались на момент нефробиопсии и при последнем обследовании пациентов. Критерий артериальной гипертензии (АГ): уровень разового стандартизированного по полу/возрасту/росту ребенка систолического и/или диастолического АД ≥ 95 %. Pr > 100, Pr ≥ 500 и Pr ≥ 1000 мг/м²/сут определялись как протеинурия, протеинурия высокого и нефротического уровня соответственно; pСКФ < 90 мл/мин/1,73 м² – как сниженная. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** IgA-нефропатия выявлена у 3 детей (q = 0.03) с СА. Группу сравнения составили дети с IgA-нефропатией (n = 25, 17M). Исходные возраст пациентов (9 ± 4,2 vs 13 ± 2,7 года), частота АГ (q₁ = 0,66 vs q₂ = 0,28), снижения pСКФ (q₁ = 0,33 vs q₂ = 0,44) уровень pСКФ (91 ± 24 vs 90,8 ± 24 мл/мин/1,73 м²), морфологическая характеристика IgA-нефропатии достоверно не отличались по группам; пациенты с СА чаще имели протеинурию нефротического уровня (q₁ = 1 vs q₂ = 0,32, p = 0,023). В динамике (длительность 3,8 ± 1,4 года) группы были сопоставимы по возрасту (12,3 ± 5,2 vs 15 ± 1,8 года), частоте АГ (q₁ = 0,66 vs q₂ = 0,5), уровню pСКФ (87 ± 16 vs 91 ± 13 мл/мин/1,73 м²); дети с СА имели более выраженную протеинурию (800 [0; 1150] vs 30 [10; 100] мг/м²/сут, p = 0,048), чаще протеинурию высокого уровня (q₁ = 0,66 vs q₂ = 0,06, p = 0,006). Наличие СА ассоциировалось с развитием протеинурии нефротического уровня в дебюте (r = 0,41, p = 0,008) и с протеинурией высокого уровня (r = 0,38, p = 0,012) в динамике наблюдения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** IgA-нефропатия выявлена у 3 % детей с СА. Наличие вариантов в генах COL4A3/COL4A4/COL4A5 обуславливает развитие выраженной протеинурии в дебюте IgA-нефропатии с сохранением ее в динамике наблюдения, т.е. является фактором риска более тяжелого течения гломерулонефрита. Основные ограничения исследования: малый объем выборки и длительности катамнеза.

Ключевые слова: синдром Альпорта, IgA-нефропатия, дети, протеинурия

Выражение признательности. Авторы благодарны коллективу отделения нефрологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева за помощь в сборе материала, Л.И. Шагаму за проведение молекулярно-генетического обследования детей с синдромом Альпорта.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Столяревич Е.С., Повилайтите П.Э. IgA-нефропатия у детей с синдромом Альпорта. *Нефрология* 2022;26(4):74-79. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-74-79

IgA-NEPHROPATHY IN CHILDREN WITH ALPORT SYNDROME

Marina E. Aksenova¹✉, Ekaterina S. Stolyarevich², Patricia E. Povilaite³

¹ Y.Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia,

² City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia,

³ Rostov Region Pathoanatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia,

¹ maksyonova@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3699-1884>

² stolyarevich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

³ ppovilaite@ropab.net, <https://orcid.org/0000-0002-0934-0349>

ABSTRACT

BACKGROUND. The widespread use of genetic methods in clinical practice has shown that pathogenic variants in COL4A3, COL4A4, COL4A5 genes associated with Alport syndrome (AS) are detected in 10 % of sporadic and in 20 % of familial cases of

IgA nephropathy (IgAN), which suggested a relationship between the two diseases. *THE AIM* was to determine the frequency and characteristics of the course of IgAN in children with AS. *PATIENTS AND METHODS*. A single-centre retrospective pilot study included 102 patients with AS. The inclusion criteria were: age 2-18 years, genetic and/or morphological confirmation of AS, availability of morphological data of pts. The comparison group included children and adolescents 2-18 years with morphologically confirmed primary IgAN; the exclusion criterion was the presence of AS-specific glomerular basement membrane changes. IgAN was classified according to the MESTC scale. Demographic (gender, age), clinical (arterial hypertension, AH) and laboratory data (proteinuria (Pr, mg/m²/day), (Schwartz eGFR, ml/min/1.73m²) at the time of the biopsy and at the last examination of patients were assessed. Arterial pressure $\geq 95\%$ for sex, age, height was defined as AH. Pr >100 mg/m²/day, Pr ≥ 500 mg/m²/day and Pr >1000 mg/m²/day were defined as proteinuria, high-level proteinuria and nephrotic level proteinuria, respectively. The statistic parametric and nonparametric methods were used ("Statistica 10", StatSoft Russia). *RESULTS*. IgAN was detected in 3 of 102 children with AS ($q=0.03$): 2 girls had heterozygous variants in COL4A3 and COL4A4, a boy had X-linked AS. Two patients had nephrotic proteinuria, 1 had SRNS at onset of IgAN. The comparison group included 25 children with IgAN (17M). Baseline patients age (9 ± 4.2 vs 13 ± 2.7 years), frequency of AH ($q_1=0.66$ vs $q_2=0.28$), eGFR decrease ($q_1=0.33$ vs $q_2=0.44$), eGFR level (91 ± 24 vs 90.8 ± 24 ml/min/1.73 m²), morphological characteristics of IgAN did not differ significantly by groups; patients with AS were more likely to have nephrotic proteinuria ($q_1=1$ vs $q_2=0.32$, $p=0.023$). At follow-up (3.8 ± 1.4 years), the groups were comparable in age (12.3 ± 5.2 vs 15 ± 1.8 years), AH frequency ($q_1=0.66$ vs $q_2=0.5$), eGFR level (87 ± 16 vs 91 ± 13 ml/min/1.73m²); children with AS had higher grade Pr ($800[0;1150]$ vs $30[10;100]$ mg/m²/day, $p=0.048$) and more often had high-level Pr ($q_1=0.66$ vs $q_2=0.06$, $p=0.006$) at follow-up observation. The AS was associated with the development of nephrotic-level Pr at onset ($r=0.41$, $p=0.008$) and with high-level Pr ($r=0.38$, $p=0.012$) during follow-up. *CONCLUSION*. IgAN was detected in 3% of children with AS. The presence of COL4A3, COL4A4, COL4A5 genes variants is associated with more pronounced proteinuria at the onset of IgAN and its preservation in the follow-up, and may be a risk factor for more severe course glomerulonephritis. The main limitations of the study: small sample size and duration of follow-up.

Keywords: Alport syndrome, glomerulonephritis IgA, children, proteinuria

Acknowledgments: The authors are grateful to the staff of nephrology department of Y.Veltishev Scientific Research Institute of Pediatrics for help in data collection and L.Shagam for genetic diagnostic of Alport syndrome.

For citation: Aksenova M.E., Stolyarevich E.S., Povilaitite P.V. IgA-nephropathy in children with alport syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):74-79 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-74-79

ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение генетических методов исследования в клиническую практику показало, что патогенные варианты в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, ассоциированные с развитием синдрома Альпорта, часто выявляются у пациентов со стероидорезистентным нефротическим синдром и/или фокально-сегментарным гломерулосклерозом [1–4], почечной недостаточностью неясной этиологии [5, 6], а также с гломерулонефритами, включая IgA-нефропатию [7–9]. Так, мутации в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* были выявлены в 10% случаев при спорадических и в 20% случаев при семейных вариантах IgA-нефропатии, что позволило предположить наличие взаимосвязи между двумя заболеваниями [7–9]. Целью настоящего исследования было определить частоту и особенности течения IgA-нефропатии у пациентов с синдромом Альпорта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое ретроспективное пилотное исследование по выявлению распространенности IgA-нефропатии у детей с синдромом Альпорта было включено 102 пациента (основная группа), наблюдавшихся в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени проф. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева с 2012 по 2021 г. Критериями включения были:

возраст пациентов 2–18 лет, генетическое и/или морфологическое подтверждение диагноза синдрома Альпорта, наличие данных морфологического исследования почечной ткани. Группу сравнения ($n=25$) составили дети и подростки 2–18 лет с морфологически-подтвержденной первичной IgA-нефропатией; критерием исключения являлось наличие изменений толщины и структуры гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) по данным электронной микроскопии (ЭМ) нефробиопата. Морфологическое исследование включало: световую микроскопию (СМ) с окрасками гематоксилином-эозином, трихромом по Массону, Шик-реакцией, иммунофлюоресцентную микроскопию (ИФ) с использованием антисывороток к IgA, IgM, IgG, C3-фракции комплемента, фибриногену и ЭМ с определением структуры и толщины ГБМ. IgA-нефропатия диагностировалась на основе наличия мезангиальной пролиферации по данным СМ, преимущественного свечения IgA (при ИФ) и иммунных комплексов в мезангиуме (при ЭМ) в почечной ткани. Для морфологической классификации IgA-нефропатии была использована шкала MESTC, учитывающая наличие и степень распространенности мезангиальной пролиферации (M0 – <50%, M1 – $\geq 50\%$ гломерул), эндотелиальной пролиферации (E0 – нет, E1 – есть), фокально-сегментарного гломерулосклероза (S0 – нет, S1 – есть), тубулярной атрофии/тубулоинтер-

стициального склероза (T0 – до 25 %, T1 – 25–50 %, T2 – >50 % гломерул), полулуний (C0 – нет, C1 – <25 %, C2 – ≥25 % гломерул) [10]. Анализ динамики заболевания проводился у пациентов с длительностью наблюдения не менее 2 лет; в катамнезе были обследованы 3 пациента основной и 18 детей группы сравнения.

Анализ демографических (пол, возраст), клинических (артериальная гипертензия, АГ) и лабораторных данных (протеинурия, Pr, мг/м²/сут), расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу (pСКФ, мл/мин/1,73 м²) проводились на момент проведения нефробиопсии и при последнем обследовании пациентов. Критерием АГ являлся уровень систолического и/или диастолического артериального давления в разовых измерениях, стандартизированный по полу, возрасту и росту ребенка, равный/превышающий 95 %. Критерием протеинурии был уровень экскреции белка с мочой Pr>100 мг/м²/сут, протеинурии высокой степени и протеинурии нефротического уровня – Pr≥500 и Pr≥1000 мг/м²/сут соответственно; pСКФ <90 мл/мин/1,73 м² определялась как сниженная.

Статистический анализ был проведен в программе «Statistica 10» («StatSoft, Inc.», США). Качественные показатели выражались в абсолютных значениях (n) и долях (q). Количественные показатели в зависимости от характера распределения согласно критерию Колмогорова–Смирнова (K–S, p>0,2) были выражены в виде средних и стандартной ошибки средних значений (M±m) при распределении, близком к нормальному, или в виде медианы и квартильных отклонений (Me[25,75 IQR]) – при распределении, отличном от нормального. Для сравнения независимых групп использовались парный параметрический критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) и непараметрический U-тест Манна–Уитни–Уилкоксона (при не нормальном распределении признаков). С целью определения связи между признаками рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона или Спирмана при нормальном и не нормальном распределении признаков соответственно. Влияние факторов на исходы определялось в параметрическом дисперсионном анализе и дисперсионном анализе Краскела–Уоллиса в случаях нормального и отличного от нормального распределения признака соответственно. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

Исследование проведено с информированного согласия пациентов/их законных представителей, согласно «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием чело-

века» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

РЕЗУЛЬТАТЫ

IgA-нефропатия была выявлена у 3 детей с синдромом Альпорта (q=0,03): у пациентов с исходной микрогематурией отмечалось возникновение синфарингеальной макрогематурии и значимого нарастания уровня протеинурии с формированием СРНС в одном случае (табл. 1).

Морфологическая характеристика IgA-нефропатии была сопоставима у всех 3 пациентов с синдромом Альпорта, включая степень ФСГС (10% vs 12% vs 8% у 1.Д, 2.Д, 3.М соответственно); ни у одного из детей не было выявлено значимых тубулоинтерстициальных изменений и полулуний.

Особенностью морфологической картины почечной ткани были выраженные изменения ГБМ по данным ЭМ у подростка с аутосомным гетерозиготным вариантом в гене *COL4A3* в виде ее диффузного утолщения и расслоения (рис. 1); у мальчика с X-сцепленным вариантом СА было выявлено очаговое истончение ГБМ (см. рис. 2); ЭМ не была проведена в одном случае.

В отличие от группы сравнения пациенты с IgA-нефропатией на фоне синдрома Альпорта были младше, хотя разница в возрасте между группами не достигала статистической значимости (табл. 2).

Несмотря на сходную степень снижения клубочковой фильтрации и выраженность морфологических изменений почечной ткани (табл. 3), для детей основной группы была характерна протеинурия нефротического уровня в дебюте заболевания (табл. 2).

В динамике наблюдения (длительность катамнеза 3,8±1,4 года) частота АГ увеличилась в группе сравнения (0,28 vs 0,5, p>0,05) и оставалась неизменной в основной группе (0,66 vs 0,66). pСКФ значимо не изменилась у пациентов с синдромом Альпорта (91±24 vs 87±16 мл/мин/1,73 м², p>0,05) и у пациентов группы сравнения (90,8±24 vs 91±13 мл/мин/1,73 м², p>0,05), однако, в группе сравнения было отмечено увеличение частоты снижения pСКФ в динамике (0,44 vs 0,61, p>0,05), в то время как в основной группе снижение pСКФ сохранялось у одного пациента (0,33 vs 0,33). Несмотря на тенденцию к более частому возникновению новых случаев АГ и снижения pСКФ у детей группы сравнения, у пациентов с синдромом Альпорта отмечался более значимый уровень протеинурии как в дебюте IgA-нефропатии (1450[960;1600] vs 350[130;1000] мг/м²/сут в основной и группе сравнения соответственно; p=0,045), так и при катамнестическом обследовании (800[0;1150] vs 30[10;100]

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов с IgA-нефропатией на фоне синдрома Альпорта
Characteristics of patients with IgA-nephropathy and Alport syndrome

Пациент №.пол	Генетический вариант	Клинические проявления СА (возраст)	IgA-нефропатия: возраст дебюта, клинко-лабораторные проявления	IgA-нефропатия: MESTC характеристика; структура ГБМ	Терапия * (эффект); возраст, лабораторные данные при последнем обследовании
1.Д	<i>COL4A4</i> с.4760C>G (p.Pro1587Arg)	Семейная гематурия; микрогематурия (3 года)	4 года: СРНС, макрогематурия, рСКФ 112 мл/мин/1,73 м ²	M1E1S1T0C0	Пр, ЦФ, ММФ (ремиссия), иАПФ; 7 лет: рСКФ 102 мл/мин/1,73 м ² , протеинурия –отр.
2.Д	<i>COL4A3</i> с.4743T>G (p.Phe1581Leu)	Семейная гематурия; микрогематурия (1 год), макрогематурия (1,5 года), протеинурия (12 лет), периферическая ретинопатия (15 лет)	13 лет: макрогематурия, протеинурия 1450 мг/м ² /сут, рСКФ 63 мл/мин/1,73 м ²	M1E0S1T0C0; утолщение, рас-слоение ГБМ	Пр, ММФ (без эффекта); иАПФ; 17 лет: рСКФ 91 мл/мин/1,73 м ² , протеинурия 1150 мг/м ² /сут
3.М	<i>COL4A5</i> с.2041G>A (p.Gly681Ser)	Микрогематурия (2 года)	15 лет: макрогематурия, протеинурия 960 мг/м ² /сут, рСКФ 92 мл/мин/1,73 м ²	M1E1S1T0C0; очаговое истончение ГБМ	иАПФ; 17 лет: рСКФ eGFR 70 мл/мин/1,73 м ² , протеинурия 800 мг/м ² /сут

*Пр – преднизолон, ЦФ – циклофосфан, ММФ – мофетил микофенолат, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

*Pr – prednisolone, Cyph – cyclophosphamide, MMF – mycophenolate mofetil, ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors

мг/м²/сут в основной и группе сравнения, соответственно; $p=0,048$). Высокий уровень протеинурии сохранялся у 2 детей основной группы (табл. 4), в том числе у подростка, получавшего преднизолон и мофетила микофенолат; пациент со СРНС вышел в полную клинко-лабораторную ремиссию на фоне сочетанной иммуносупрессивной терапии (см. табл. 1).

Таблица 2 / Table 2

Характеристика групп пациентов в дебюте IgA-нефропатии
Characteristics of patient groups at the onset of IgA nephropathy

Показатель	Основная группа (n=3)	Группа сравнения (n=25)	p
Мальчики/девочки	1/2	17/8	>0,05
Возраст, М±m, лет	9±4,2	13±2,7	>0,05
АГ, q	0,66	0,28	>0,05
Протеинурия нефротического уровня, q	1	0,32	0,023
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	91±24	90,8±24	>0,05
Снижение рСКФ, q	0,33	0,44	>0,05

Таблица 3 / Table 3

Морфологическая характеристика IgA-нефропатии (шкала MESTC) по группам
Morphological characteristics of IgA nephropathy (MESTC score) by groups

Показатель	Основная группа (n=3)	Группа сравнения (n=25)	p
M1, q	1	0,88	>0,05
E1, q	0,66	0,6	>0,05
S1, q	1	0,68	>0,05
T1, q	0	0,52	>0,05
C1/C2, q	0	0,4	>0,05

Наличие синдрома Альпорта ассоциировалось с развитием протеинурии нефротического уровня в дебюте ($r=0,41$, $p=0,008$) и сохранением протеинурии высокого уровня ($r=0,38$, $p=0,012$) в динамике наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ

IgA-нефропатия является самым распространенным вариантом гломерулонефрита в популяции и встречается в среднем у 2,5 на 100 000 взрослых [11]. Последние популяционные генетические исследования показывают, что гетерозиготные варианты в генах *COL4A3* и *COL4A4* выявляются в 1 % случаев, в гене *COL4A5* – приблизительно у 1 на 2000 человек [12]. Это предполагает редкое сочетание двух заболеваний у одного пациента в случае их независимого возникновения: наличие синдрома Альпорта ожидаемо приблизительно у 1 % пациентов с IgA-нефропатией. Однако известно, что легкие случаи IgA-нефропатии часто остаются не диагностированными: клинически значимые про-

Таблица 4 / Table 4

Характеристика групп пациентов с IgA-нефропатией в динамике наблюдения
Characteristics of groups of patients with IgA nephropathy in the course of follow-up

Показатель	Основная группа (n=3)	Группа сравнения (n=18)	p
Возраст, М±m, лет	12,3±5,2	15±1,8	>0,05
АГ, q	0,66	0,5	>0,05
Протеинурия >500 мг/м ² /сут, q	0,66	0,06	0,006
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	87±16	91±13	>0,05
Снижение рСКФ, q	0,33	0,61	>0,05

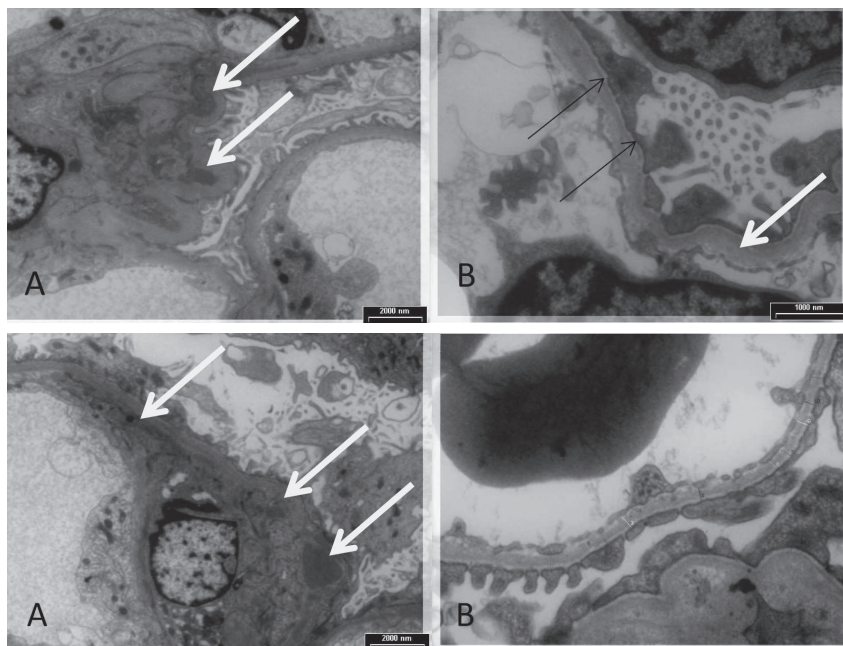


Рисунок 1. Данные электронной микроскопии почечной ткани, пациент 2 (Ув. 1000): А – парамезангиальные депозиты (стрелки); В – утолщение и расслоение ГБМ (белая стрелка), распластывание малых отростков подоцитов (черные стрелки)
Figure 1. Electron microscopy of the renal tissue, patient 2 (x1000): A – paramesangial deposits (arrows); B – thickening and stratification of the GBM (white arrow), podocytes foot processes effacement (black arrows).

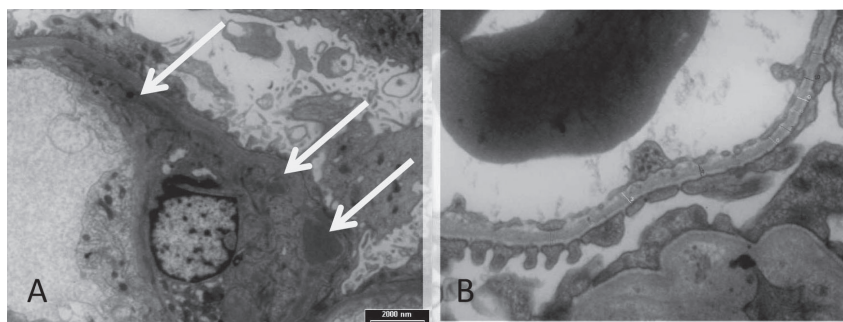


Рисунок 2. Данные электронной микроскопии почечной ткани, пациент 3 (Ув. 2000): А – мезангиальные и парамезангиальные депозиты (стрелки); В – очаговое истончение ГБМ (средняя толщина ГБМ при промерах 110 нм).
Figure 2. Electron microscopy of the renal tissue, patient 3 (x2000): A – mesangial and paramesangial deposits (arrows); C – focal thinning of GBM (average thickness of GBM is 110 nm).

явления заболевания имеют около $\frac{3}{4}$ молодых пациентов [13], данные аутопсии показывают, что около 5% популяции могут иметь не диагностированный IgA-гломерулонефрит [14]. И в этом случае ожидаемое количество пациентов с IgA-нефропатией в любой выборке, включая пациентов с синдромом Альпорта, составляет 5 на 100 случаев.

Секвенирование экзона у пациентов с IgA-нефропатией выявило наличие генетических вариантов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* в 10% случаев спорадических и в 20% случаев семейных форм гломерулонефрита [7–9], что выше ожидаемой частоты сочетания двух заболеваний. Это позволило предположить, что генетически обусловленное нарушение структуры ГБМ при синдроме Альпорта является одним из факторов, способствующих развитию IgA-нефропатии.

В представленном исследовании сочетание двух заболеваний было выявлено у 3% пациентов, что не выше предполагаемой частоты, если опираться на исследования, показывающие, что IgA-нефропатию имеют около 5% популяции в целом [14]. Результаты проведенного нами анализа свидетельствуют о более тяжелом течении IgA-нефропатии у детей с синдромом Альпорта: несмотря на сходную выраженность морфологических изменений почечной ткани, определяемых по шкале MESTC, пациенты с синдромом Альпорта имели протеинурию нефротического уровня в дебюте IgA-нефропатии с сохранением протеинурии высокого уровня в динамике наблюдения. Роль генетических вариантов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* в более тяжелом течении IgA-нефропатии также была показана французской группой исследователей: 3 из 4 пациентов

с IgA-нефропатией на фоне синдрома Альпорта развили нефротический синдром в дебюте заболевания, несмотря на сопоставимые возраст и выраженность морфологических изменений почечной ткани, уровень протеинурии был статистически значимо выше в группе детей с сочетанной патологией почек по сравнению с группой с изолированной IgA-нефропатией [9]. Дети с гломерулонефритом на фоне коллагенопатии также имели более низкую скорость клубочковой фильтрации в анамнезе, что, вероятно, связано с развитием более значимой степени гломерулосклероза, подтвержденного серией повторных нефробиопсий [9]. Тяжелое течение IgA-нефропатии при патологии $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -цепей коллагена IV типа может быть обусловлено дефектом репарации поврежденной вследствие IgA-нефропатии ГБМ [15, 16], а также более выраженной степенью подоцитопении – основного фактора, определяющего тяжесть гломерулонефрита и прогрессирование синдрома Альпорта [17–19].

К значимому результату нашей работы можно отнести демонстрацию эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентки со СРНС на фоне сочетанного заболевания почек с развитием полной клинико-лабораторной ремиссии нефротического синдрома. Это показывает, что выявление генетических вариантов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* у пациентов не является противопоказанием к иммуносупрессивной терапии IgA-нефропатии [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование выявило, что IgA-нефропатия встречается приблизительно у 3% пациентов с синдромом Альпорта.

Синдром Альпорта, вероятно, предрасполагает не к развитию IgA-нефропатии, а является фактором риска более тяжелого течения гломерулонефрита.

Основными ограничениями данного исследования являются: малая выборка и небольшой срок катamnестического наблюдения за пациентами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Gast C, Pengelly RJ, Lyon M et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 961–970. doi: 10.1093/ndt/gfv32
- Yao T, Udwan K, John R et al. Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(2):213–223. doi: 10.2215/CJN.08750718
- Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4): 592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614
- Савенкова НД, Чахалия МИ. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2019;23(5):17–28. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
- Savenkova ND, Chakhalian MI. Clinical-genetic features and therapy strategy of hereditary congenital and infantile nephrotic syndrome in children (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):17–28 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
- Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(2):142–151. doi: 10.1056/NEJMoa1806891
- Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. *Nephrol Dial Transplant* 2021; Feb 3;gfab019. doi: 10.1093/ndt/gfab019
- Li Y, Groopman EE, D'Agati V et al. Type IV Collagen mutations in familial IgA nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020; 5(7):1075–1078. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.011
- Stapleton CP, Kennedy C, Fennelly NK et al. An Exome sequencing study of 10 families with IgA nephropathy. *Nephron* 2020; 144:72–83. doi: 10.1159/000503564
- Cambier A, Robert T, Hogan J et al. Rare collagenous heterozygote variants in children with IgA nephropathy. *Kidney Int Rep* 2021; 6(5):1326–1335. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.022
- Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019; 179(7):942–952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600
- Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, Ngai C. A systematic literature review of the epidemiology, health-related quality of life impact, and economic burden of immunoglobulin A nephropathy. *J Health Econ Outcomes Res* 2021; 8(2):36–45. doi: 10.36469/001c.26129
- Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY et al. Prevalence estimates of predicted pathogenic COL4A3–COL4A5 variants in a population sequencing database and their implications for Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 2273–2290. doi:10.1681/ASN.2020071065
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368:2402–2414. doi: 10.1056/NEJMra1206793
- Waldherr R, Rambausek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:943–946. doi: 10.1093/ndt/4.11.943
- Masuda Y, Yamanaka N, Ishikawa A et al. Glomerular basement membrane injuries in IgA nephropathy evaluated by double immunostaining for $\alpha 5(IV)$ and $\alpha 2(IV)$ chains of type IV collagen and low-vacuum scanning electron microscopy. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(3):427–435. doi: 10.1007/s10157-014-1008-8
- Lin X, Suh JH, Go G, Miner JH. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4):687–692. doi: 10.1681/ASN.2013070798
- Lemley KV, Lafayette RA, Safai M et al. Podocytopenia and

disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61(4):1475–1485. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00269.x

18. Tsuji K, Suleiman H, Miner JH et al. Ultrastructural characterization of the glomerulopathy in Alport mice by helium ion scanning microscopy (HIM). *Sci Rep* 2017; 7:11696. doi:10.1038/s41598-017-12064-5

19. Clark SD, Nabity MB, Cianciolo RE et al. X-Linked Alport dogs demonstrate mesangial filopodial invasion of the capillary tuft as an early event in glomerular damage. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168343. doi: 10.1371/journal.pone.0168343

Сведения об авторах:

Аксенова Марина Евгеньевна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул.Талдомская, д. 2. НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, ведущий научный сотрудник. Тел.: (495) 4832183; E-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Проф. Столяревич Екатерина Сергеевна, д-р мед. наук
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. ГБУЗ «ГКБ №52», патологоанатомическое отделение. Тел.: (499)1962011; E-mail: stolyarevich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0402-8348

Повилайтте Патриция Эдмундовна, д-р мед. наук
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А. ГБУ Ростовское областное патологоанатомическое бюро. Тел.: (863)2220383; E-mail: pprovilaitte@ropab.net. ORCID: 0000-0002-0934-0349

About the authors:

Leading Researcher Marina E. Aksenova, MD, PhD
Affiliation: 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya st, 2, build. Y.Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics at Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology department. Phone: (495)4832183; E-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Prof. Ekaterina S. Stolyarevich MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 123182, Russia, Moscow, Pehotnaya st, 3, build. City Clinical Hospital №52, pathoanatomical department. Phone: (499)1962011; E-mail: stolyarevich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0402-8348

Paricia E. Povilaitite MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 344015, Russia, Rostov-on-Don, Blagodatnaya st., 170A, build. Rostov Region Pathoanatomical Bureau. Phone: (863)2220383; E-mail: pprovilaitte@ropab.net. ORCID: 0000-0002-0934-0349

Вклад авторов: Аксенова М.Е. – идея, сбор и обработка материала, написание статьи; Столяревич Е.С. – проведение морфологических исследований почечной ткани, написание и редактирование статьи; Повилайтте П.Э. – проведение морфологических исследований почечной ткани, подготовка иллюстраций, написание статьи.

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

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

Статья поступила в редакцию 10.02.2022;
одобрена после рецензирования 01.06.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 10.02.2022;
approved after reviewing 01.06.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© З.Р. Баширова, И.М. Османов, 2022
УДК[616.61-002-056.7-053.2-03 : 612.015.3]-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-80-88

ФАКТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА В КРОВИ И МОЧЕ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СИНДРОМА АЛЬПОРТА У ДЕТЕЙ

Зиля Рамилевна Баширова^{1✉}, Исмаил Магомедтагирович Османов²

¹ Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Москва, Россия;

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой, Москва, Россия

¹Z-Bash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3915-8617>

²dgkb-bashlyayevoy@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Альпорта – редкое наследственное заболевание почек, проявляющееся прогрессирующей почечной недостаточностью. Между пациентами с синдромом Альпорта существуют значительные различия в прогрессировании заболевания. Выявление пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования, чтобы оптимально соотносить пользу и риск для назначения терапии, стало особенно важным в настоящее время. В этом исследовании мы хотели оценить, связаны ли факторы протеолиза в крови и моче с характером течения и оценить их прогностическое значение для детей с синдромом Альпорта. **ЦЕЛЬ:** определить уровень в сыворотке крови и экскрецию с мочой ММП-2, ММП-3 и ММП-9 и их ингибиторов ТИМП-1 и 2, ПАИ-1, установить связь их изменений с характером течения синдрома Альпорта у детей в качестве дополнительного критерия прогрессирования. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании включено 32 ребенка с синдромом Альпорта. Уровень ММП-2, ММП-3 и ММП-9 и их ингибиторов ТИМП-1 и 2, ПАИ-1 в сыворотке крови и моче определяли методом ИФА. Снижение рСКФ на $\geq 30\%$ за 2 года от исходного уровня было выбрано для обозначения прогрессирующего течения синдрома Альпорта. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 28,1 % детей с синдромом Альпорта было прогрессирующее течение заболевания, у 71,9 % – медленно прогрессирующее. Частота снижения ММП-9 и повышения ТИМП-1 как в крови (88,9 против 43,5 % и 77,8 против 21,7 %; $p=0,044$ и $0,006$ соответственно), так и в моче (100 против 47,8 % и 88,9 против 30,4 %; $0,012$ и $0,005$ соответственно) статистически значимо чаще были выявлены у детей с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания, чем при медленно прогрессирующем. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные нашего исследования свидетельствуют о том, что матриксная металлопротеиназа 9-го типа и тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа могут быть рассмотрены в качестве факторов риска прогрессирования синдрома Альпорта у детей.

Ключевые слова: прогрессирование, дети, синдром Альпорта, матриксная металлопротеиназа, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа

Для цитирования: Баширова З.Р., Османов И.М. Факторы протеолиза в крови и моче как прогностические маркеры прогрессирования синдрома Альпорта у детей. *Нефрология* 2022;26(4):80-88. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-80-88

FACTORS OF PROTEOLYSIS IN BLOOD AND URINE AS PROGNOSTIC MARKERS OF PROGRESSION OF ALPORT SYNDROME IN CHILDREN

Zilya R. Bashirova^{1✉}, Ismail M. Osmanov²

¹ Veltischev Research And Clinical Institute For Pediatrics Of The Pirogov Russian National Research Medical University. 125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2, Russia

² Moscow state budgetary healthcare institution «Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyayeva, Moscow City Health Department». 125373, Moscow, Geroyev panfilovtsev street, 28, Russia

¹Z-Bash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3915-8617>

²dgkb-bashlyayevoy@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

ABSTRACT

BACKGROUND. Alport syndrome is a rare hereditary kidney disease that causes progressive renal failure. There are significant differences in the progression of the disease between patients with Alport syndrome. Identifying patients with a high risk of rapid progression in order to optimally balance benefits and risks for prescribing therapy has become particularly important at this time. In this study, we wanted to assess whether the factors of proteolysis in blood and urine are associated with the nature of the course and to assess their prognostic value for children with Alport syndrome. **THE AIM:** To determine the level in blood serum and urinary excretion of MMP-2, MMP-3 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and 2, PAI-1, to show the relationship of their changes with the character of the course of Alport syndrome in children as an additional criterion for progression. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 32 children with Alport syndrome. The level of MMP-2, MMP-3 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and 2, PAI-1, in blood serum and urine was determined by ELISA. A decrease in eGFR of $\geq 30\%$ at 2 years from baseline was chosen to indicate a progressive course of Alport syndrome. **RESULTS.** 28.1 % of children with Alport syndrome had a progressive course of the dis-

ease, 71.9% had a slowly progressive course. The frequency of a decrease in MMP-9 and an increase in TIMP-1 both in blood (88.9 versus 43.5% and 77.8 versus 21.7%; $p = 0.044$ and 0.006 , respectively) and in urine (100 versus 47, 8% and 88.9 versus 30.4%; 0.012 and 0.005 , respectively) were statistically significantly more often detected in children with Alport syndrome with a progressive course of the disease than in a slowly progressive course. **CONCLUSION.** Type 9 matrix metalloproteinase and type 1 tissue matrix metalloproteinase inhibitor can be considered as risk factors for the progression of Alport syndrome in children.

Keywords: progression, children, Alport syndrome, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of type 1 matrix metalloproteinases

For citation: Bashirova Z.R., Osmanov I.M. Factors of proteolysis in blood and urine as prognostic markers of progression of Alport syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):80-88 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-80-88

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Альпорта – наследственное заболевание почек, которое характеризуется торпидной гематурией, протеинурией, прогрессирующей почечной недостаточностью, нейросенсорной тугоухостью или типичными глазными изменениями (передний лентиконус), которые вызваны мутациями в генах *COL4A5*, *COL4A3* или *COL4A4* [1].

Альфа-цепи коллагена 4-го типа в основном расположены в почках, глазах и улитке. В 1927 г. синдром наследственного нефрита и глухоты описал британский врач А. Сесил Альпорт. Синдром Альпорта обусловлен мутациями в генах *COL4A3* (OMIM, #120070), *COL4A4* (OMIM, #120131) или *COL4A5* (OMIM, #303630), кодирующих цепи коллагена IV α 3, α 4 и α 5. Синдром Альпорта может передаваться как X-сцепленное, аутосомно-рецессивное или аутосомно-доминантное заболевание, частота встречаемости приблизительно 80, 15 и 5% соответственно [2, 3]. Распространенность X-сцепленного синдрома Альпорта оценивается в 1:10 000 населения, в то время как распространенность аутосомно-рецессивного синдрома Альпорта оценивается в 1:50 000 [4]. Прогноз при X-сцепленной форме болезни, наиболее распространенном типе синдрома Альпорта: около 50% мужчин нуждаются в диализе или трансплантации почки в возрасте до 30 лет, 80% – к 40 годам и 100% – к 60 годам. Пациенты женского пола с X-сцепленным синдромом Альпорта имеют более благоприятный прогноз: у около 12% развивается терминальная стадия почечной недостаточности к 45 годам. К 60 годам этот показатель увеличивается примерно до 30%, а к 80 годам показатель ТПН приближается к 40%. Установлено, что среди женского населения протеинурия и потеря слуха являются факторами риска прогрессирования ТПН. Для сравнения, аутосомно-рецессивная форма синдрома Альпорта может вызывать почечную недостаточность к 20 годам, в то время как аутосомно-доминантная форма заболевания обычно приводит к задержке ТПН до среднего возраста [5].

В современной клинической практике нефролога прогрессирование синдрома Альпорта определяется регулярными измерениями суточной по-

тери белка и фильтрационной функции почек. Однако эти параметры недостаточно чувствительны, чтобы предсказать прогрессирование синдрома Альпорта. Поэтому необходимы дополнительные биомаркеры для лучшего прогнозирования прогрессирования синдрома Альпорта.

Синдром Альпорта прогрессирует через последовательные этапы, начиная с изолированной гематурии, за которой следуют умеренная альбуминурия, тяжелая протеинурия и снижение фильтрационной функции почек в указанном порядке. Интервал между этапами варьирует от пациента к пациенту и зависит в первую очередь от пола и генотипа *COL4A*. Спектр скорости прогрессирования очень широк: от очень быстрого, требующего заместительной почечной терапии в подростковом или раннем взрослом возрасте, до очень медленного со смертью в пожилом возрасте с нормальной функцией почек [6].

В настоящее время целью терапии болезни почек Альпорта является максимально возможное безопасное увеличение интервалов между этапами прогрессирования. Данные экспериментальных исследований и исследований на людях показывают, что эта цель может быть эффективно достигнута с помощью лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, достигая оптимальных результатов, если его начать до того, как СКФ начнет снижаться [7–9]. Согласно недавнему консенсусу, лечение следует начинать у всех пациентов с явной протеинурией, стремясь к максимальной рекомендованной дозе (исходя из максимальной дозы рамиприла 6 мг/м² в день для детей), которую пациент будет переносить. Умеренная альбуминурия является показанием к началу лечения у пациентов мужского пола с вариантами *COL4A5*, прогнозирующими быстрое прогрессирование почечной недостаточности, а также у пациентов мужского и женского пола с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта [10]. К тому же в последнее время некоторые новые препараты для лечения синдрома Альпорта прошли клинические испытания или были разработаны в лабораториях, в частности, бардоксолон [11]. Для этого лечения особенно следует выбирать пациентов с высокой вероятностью быстрого прогресси-

рования заболевания, чтобы оптимально соотносить пользу и риск. В связи с этим проблема ранней диагностики прогрессирования синдрома Альпорта у детей и выявление новых маркеров фиброза почек с целью замедления прогрессирующего снижения фильтрационной функции почек до терминальной ХПН является весьма актуальной в современной нефрологии. Установление новых маркеров прогрессирования позволит дополнить имеющиеся факторы стратификации риска развития тХПН для своевременного начала терапии.

При синдроме Альпорта гипертензия и протеинурия способствуют прогрессированию болезни [12], активируя ренин-ангиотензиновую систему [13], которая вносит существенный вклад в развитие гломерулосклероза. Также хорошо известно, что синдром Альпорта – это разновидность гломерулярной болезни с типичными патологическими изменениями базальной мембраны клубочков. Однако в последние годы во многих исследованиях описываются тубулоинтерстициальные поражения при синдроме Альпорта, включая тубулоинтерстициальную инфильтрацию CXCR3-положительными Т-клетками (CXCR3 – воспалительный Т-клеточный хемокиновый рецептор) при синдроме Альпорта человека и интерстициальный фиброз, апоптоз клеток канальцев и атрофию канальцев на моделях животных с синдромом Альпорта [14–16]. Лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента снижает протеинурию и ослабляет повреждение канальцев и фиброз почек, но не улучшает патологические изменения ГБМ [7,17].

Таким образом, в экспериментальных и клинических исследованиях показано, что повреждение канальцев и интерстициальный фиброз способствуют прогрессированию синдрома Альпорта. К тому же известно, что прогрессирование хронической болезни почек любой природы, в том числе и синдрома Альпорта, определяется развитием тубулоинтерстициального фиброза, который сегодня рассматривают как патоморфологический субстрат почечной недостаточности [18]. В нескольких независимых когортах пациентов с хроническим заболеванием почек различной этиологии была показана ключевая роль в процессах протеолиза в почке и связь с риском прогрессирования ХБП и неблагоприятным почечным исходом роль системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов (тканевые ингибиторы ММП (ТИМП), ингибитор активатора плазминогена I типа – ПАИ-I). В этом исследовании мы хотели оценить, связаны ли факторы протеолиза в крови и моче с характером течения синдрома Альпорта у детей и оценить их прогностическое значение для детей с синдромом Альпорта.

Таким образом, прогрессирование хронической болезни почек любой природы, в том числе и синдрома Альпорта, определяется развитием тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), который сегодня рассматривают как патоморфологический субстрат почечной недостаточности [19–21]. В этой связи особую актуальность приобретают изучение механизмов формирования ТИФ и разработка новых методов его торможения с целью пролонгирования додиализного этапа течения синдрома Альпорта у детей.

По литературным данным, показано, что в основе формирования ТИФ лежит дисбаланс между синтезом и протеолизом компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Главную роль в процессах расщепления компонентов ЭЦМ играют матриксные металлопротеиназы, протеолитическая активность которых регулируется системой ингибиторов, включающей тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитор активатора плазминогена I типа (ПАИ-I) [22].

При прогрессировании синдрома Альпорта увеличивается степень тубулоинтерстициального повреждения и фиброза, а матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы играют ключевую роль в этих процессах.

В этом исследовании мы хотели исследовать ассоциации факторов протеолиза в сыворотке крови и моче с характером течения синдрома Альпорта, как маркер повреждения канальцев и интерстициального фиброза у детей, и определить возможность и целесообразность использования их в качестве факторов прогрессирования.

Цель: определить уровень в сыворотке крови и экскрецию с мочой ММП-2, ММП-3 и ММП-9 и их ингибиторов ТИМП-1 и 2, ПАИ-I, установить связь их изменений с характером течения синдрома Альпорта у детей, оценить значение нарушений в системе ММП/ТИМП в качестве дополнительного критерия прогрессирования синдрома Альпорта.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 32 ребенка с синдромом Альпорта (15 мальчиков и 17 девочек), которые находились в отделении наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 10,5 (7,5; 15): медиана возраста мальчиков – 10,0 (8,0; 15,0) лет, медиана

возраста девочек – 11,0 (6,0; 15,0) лет, продолжительность катамнестического наблюдения: медиана длительности наблюдения – 5,5 лет (3,5–6,5).

Критерием включения в исследование являлось наличие синдрома Альпорта у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Критерии исключения: дети с гематуриями другого генеза (болезнь тонких базальных мембран, семейная IgA-нефропатия, гематурия при системных заболеваниях).

Диагностические признаки синдрома Альпорта (в дополнение к основной характеристике, наличие торпидной гематурии более 3 мес., пациенты удовлетворяют одной или нескольким вторичным характеристикам): главный критерий – стойкая гематурия; вторичные признаки – мутации в генах коллагена IV типа – это относится к гомозиготной или гетерозиготной мутации *COL4A3* или *COL4A4*, или гетерозиготной, мужской пол, или гетерозиготным (женщина) мутациям *COL4A5* гена, аномальная экспрессия коллагена IV типа (цепь $\alpha 5$ -коллагена IV типа существует не только в базальной мембране клубочка и капсуле Боумена, но и в базальной мембране кожи. После иммуноокрашивания с использованием антитела против $\alpha 5$ -цепи нормальные клубочки и базальная мембрана кожи окрашиваются линейно и непрерывно. Однако клубочки, капсула Боумена и базальная мембрана кожи у пациентов мужского пола с X-сцепленным синдромом Альпорта полностью отрицательны. В клубочках частично окрашены капсула Боумена и базальная мембрана кожи пациенток. При аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта цепи $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ не окрашиваются в базальных мембранах клубочков, тогда как в капсуле Боумена и коже показано нормальное окрашивание $\alpha 5$ -цепей, нарушения, специфичные для базальной мембраны клубочков, специфические аномалии базальной мембраны клубочков включают широкое неравномерное утолщение базальной мембраны клубочков. Обширное истончение базальной мембраны клубочка, часто наблюдаемое при доброкачественной семейной гематурии, также наблюдается при синдроме Альпорта, который может быть единственным обнаружением базальной мембраны клубочка. В этих случаях высока вероятность синдрома Альпорта, если в этих случаях наблюдаются потеря слуха, глазные аномалии или семейная история почечной недостаточности; дополнительные признаки – семейный анамнез заболеваний почек, двусторонняя нейросенсорная глухота, глазные аномалии (специфические глазные аномалии включают передний лентиконус, заднюю субкапсулярную катаракту, заднюю полиморфную дистрофию и пятна на сетчатке), диффузный лейкомиотоз [23, 24].

Впоследствии всем детям диагноз «синдром Альпорта» был подтвержден либо проведением морфологического исследования нефробиоптата, либо проведением молекулярно-генетического исследования методом NGS. Все дети с синдромом Альпорта, включенные в исследование, имели X-сцепленный тип наследования.

Функциональное состояние почек – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле G.J. Schwartz [25].

$СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = \text{рост (см)}/\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)} \times \text{коэффициент, равный } 48,6 \text{ у девочек и мальчиков младше } 12 \text{ лет и } 61,6 \text{ у мальчиков старше } 12 \text{ лет}$ в соответствии с классификацией хронической болезни почек Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек» (K/DOQI) [26].

Определение прогрессирующего течения синдрома Альпорта. Снижение рСКФ на $\geq 30\%$ за 2 года от исходного уровня было выбрано для обозначения прогрессирующего течения синдрома Альпорта (на основании заключения Консорциума прогнозов ХБП, который установил, что снижение рСКФ на $\geq 30\%$ за 2 года от исходного связано с существенным риском почечной недостаточности при ХБП с рСКФ как с $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, так и с рСКФ $> 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [27].

С целью определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в качестве предикторов прогрессирования синдрома Альпорта все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от снижения рСКФ за 2 года:

- 1) медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта определялось при снижении рСКФ на $< 30\%$ за 2 года от исходного уровня;
- 2) быстро прогрессирующее течение синдрома Альпорта определялось при снижении рСКФ на $\geq 30\%$ за 2 года от исходного уровня (далее в тексте «прогрессирующее течение»).

В исследуемых группах иммуноферментным методом проводилось определение уровня экскреции с мочой ММП-2, ММП-3, ММП-9 – протеаз, которые расщепляют основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), а также ингибиторов матриксных металлопротеиназ – ТИМП-1, ТИМП-2 в моче, ПАИ-1 в моче (первая порция утренней мочи в количестве 10 мл). Определение ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 в моче – с помощью набора реактивов ELISA/R&D Systems Quantikine, США; PAI-1-определяли иммуноферментным методом реактивами фирмы «Technoclone» (Австрия). Исследования показателей в моче проводилось с использованием метода твердофазного энзим-связанного иммуносорбент-

ного анализа (Elisa–enzyme-linked immunosorbent assay) на лабораторном счетчике «Wallac 1420 Multilabel Counter» (Victor 2) (Финляндия). Концентрацию медиатора в моче определяли по калибровочной кривой, которая строилась с использованием стандартных растворов с известной концентрацией прилагаемых к набору реактивов. Для стандартизации уровня ММП и их ингибиторов в моче все показатели у обследуемых детей пересчитывали на уровень креатинина в моче в мкмоль/л и выражали в мкмоль/мкмоль Сг.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных статистических программ «SPSS Statistics v.26.0» («SPSS Inc IBM Company», США) и «GraphPad Prism 8.0» («GraphPad Software, San Diego, CA», США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовал критерий Шапиро–Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. При отличии от нормального распределения признаков оценивали медиану, разброс величин по отношению к медиане по показателю интерквартильного размаха [25–75 процентиля]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении групп для независимых выборок по одному признаку использовал непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия Фишера. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от характера течения синдрома Альпорта: 1-ю группу составили дети с медленно прогрессирующим течением синдрома Альпорта – 23 (71,9%) ребенка: 8 мальчиков и 15 девочек, медиана возраста – 10,0 лет (6,0–15,0), 2-я группа – прогрессирующее течение было у 9 детей: 7 мальчиков и 2 девочки, медиана возраста – 13,0 лет (9,0–15,0).

У детей с синдромом Альпорта наследственность былаотягощена в 87,5% случаев (28 детей), из них в семьях ранняя (до 30 лет) терминальная хроническая почечная недостаточность была констатирована в 50% случаев (у 14 семей). В 6,25% случаев (у 2 детей) наследственность по синдрому Альпорта неотягощена, что предполагает заболевание *de novo*. У 2 детей (6,25%) нет данных для анализа родословной одного из родителей. Все 32 ребенка (100%) имели Х-сцепленный тип наследования синдрома Альпорта.

У всех детей с синдромом Альпорта в 100% случаев дебют заболевания с мочевого синдрома с

микрогематурией, медиана возраста выявления мочевого синдрома 18 мес (10,5–36). Суточная потеря белка с мочой у 14 детей была нормальной (экскрецией белка с мочой менее 100 мг/м²/24 ч), суточная потеря белка более 100 мг/м²/24 ч и менее 1000 мг/м²/24 ч – у 11 человек, СПБ нефротического уровня (более или равно 1000 мг/м²/24 ч) имели 7 детей. Интермиттирующая макрогематурия, возникающая в большинстве случаев во время интеркуррентных заболеваний, имела место у 62,5% детей с синдромом Альпорта ($n=20$). Средний возраст возникновения макрогематурии – 32 мес (12–42). Снижение концентрационной функции почек в виде никтурии имело место у 75% ($n=24$) детей с СА, гипоизостенурия определялась у 50% детей ($n=16$), снижение осмолярности мочи отмечалось у 56,25% детей ($n=18$).

Все дети получали иАПФ с нефропротективной и/или антигипертензивной целью.

Дети с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения были статистически сопоставимы по возрасту, росту, длительности наблюдения в обеих группах в зависимости от характера течения ($p > 0,05$). При сравнении частоты различий гендерного состава в зависимости от характера течения выявлено, что мальчиков в группе с прогрессирующим течением синдрома Альпорта больше, чем в группе с медленно прогрессирующим ($p=0,049$) (таблица).

При проведении сравнительного анализа показателей функции почек у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения было установлено, что фильтрационная функция почек (мл/мин/1,73 м²) статистически значимо ниже [$p=0,015$; 105,1 (90–110) мл/мин/1,73 м² и 118,9 (105–125) соответственно], а темпы снижения рСКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) – статистически значимо выше [$p=0,005$; 16 (8,0–18,0) и 3,0 (1,5–4,5) соответственно] у детей с прогрессирующим течением заболевания по сравнению с детьми с синдромом Альпорта медленнопрогрессирующим течением. Осмоляльность, аммиак мочи, титрационная кислотность суточной мочи, объем суточного диуреза статистически значимых различий в исследуемых группах не имели ($p \geq 0,05$).

С целью установления связи факторов протеолиза с характером течения синдрома Альпорта у детей проведен частотный анализ изменения изучаемых матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче. В результате анализа было установлено, что частота сниженного уровня ММП-9 ($p=0,044$; 88,9 против 43,5%) и повышенного уровня ТИМП-1 (0,006; 77,8 против 21,7%) в крови статистически значимо чаще отмечается у

детей с прогрессирующим течением заболевания, чем с медленно прогрессирующим. Шансы выявления прогрессирующего течения при наличии указанных факторов существенно возрастали: при сниженном уровне ММП-9 – в 10,7 раза (95% ДИ: 5,11–22), при повышенном уровне ТИМП-1 – в 12,6 раза (1,96–80,7). Теснота выявленных связей между наличием прогрессирующего течения заболевания и перечисленными факторами, оцененная с помощью V Крамера, была относительно сильной для обоих факторов ($V=0,412$ и $V=0,520$ соответственно).

При проведении оценки частоты изменений факторов протеолиза в моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения установлено, что частота сниженного уровня ММП-9 ($p=0,012$; 100 против 47,8%) и повышенного уровня ТИМП-1 ($p=0,005$; 88,9 против 30,4%) в моче статистически значимо чаще встречается у детей с прогрессирующим течением заболевания, чем с медленно прогрессирующим. Шансы выявления прогрессирующего течения при наличии указанных факторов существенно возрастали: при сниженном уровне ММП-9 – в 1,82 раза (95% ДИ: 1,23–2,71), при повышенном уровне ТИМП-1

– в 18,2 раза (1,96–175). Теснота выявленных связей между наличием прогрессирующего течения заболевания и перечисленными факторами, оцененная с помощью V Крамера, была относительно сильной для обоих факторов ($V=0,485$ и $V=0,527$ соответственно) (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с синдромом Альпорта большая вариабельность изменения скорости прогрессирования [28–30]. Результаты генетического исследования устанавливают мутации, однако, не всегда тип мутации при синдроме Альпорта точно может спрогнозировать как быстро пациенты будут прогрессировать.

Целью терапии при синдроме Альпорта является задержка прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности. Доступная на сегодняшний день в нашей стране терапия – исполь-

Таблица / Table

Клинические характеристики детей с синдромом Альпорта при включении в исследование в зависимости от характера течения

Clinical characteristics of children with Alport syndrome when included in the study, depending on the nature of the course

Показатели (n/%) / (Me/ Q_1 – Q_3)	Характер течения синдрома Альпорта		p
	(1) n=23 (71,9%)	(2) n=9 (28,1%)	
Пол (М/Ж, %)	8/15 (34,8/65,2%)	7/2 (77,8/22,2%)	0,049
Возраст при включении в исследование, годы	10 (7,0–14,0)	14,0 (9,0–15,0)	0,564
Рост при включении в исследование, см	139 (124–157,5)	163 (142–170)	0,092
Длительность наблюдения, годы	5,0 (3,0–6,0)	5,5 (3,5–6,5)	0,982

Примечание. (1) – медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; (2) – прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

Notes. (1) – slowly progressive course of Alport syndrome; (2) – progressive course of Alport syndrome.

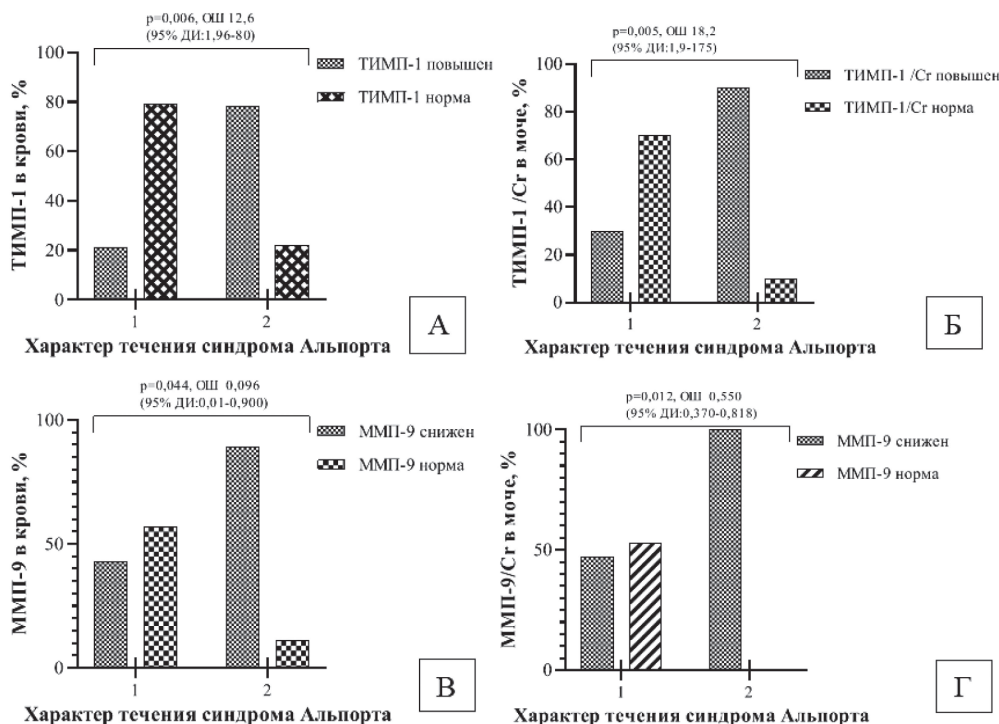


Рисунок. Частота (%) повышения ТИМП-1 в крови (А), ТИМП-1 в моче (Б), снижения ММП-9 в крови (В) и ММП-9 в моче (Г) у детей с синдромом Альпорта в зависимости от характера течения. 1 – медленно прогрессирующее течение синдрома Альпорта; 2 – прогрессирующее течение синдрома Альпорта.

Picture. Frequency (%) of an increase in TIMP-1 in the blood (A), TIMP-1 in urine (B), a decrease in MMP-9 in the blood (C) and MMP-9 in urine (D) in children with Alport syndrome, depending on the course of the disease (1 – slowly progressive course of Alport syndrome; 2 – progressive course of Alport syndrome).

зование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, которая снижает протеинурию, задерживает почечную недостаточность и увеличивает продолжительность жизни в зависимости от времени начала терапии и учитывая генотипические и фенотипические особенности. Однако в настоящее время проблема ранней диагностики прогрессирования наследственных заболеваний почек, в том числе и синдрома Альпорта, и выявление новых маркеров фиброза почек с целью предупреждения развития терминальной ХПН является весьма актуальной в современной нефрологии. Установление новых маркеров прогрессирования позволит дополнить имеющиеся факторы стратификации риска развития тХПН для своевременного начала терапии, когда необходимо сопоставлять риски от побочных эффектов и замедления прогрессирования, например, в настоящее время – это лечение бордоксолоном, который разрешен к применению в некоторых странах, пока не разрешен в РФ.

Хороший биомаркер представляет собой активный механизм, лежащий в основе патогенеза заболевания. Синдром Альпорта – заболевание клубочков с типичными патологическими изменениями базальной мембраны клубочков. Однако у пациентов с синдромом Альпорта сообщалось, что тубулоинтерстициальный фиброз является признаком прогрессирования заболевания почек [7, 32].

В нескольких независимых когортах пациентов с хроническим заболеванием почек различной этиологии была показана ключевая роль в процессах протеолиза в почке и связь с риском прогрессирования ХБП и неблагоприятным почечным исходом роль системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов (тканевые ингибиторы ММП, ТИМП), ингибитор активатора плазминогена 1 типа – ПАИ-1). Факторы протеолиза играют ключевую роль в патогенезе прогрессирующего тубулоинтерстициального повреждения. Увеличением экстрацеллюлярного матрикса с последующим развитием тубулоинтерстициального фиброза [33], который рассматривается как патоморфологический субстрат почечной недостаточности [18, 34].

Прогрессирующий почечный фиброз является результатом дисбаланса между образованием экстрацеллюлярного матрикса и его деградацией. Выявление ранних биомаркеров фиброза почек имеет большое значение для пациентов с хроническими заболеваниями почек, поскольку раннее начало нефропротективной терапии может отсрочить развитие продвинутых стадий ХБП.

Матриксные металлопротеиназы представляют собой большое семейство цинксодержащих ферментов в дополнение к основной роли в ремо-

делировании экстрацеллюлярного матрикса, они также расщепляют ряд поверхностных белков клеток и участвуют в многочисленных клеточных процессах [18, 35–37]. Факторы протеолиза могут быть вовлечены в инициацию и прогрессирование фиброза почек и развитие ХБП [38, 39].

Снижение скорости клубочковой фильтрации более или равно 30% за 2 года от исходного уровня было выбрано для обозначения прогрессирующего течения синдрома Альпорта. По данным нашего исследования, где была проанализирована динамика снижения фильтрационной функции почек, у 28,1% детей с синдромом Альпорта было прогрессирующее течение заболевания, у 71,9% – медленно прогрессирующее. Проведенный анализ связи матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и моче в зависимости от характера течения показал, что факторами риска прогрессирования синдрома Альпорта у детей является снижение ММП-9 в крови [относительный риск=5,1 (2,89–9,2); чувствительность 83%, специфичность 67%, положительная прогностическая ценность 57%, отрицательная прогностическая ценность 89%] и моче [относительный риск=1,82 (1,23–2,71); чувствительность 100%, специфичность 68%, положительная прогностическая ценность 53%, отрицательная прогностическая ценность 100%] и повышение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа в крови [относительный риск=3,59 (2,44–5,26); чувствительность 78%, специфичность 79%, положительная прогностическая ценность 79%, отрицательная прогностическая ценность 78%] и моче [относительный риск=6,36 (3,59–11,2); чувствительность 86%, специфичность 75%, положительная прогностическая ценность 70%, отрицательная прогностическая ценность 89%].

В литературе отсутствуют исследования связи факторов протеолиза у детей с синдромом Альпорта с тяжестью клинических проявлений, а также с течением заболевания. Однако доказано, что факторы протеолиза играют ключевую роль в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса, базальных мембран и цитоскелета клеток. Увеличение уровня тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, сопровождающееся снижением ММП, ассоциируется с усиленным накоплением фиброза в клубочках и особенно в тубулоинтерстиции почки, что приводит к почечной недостаточности [35, 40].

Нарушение баланса между компонентами системы ММП/ингибиторы ММП способствует прогрессированию как воспалительных, так и фиброзных изменений в почке. Можно полагать, что развитие фиброзных изменений в почке с последующим

нарушениями функции почек сопровождается угнетением локально-почечного протеолиза, что может быть следствием как усиленного образования ингибиторов, так и истощения синтеза самих протеаз [35,41–43].

В нашем исследовании у пациентов с синдромом Альпорта с прогрессирующим течением заболевания факторами риска прогрессирующего течения установлены снижение частоты ММП-9 и повышение ТИМП-1 как в крови, так и в моче.

В настоящий момент в литературе накопились данные, подтверждающие полученные нами результаты. В частности, в эксперименте у мышей с врожденным нефротическим синдромом было показано, что длительное персистирование высокой протеинурии приводит к снижению активности в почке ММП-9, что вызывает аномальное накопление экстрацеллюлярного матрикса в почке, тогда как не было значительных различий в активности ММП-3, которая также была статистически сопоставима как в зависимости от течения заболевания, так и выраженности клинических проявлений [44]. В ряде клинических и экспериментальных исследований продемонстрировано увеличение экспрессии ТИМП-1 и ПАИ-1 в ткани почки по мере формирования тубулоинтерстициального фиброза и прогрессирования почечной недостаточности [41, 45, 46]. В нашем исследовании статистически значимых связей ПАИ-1 с характером течения синдрома Альпорта не получено, вероятно, это связано с тем, что все дети, включенные в исследование, находились на терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, а как известно, стимулятором его образования является ангиотензин II [36].

В литературе обсуждается вопрос о том, что ТИМП-1 связан с почечным фиброзом, является многофункциональным белком, и избыточная экспрессия ТИМП-1 может способствовать почечному интерстициальному фиброзу через воспалительные пути [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование синдрома Альпорта проявляется снижением фильтрационной функции почек. Полученные данные нашего исследования свидетельствуют о том, что матриксная металлопротеиназа 9-го типа и тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа могут использоваться в качестве факторов риска прогрессирования синдрома Альпорта у детей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome-insights from

basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(3):170–178. doi:10.1038/nrneph.2012.259

2. Fallerini C, Dosa L, Tita R et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet* 2014;86(3):252–257. doi:10.1111/cge.12258

3. Morinière V, Dahan K, Hilbert P et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(12):2740–2751. doi:10.1681/ASN.2013080912

4. Hertz JM, Thomassen M, Storey H, Flinter F. Clinical utility gene card for: Alport syndrome – update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015;23(9). doi:10.1038/ejhg.2014.254

5. 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

6. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases* 2021;77(2):272–279. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.026

7. Gross O, Beirowski B, Koepeke M-L et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int* 2003;63(2):438–446. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00779.x

8. Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepeke M-L et al. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(7):1716–1723. doi:10.1093/ndt/gfh219

9. Gross O, Licht C, Anders HJ et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012;81(5):494–501. doi:10.1038/ki.2011.407

10. Kashtan CE, Ding J, Gregory M et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol* 2013;28(1):5–11. doi:10.1007/s00467-012-2138-4

11. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(2):158–168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4

12. Meehan DT, Delmont D, Cheung L et al. Biomechanical strain causes maladaptive gene regulation, contributing to Alport glomerular disease. *Kidney International* 2009;76(9):968–976. doi:10.1038/ki.2009.324

13. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004;65(1):30–39. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00362.x

14. Jedlicka J, Soleiman A, Draganovici D et al. Interstitial inflammation in Alport syndrome. *Hum Pathol* 2010;41(4):582–593. doi:10.1016/j.humpath.2009.08.024

15. Gomez IG, MacKenna DA, Johnson BG et al. Anti-microRNA-21 oligonucleotides prevent Alport nephropathy progression by stimulating metabolic pathways. *J Clin Invest* 2015;125:141–156. doi: 10.1172/JCI75852

16. Kim M, Piaia A, Shenoy N et al. Progression of Alport kidney disease in Col4a3 knock out mice is independent of sex or macrophage depletion by clodronate treatment. *PLoS One* 2015;10:e0141231. doi: 10.1371/journal.pone.0141231

17. Bae EH, Fang F, Williams VR, Zhou X et al. Murine recombinant angiotensin-converting enzyme 2 attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. *Kidney Int* 2017;91:1347–1361. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.022

18. Eddy A.A. Serine proteases, inhibitors and receptors in renal fibrosis. *Thromb Haemost* 2009; 101(4):656–664

19. Бобкова ИН, Чеботарева НВ, Козловская ЛВ, Варшавский ВА, Голицына ЕП. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-В₁, как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2006; 78(5): 9–14
Bobkova IN, Chebotareva NV, Kozlovskaya LV, Varshavsky VA, Golitsyna EP. Urinary excretion of monocytic chemotactic protein-1 and transforming growth factor-B1 as an indicator of the progression of chronic glomerulonephritis. *Therapeutic Archive* 2006;78(5):9–14 (In Russ.)

20. Мухин НА, Козловская ЛВ, Бобкова ИН и др. Ключевая роль ремоделирования тубулоинтерстиция в прогресси-

ровании хронических заболеваний почек. *Архив патологии* 2004;(6):16–22

Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bobkova IN et al. The key role of tubulointerstitial remodeling in the progression of chronic kidney diseases. *Archive of pathology* 2004;(6):16–22 (In Russ.)

21. Okoń K. Tubulo-interstitial changes in glomerulopathy. II. Prognostic significance. *Pol J Pathol* 2003;54(3):163–169

22. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Chronic Kidney Disease: Evidence and Mechanisms of Action. *JASN* 2006;17(11):2999–3012. doi:10.1681/ASN.2006050503

23. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C et al. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988;2(8618):1005–1007. doi:10.1016/s0140-6736(88)90753-2

24. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(2):158–168. doi:10.1007/s10157-018-1629-4

25. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34(3):571–590. doi:10.1016/s0031-3955(16)36251-4

26. Levin A, Stevens PE, Bilous RW et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013;3(1):1–150. doi:10.1038/kisup.2012.73

27. Coresh J, Turin TC, Matsushita K et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014; 311(24):2518–2531. doi:10.1001/jama.2014.6634

28. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(4):649–657. doi:10.1681/ASN.114649

29. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H et al. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int* 2014; 85(5):1208–1213. doi:10.1038/ki.2013.479

31. Temme J, Kramer A, Jager KJ et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 1969–1976. doi: 10.2215/CJN.02190312

32. Gross O, Perin L, Deltas C. Alport syndrome from bench to bedside: the potential of current treatment beyond RAAS blockade and the horizon of future therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:iv124–iv130. doi: 10.1093/ndt/gfu028

33. Meran S, Steadman R. Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis. *Int J Exp Pathol* 2011;92(3):158–167. doi:10.1111/j.1365-2613.2011.00764.x

34. Ли ОА. Клиническое значение определения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче больных хроническим гломерулонефритом. *Тер Арх* 2009; 81(8):10–14

Li OA. Clinical significance of determination of matrix metalloproteinases and their inhibitors in urine of patients with chronic glomerulonephritis. *Ter Arch* 2009;81(8):10–14 (In Russ.)

35. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(3):F905–911. doi:10.1152/ajprenal.00421.2006

36. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 2003;92(8):827–839. doi:10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D

37. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006; 69(3):562–573. doi:10.1016/j.cardiores.2005.12.002

38. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 15(3–4):290–301. doi:10.1007/s004670000461

39. Aresu L, Benali S, Garbisa S et al. Matrix metalloproteinases and their role in the renal epithelial mesenchymal transition. *Histol Histopathol* 2011; 26(3):307–313. doi: 10.14670/HH-26.307

40. Бобкова ИН, Козловская ЛВ, Ли ОА. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе заболеваний почек. *Терапевтический Архив* 2008; 80(6):86–90

Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Li OA. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of kidney diseases. *Therapeutic Archive* 2008; 80(6): 86–90 (In Russ.)

41. Ahmed A. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Kidney Scarring: Culprits or Innocents. *Journal of Health Science – J HEALTH SCI* 2009; 55:473–483. doi:10.1248/jhs.55.473

42. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 2008; 29(5):290–308. doi:10.1016/j.mam.2008.05.002

43. Strutz F, Müller GA. Renal fibrosis and the origin of the renal fibroblast. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(12):3368–3370. doi:10.1093/ndt/gfl199

44. Uchio K, Manabe N, Tamura K et al. Decreased matrix metalloproteinase activity in the kidneys of hereditary nephrotic mice (ICGN strain). *Nephron* 2000; 86(2):145–151. doi:10.1159/000045733

45. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Chronic Kidney Disease: Evidence and Mechanisms of Action. *JASN* 2006; 17(11):2999–3012. doi:10.1681/ASN.2006050503

46. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; 74(2):111–122

47. Cai G, Zhang X, Hong Q et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 exacerbated renal interstitial fibrosis through enhancing inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6):1861–1875. doi:10.1093/ndt/gfm666

48. Hörstrup JH, Gehrmann M, Schneider B et al. Elevation of serum and urine levels of TIMP-1 and tenascin in patients with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(6):1005–1013. doi:10.1093/ndt/17.6.1005

Сведения об авторах:

Баширова Зилия Рамилевна

125412, РФ, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой. E-mail: Z-Bash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3915-8617>

Проф. Османов Исмаил Магомедтагирович, д-р мед. наук 125373, РФ, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения города Москвы. E-mail: dgkb-bashlyayevoy@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

About the authors:

Zilya R. Bashirova

125412, Russia, Moscow, st. Taldomskaya, 2. Veltischev Research And Clinical Institute For Pediatrics Of The Pirogov Russian National Research Medical University. Department of Hereditary and Acquired Kidney Disease named after Professor M.S. Ignatova. E-mail: Z-Bash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3915-8617>

Prof. Ismail M. Osmanov

125373, Russia, Moscow, Geroyev panfilovtsev street, 28. Moscow state budgetary healthcare institution «Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyayeva, Moscow City Health Department». E-mail: dgkb-bashlyayevoy@zdrav.mos.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

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

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

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

Статья поступила в редакцию 19.10.2021;
одобрена после рецензирования 20.01.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 19.10.2021;
approved after reviewing 20.01.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© Н.В. Коротаева, Т.Л. Настаушева, Л.И. Ипполитова, 2022
УДК 616-053.32 : 616.61

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Наталья Владимировна Коротаева¹✉, Татьяна Леонидовна Настаушева²,
Людмила Ивановна Ипполитова³

^{1,3} Кафедра неонатологии и педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г.Воронеж, Россия;

² кафедра госпитальной педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г.Воронеж, Россия;

¹ Воронежская областная клиническая больница №1 «Перинатальный центр», г.Воронеж, Россия

¹ korotaeva.nv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>

² nastat53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>,

³ liipolitova@okb-vrn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Преждевременные роды все еще связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности новорожденных в раннем неонатальном периоде. Существуют убедительные данные, демонстрирующие связь между уменьшением количества нефронов у недоношенных детей и увеличением артериального давления, риска развития хронической болезни почек, что, несомненно, негативно сказывается на качестве жизни. **ЦЕЛЬ:** оценить функциональное состояние почек у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в первые 8 нед постнатальной жизни. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 134 новорожденных менее 37 нед гестации, которые были разделены на три группы в зависимости от массы при рождении. В качестве параметров оценки учитывались уровни поступления белка и жидкости, концентрации креатинина в сыворотке крови, СКФ по Schwartz. В качестве статистических методов использовался язык программирования Python, t-тесты, тесты Шапиро–Вилка и д’Агостино. Для интерпретации значения p тестов проверка на нормальность выбран пороговый уровень 0,05. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не было выявлено различий в количестве белка, получаемого недоношенными в исследуемых группах как в первую неделю, так и последующие 2–8 нед жизни. Средний уровень потребляемой жидкости в первую неделю постнатальной жизни увеличивался от 1-х до 7-х суток во всех исследовательских группах. Имела место тенденция к более значительному снижению уровня креатинина сыворотки крови у детей, рожденных с большей массой. Анализируя уровень СКФ в исследуемых группах, отмечается четкая картина прогрессивного ее увеличения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлены значения диуреза, уровня креатинина и СКФ у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в первые 2 мес жизни, что может быть использовано в практике для сравнения при исследовании различной патологии.

Ключевые слова: недоношенные дети, нефрогенез, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, диурез, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела

Для цитирования: Коротаева Н.В., Настаушева Т.Л., Ипполитова Л.И. Функциональное состояние почек в неонатальном периоде у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Нефрология* 2022;26(4):89-96. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96

FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN THE NEONATAL PERIOD IN CHILDREN WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT

Natalya V. Korotaeva¹✉, Tatyana L. Nastaushcheva², Lyudmila I. Ippolitova³

^{1,3} Department of Neonatology and Pediatrics, Voronezh State Medical University. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia,

² Department of Hospital Pediatrics, Voronezh State Medical University. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia,

¹ Unite of pathology of newborns and premature babies, Voronezh Regional Clinical Hospital №1, "Perinatal Center", Voronezh,

¹ korotaeva.nv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7717>

² nastat53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>,

³ liipolitova@okb-vrn.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7076-0484>

ABSTRACT

BACKGROUND. Preterm birth is still associated with an increased risk of neonatal morbidity and mortality in the early neonatal period. There is strong evidence demonstrating an association between a decrease in the number of nephrons in preterm infants and an increase in blood pressure, the risk of developing chronic kidney disease, which undoubtedly negatively affects the quality of life. **THE AIM:** to assess the functional state of the kidneys in children with very low (VLBW) and extremely low body weight (ELBW) in the first 8 weeks of postnatal life. **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 134 newborns less than 37 weeks of gestation,

who were divided into three groups depending on birth weight. The levels of protein and fluid intake, serum creatinine concentration, GFR according to Schwartz were taken into account as evaluation parameters. The Python programming language, t-tests, Shapiro-Wilk and d'Agostino tests were used as statistical methods. A threshold level of 0.05 was chosen to interpret the value of p tests for normality testing. **RESULTS.** There were no differences in the amount of protein received by preterm infants in the study groups both in the first week and subsequent 2–8 weeks of life. The average level of incoming fluid in the first week of postnatal life increased from 1 to 7 days in all study groups. There was a trend towards a more significant decrease in serum creatinine in children born with a larger birth weight. Analyzing the level of glomerular filtration rate in the studied groups, there is a clear picture of a progressive increase in the rate with age. **CONCLUSION.** The values of diuresis, creatinine level and GFR in premature babies with birth weight less than 1500 grams in the first 2 months of life have been established, which can be used in practice for comparison in the study of various pathologies.

Keywords: premature babies, nephrogenesis, glomerular filtration rate, creatinine, diuresis, very low body weight, extremely low body weight

For citation: Korotaeva N.V., Nastaushcheva T.L., Ippolitova L.I. Functional state of the kidneys in the neonatal period in children with very low and extremely low body weight. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):89-96 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-89-96

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия в развитых странах существенно увеличилось как число, так и выживаемость детей, рожденных раньше срока [3]. Несмотря на прогрессивные и передовые методики выхаживания, преждевременные роды все еще связаны с повышенным риском заболеваемости и смертности новорожденных в раннем неонатальном периоде, что во многом объясняется незрелостью жизненно важных органов. Большинство органов и систем организма плода заканчивают формирование и нормальное функционирование на последних месяцах беременности. Это в полной мере относится к почкам новорожденных. Как правило, преждевременные роды влияют на количество функционирующих нефронов недоношенных, что может в будущем являться фактором риска формирования хронической болезни почек (ХБП). В то время как, последствия преждевременного рождения для дыхательной или нервной систем находятся под тщательным наблюдением, в то время как оценке функции почек у недоношенных посвящено немного работ [1, 4].

В отличие от доношенных новорожденных у недоношенных детей, вплоть до 36 нед гестации, обнаруживается все еще продолжающийся нефрогенез [5]. При преждевременных родах функция почек динамически изменяется в течение первых недель: при рождении почка получает около 2,5–4% сердечного выброса, который увеличивается до 15–18 % к 6 нед жизни, постепенно приближаясь к значениям взрослых, составляя 20–25%. Гипоксически-ишемические повреждения, как следствие кардиокрепаторной декомпенсации, побочных эффектов необходимых лекарственных препаратов, а также неонатальный сепсис и другие жизнеугрожающие состояния способствуют повреждению функционирующих нефронов [2, 6].

На сегодняшний день существуют исследования [7, 8], в которых продемонстрировано, что

скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у недоношенных увеличивается в результате уменьшения количества нефронов для компенсации повышенных метаболических потребностей, приводя к интрагломерулярной гипертензии, гломерулосклерозу и прогрессирующему снижению функции почек [9]. Авторы систематического обзора, охватывающего наблюдение в динамике за более чем более двух миллионов младенцев с очень низкой массой тела при рождении, пришли к выводу, что отношение шансов развития у них почечной недостаточности в будущем составляет 1,73 [9]. Кроме этого, существуют и другие убедительные эпидемиологические данные, демонстрирующие связь между уменьшением количества нефронов у недоношенных детей и увеличением артериального давления в более позднем возрасте [10], что, несомненно, негативно сказывается на качестве жизни.

Цель исследования – оценить функциональное состояние почек у детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в первые 8 нед постнатальной жизни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 134 новорожденных менее 37 нед гестации и массой тела до 1500 г, находившихся на стационарном лечении в Бюджетном учреждении здравоохранения Воронежской области Воронежская областная клиническая больница №1 «Перинатальный центр» в период с 2018–2020 гг. Критерием включения являлись масса при рождении менее 1500 грамм, отсутствие аномалий почек и мочевыводящих путей, согласие законных представителей на участие в работе. Все дети, принявшие участие в исследовании, были разделены на три группы в зависимости от массы тела при рождении: 1-я группа – новорожденные с массой менее 1000 г (n=31), 2-я группа – новорожденные с массой от 1000 до 1250 г (n=35), 3-я группа – новорожденные с мас-

сой от 1250 до 1500 г (n=68). При оценке функционального состояния почек учитывались такие параметры, как уровень потребления белка и жидкости (рассчитывали персонально для каждого пациента в ручном и/или автоматическом режиме, исходя из оценки парентерального и энтерального питания). Экскреторную функцию почек оценивали, исходя из концентрации креатинина в сыворотке крови (определяли с помощью аппарата «HumaStar 600», «Human GmbH», Германия, метод исследования Яффе), СКФ (определяли по формуле G.J. Schwartz с использованием коэффициента $k=0,33$). Статистический анализ данных проводили в рамках Data Sciences с использованием языка программирования Python и набора прикладных библиотек Pandas и Scipy. Определение статистически достоверной разницы показателей (результатов анализов) в группах проведено с помощью t-тестов (статистических тестов). Проверка нормальности распределения проводилась с использованием тестов Шапиро–Вилка и д’Агостино. Для интерпретации значения p тестов проверка на нормальность выбран пороговый уровень 0,05, p-значения, не превышающие пороговый уровень, указывали на то, что распределение, вероятнее всего, не является нормальным распределением. Для выборок, которые не соответствуют нормальному распределению данных, выбраны значения в пределах 0,1–0,9 перцентилей. Данное исследование проводилось с письменного разрешения администрации медицинской организации и согласования локального этического комитета Во-

ронезского государственного медицинского университета им Н.Н. Бурденко.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество белка, получаемого энтерально и/или парентерально новорожденными в первую неделю жизни, как видно из табл. 1, составляло от 2,25 до 3,13 г/кг/сут, постепенно увеличиваясь к 7-м суткам жизни, при этом не превышая рекомендованный безопасный уровень в 3,5 г/кг/сут. Не было выявлено различий в количестве белка, получаемого недоношенными в исследуемых группах в первую неделю жизни (см. табл. 1), также как и в последующие 2–8 нед как представлено в табл. 2. Во всех трех группах обследуемых новорожденных количество поступающего белка снижалось со 2-й по 8-ю неделю, составляло от 3,33 г/кг/сут до 2,17 г/кг/сут, что продемонстрировано в табл. 2. Имеет место тенденция к меньшему поступлению белка у новорожденных 3-й группы на 5–8-й недели жизни. Достоверных различий при этом не выявлено (см. табл. 2).

Средний уровень поступающей жидкости в первую неделю постнатальной жизни увеличивался от 1-х до 7-х суток во всех обследованных группах (табл. 3). При этом увеличение жидкости было приблизительно одинаковым: в 1-й группе – с 90,66 до 159,07 мл/кг/сут, т.е. на 68,41 мл/кг/сут; во 2-й группе – с 99,52 до 164,21 мл/кг/сут, т.е. на 64,69 мл/кг/сут; а в 3-й – с 120,98 до 192,69 мл/кг/сут, т.е. на 71,7 мл/кг/сут.

Уровень поступления жидкости у обследо-

Таблица 1 / Table 1

Средний уровень поступления белка в обследуемых группах в первую неделю постнатальной жизни

The average level of protein intake in the studied groups in the first week of postnatal life

Группы	Уровень белка в 1-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка во 2-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 3-и сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 4-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 5-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 6-е сутки жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 7-е сутки жизни, г/кг/сут
1-я (n=31)	2,39±0,29	2,42±0,3	2,53±0,34	2,72±0,29	2,83±0,32	2,93±0,32	3,13±0,3*
2-я (n=35)	2,25±0,22	2,35±0,17	2,39±0,22	2,56±0,19	2,69±0,18	2,8±0,11	2,94±0,16*
3-я (n=68)	2,36±0,25	2,29±0,17	2,47±0,18	2,58±0,19	2,71±0,17	2,82±0,11	2,96±0,14*

* $p<0,05$ однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 2 / Table 2

Средний уровень потребления белка в обследуемых группах со 2-ю по 8-ю неделю постнатальной жизни

The average level of protein intake in the study groups from 2 to 8 weeks of postnatal life

Группа	Уровень белка во 2-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 3-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 4-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 5-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 6-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 7-ю неделю жизни, г/кг/сут	Уровень белка в 8-ю неделю жизни, г/кг/сут
1-я (n=31)	3,33±0,32	3,46±0,29	3,36±0,33	3,25±0,29	3,17±0,29	3,03±0,3	2,28±0,16*
2-я (n=35)	3,28±0,15	3,36±0,09	3,18±0,13	3,16±0,09	3,11±0,19	2,91±0,26	2,2±0,16*
3-я (n=68)	3,24±0,14	3,37±0,09	3,22±0,17	3,01±0,35	2,9±0,33	2,69±0,38	2,17±0,29*

* $p<0,05$ однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 3 / Table 3

**Средний уровень потребления жидкости в обследуемых группах
в первую неделю постнатальной жизни**

The average level of fluid intake in the study groups in the first week of postnatal life

Группа	Введено жид- кости в 1-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости во 2-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 3-и сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 4-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 5-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 6-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 7-е сут- ки жизни, мл/ кг/сут
1-я (n=31)	90,66±17,79	110,34±22,47	122,88±25,13	133,39±18,53	147,26±23,35	162,46±37,19	159,07±25,97*
2-я (n=35)	99,52±19,6	117,95±19,94	140,27±24,19	152,58±23,57	160,81±23,93	165,18±25,97	164,21±25,15*
3-я (n=68)	120,98±31,55	150,29±28,96	165,33±28,63	177,09±26,18	187,66±32,85	184,45±30,03	192,69±30,55*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 4 / Table 4

**Средний уровень поступления жидкости в обследуемых группах
со 2 по 8 неделю постнатальной жизни**

The average level of fluid intake in the study groups from 2 to 8 weeks of postnatal life

Группа	Введено жид- кости во 2-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 3-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 4-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 5-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 6-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 7-ю неделю жизни, мл/ кг/сут	Введено жид- кости в 8-ю неделю жизни, мл/ кг/сут
1-я (n=31)	161,71±21,72	178,63±19,04	193,48±30,1	202,12±30,63	211,89±32,46	224,72±35,27	226,43±44,03*
2-я (n=35)	193,37±26,28	206,46±27,75	217,34±27,06	229,2±33	251,49±37,64	278,44±47,22	261,86±23,12*
3-я (n=68)	212,95±37,67	228,78±34,55	243,52±36,59	258,98±46,22	288,74±49,33	303,33±51,15	326±31,43*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 5 / Table 5

Средний уровень диуреза в обследуемых группах в первую неделю постнатальной жизни

The average level of diuresis in the study groups in the first week of postnatal life

Группа	Диурез в 1-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез во 2-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 3-и сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 4-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 5-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 6-е сутки жизни, мл/ кг/сут	Диурез в 7-е сутки жизни, мл/ кг/сут
1-я (n=31)	4,07±1,41	4,3±1,23	4,71±1,18	4,7±1,22	4,6±1,17	5,21±1,27	4,68±1,03*
2-я (n=35)	3,45±1,28	3,79±1,34	4,22±0,78	4,19±0,81	4,21±1,25	4,49±1,24	4,36±1,13*
3-я (n=68)	3,65±1,24	4,07±1,22	4±0,99	3,86±1,09	6,86±2,39	6,74±2,39	6,58±2,28*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 6 / Table 6

**Средний уровень сывороточного креатинина в обследуемых группах
в первые 4 недели постнатальной жизни**

Average level of serum creatinine in the studied groups in the first 4 weeks of postnatal life

Группа	Уровень креатинина в 1-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина во 2-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 3-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 4-ю неделю жизни, мкмоль/л
1-я (n=31)	52,9±18,07	57,0±18,07	60,1±35,7	53,1±28,57
2-я (n=35)	57,6±27,42	58,7±29,91	59,9±22,46	49,3±17,78
3-я (n=68)	57,6±21,63	59,0±25,25	55,1±29,93	47,5±24,59

мых новорожденных со 2-й по 8-ю неделю пре-терпел такие же изменения, увеличиваясь на 64,72 мл/кг/сут у детей, рожденных менее 1000 г; на 68,49 мл/кг/сут – у новорожденных с массой от 1000 до 1250 г (табл. 4). В большей степени увеличение жидкости касалось новорожденных 3-й группы (рожденных от 11250–1500 г). В этой группе количество вводимой жидкости увеличилось на 113,05 мл/кг/сут со 2-й по 8-ю неделю жизни (см. табл. 4).

Средние показатели диуреза и его динамика в течение первой недели жизни у новорожденных

трех исследуемых групп представлены в табл. 5. В первые сутки жизни диурез между тремя исследуемыми группами достоверно не отличался между собой. У новорожденных прирост диуреза в первую неделю составил 0,61 мл/кг/сут, во 2-й группе эта цифра составила 0,91 мл/кг/сут. А у новорожденных 3-й группы эта цифра была гораздо выше: 2,93 мл/кг/сут, т.е. недоношенные рожденные более крупной массы в большей степени увеличивают диурез к концу первой недели.

При анализе уровня сывороточного креатинина у обследуемых нами новорожденных выявля-

Таблица 7 / Table 7

Средний уровень сывороточного креатинина в обследуемых группах с 5 по 8 недели постнатальной жизни

Average level of serum creatinine in the study groups from 5 to 8 weeks of postnatal life

Группа	Уровень креатинина в 5-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 6-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 7-ю неделю жизни, мкмоль/л	Уровень креатинина в 8-ю неделю жизни, мкмоль/л
1-я (n=31)	44,2±14,47	39,1±9,65	37,0±12	33,7±11,28*
2-я (n=35)	43,5±16,81	39,4±17,04	38,7±14,62	35,6±12,56*
3-я (n=68)	38,9±16,84	35,1±12,26	36,2±12,27	32,0±11,83*

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 8 / Table 8

Сравнение СКФ на сроке гестации от 30 до 40 нед между 1-й и 2-й группой обследуемых детей

Comparison of GFR at gestational age from 30 to 40 weeks between groups 1 and 2 of the examined children

Срок гестации, недели	СКФ в 1-й группе (n=31), мл/мин/1,73 м ²	СКФ во 2-й группе (n=35), мл/мин/1,73 м ²	p
30	22,79±10,43	26,8±11,55	0,139
31	28,78±18,04	24,11±9,47	0,159
32	32,05±13,72	25,55±9,07	0,018^
33	40,21±18,1	32,88±13,09	0,051
34	47,59±23,8	40,12±15,94	0,129
35	53,15±29,36	46,83±20,4	0,310
36	52,27±26,44	46,79±22,43	0,418
37	49,72±23,25	51±22,99	0,8615
38	51,73±25,89	56,67±24,64	0,590
39	45,56±21,41	71,53±32,11	0,048^
40	57,73±34,4*	84,89±29,33*	0,27

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

Таблица 10 / Table 10

Сравнение СКФ на сроке гестации от 32 до 40 нед между 2-й и 3-й группой обследуемых детей

Comparison of GFR at gestational age from 32 to 40 weeks between groups 2 and 3 of the examined children

Срок гестации, недели	СКФ во 2-й группе (n=35), мл/мин/1,73 м ²	СКФ в 3-й группе (n=68), мл/мин/1,73 м ²	p-val
32	25,55±9,07	25,35±12,3	0,926
33	32,88±13,09	29,5±11,93	0,174
34	40,12±15,94	32,62±12,69	0,010
35	46,83±20,4	38,9±17,53	0,051
36	46,79±22,43	45,97±22,91	0,878
37	51±22,99	46,79±21,88	0,513
38	56,67±24,64	43,55±20,53	0,104
39	71,53±32,11	46,59±15,68	0,049
40	84,89±29,33*	51,59±21,75*	0,142

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

но, что его значения несколько увеличиваются в 1-й и 2-й группах к 3-й недели жизни, снижаясь на 4-й неделе и далее, продолжая снижаться к 8-й неделе (табл. 6, 7). В 3-й группе отмечается та-

Таблица 9 / Table 9

Сравнение СКФ на сроке гестации от 32 до 40 нед между 1-й и 3-й группой обследуемых детей

Comparison of GFR at gestational age from 32 to 40 weeks between groups 1 and 3 of the examined children

Срок гестации, недели	СКФ в 1-й группе (n=31), мл/мин/1,73 м ²	СКФ в 3-й группе (n=68), мл/мин/1,73 м ²	p
32	32,05±13,72	25,35±12,3	0,021^
33	40,21±18,1	29,5±11,93	0,001^
34	47,59±23,8	32,62±12,69	0,0002*
35	53,15±29,36	38,9±17,53	0,006^
36	52,27±26,44	45,97±22,91	0,309
37	49,72±23,25	46,79±21,88	0,660
38	51,73±25,89	43,55±20,53	0,312
39	45,56±21,41	46,59±15,68	0,900
40	57,73±34,4*	51,59±21,75*	0,757

* p<0,05 однофакторный дисперсионный анализ по Фридман

кая же динамика с более ранним началом снижения (с 3-й недели жизни), см. табл. 6, 7. В целом снижение уровня креатинина сыворотки крови к 3-му месяцу жизни у новорожденных 1-й группы снизилось на 19,2 мкмоль/л, у новорожденных 2-й группы – на 22 мкмоль/л, а в 3-й группе – на 25,6 мкмоль/л. Таким образом, имела место тенденция к более значительному снижению уровня креатинина сыворотки крови у детей, рожденных с большей массой.

Динамика СКФ в исследуемых группах представлена четкой картиной постепенного ее увеличения с возрастом. СКФ к 3-му месяцу жизни у новорожденных 1-й группы увеличилось на 34,9 мл/мин/1,73 м², у новорожденных 2-й группы – на 58,1 мл/мин/1,73 м², а в 3-й группе – на 26,2 мл/мин/1,73 м². Особый интерес в нашем исследовании занимает не только оценка СКФ в каждой из исследуемых групп, но и сравнение групп между собой, что продемонстрировано в табл. 8–10. При этом можно отметить, что в каждой из таблиц есть достоверные отличия между СКФ при сравнении двух групп в различных сроках гестации (*при p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом образования мочи является клубочковая ультрафильтрация плазмы, которая начинается примерно на 10-й неделе беременности. Поскольку нефрогенез не регулируется физиологическими требованиями в течение внутриутробной жизни, развитие клубочков, канальцев и собирательной системы почек, в большей части, находится под контролем генетических, экологических, гормональных факторов, а также факторов роста [11]. СКФ увеличивается параллельно гестационному возрасту до конца нефрогенеза, который достигается к 35–36-й неделе гестации. Исключение составляют преждевременные роды, когда нефрогенез продолжается вплоть до 40 дней послеродовой жизни. Таким образом, количество нефронов у детей, рожденных раньше срока, варьирует и коррелирует с массой тела при рождении: считается, что количество нефронов увеличивается на 25 743 на каждые 100 г массы тела [12, 13].

К патогенетическим механизмам, которые могут повлиять на снижение количества нефронов, помимо воспалительных цитокинов, активных форм кислорода и антиангиогенных факторов [14], относятся и низкая антенатальная перфузия с недостатком кислорода и питания, в частности белка, в критическое по времени окно для развития количества нефронов [15]. Чтобы исключить как недостаточное, так и избыточное поступление белка, как фактор возможного торможения нефрогенеза в исследуемых группах, была оценена белковая нагрузка как посуточно в первую неделю жизни, так и в последующие 8 нед постнатального периода.

Особое внимание к оценке уровня потребляемого белка не случайно: питание и рост в младенчестве является ключевой детерминантой здоровья взрослого человека. Ускоренный догоняющий рост, особенно после раннего постнатального ограничения, может иметь пагубные долгосрочные последствия для сердечно-сосудистой и мочевой систем. Практика организации питания в отделениях выхаживания новорожденных претерпела изменения в течение последнего десятилетия с переходом к увеличению потребления белка и энергии с рождения, чтобы предотвратить задержку роста и развития у недоношенных детей, для чего часто используются формулы с высоким содержанием белка даже после выписки ребенка из стационара. Несмотря на важность белка в организации и развитии центральной нервной системы (ЦНС), имеются данные как о краткос-

рочных, так и долгосрочных неблагоприятных воздействиях высокобелковой диеты на почки у детей с ОНМТ и ЭНМТ [1]. В нашем исследовании суточное поступление белка в первые 8 нед постнатального периода полностью соответствовало физиологическим потребностям, обеспечивая как оптимальное развитие ЦНС, так и сохранение функций почек.

Концентрация креатинина в сыворотке крови является одним из самых доступных маркеров, применяемых для оценки СКФ в клинической практике, особенно в отделениях интенсивной терапии и выхаживания недоношенных детей. Постнатальные изменения креатинина у недоношенных детей, вероятно, могут быть результатом реабсорбции креатинина в незрелых почках и физиологически низкой СКФ в первые дни жизни, гипоксемии и использования нефротоксических препаратов [16]. Из современных исследований известно, что концентрация креатинина у новорожденных с гестационным возрастом при рождении менее 32 нед повышается в постнатальном периоде с максимальным пиком между вторым и четвертым днями жизни, за которыми следует постепенное снижение уровня креатинина [17], что и было подтверждено нашим исследованием.

Расчет потребности в поддерживающей жидкости у младенцев с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в течение первой недели жизни, по сути, является упражнением по индивидуальной оценке количества жидкости, необходимого для восполнения нормальных потерь. Проанализировав количество вводимой жидкости при проведении инфузионной терапии и парентерального питания в обследуемых группах, полученные показатели полностью соответствовали современным рекомендациям.

Тщательный контроль жидкости и электролитов важен для благополучия новорожденного, так как неадекватная инфузионная терапия может привести к нарушениям функции почек. Рациональный подход к введению жидкостной и электролитной терапии недоношенным новорожденным требует понимания физиологических принципов и потребностей, что требует постоянной оценки как количественного введения жидкости на килограмм массы тела, так и посуточного диуреза. После родов наблюдается физиологический диурез внеклеточной жидкости, приводящий к потере веса в течение первой недели жизни. Потеря жидкости возникает в основном из-за изотонического восстановления внеклеточной воды, хотя механизм этого процесса до сих пор неясен.

Проспективные исследования с участием младенцев с ОНМТ и ЭНМТ при рождении продемонстрировали стабильную картину баланса жидкости, несмотря на различное потребление натрия и воды в течение первых 5–7 дней жизни [18, 19]. Результаты исследования показали, что у недоношенных новорожденных были три последовательных фазы изменения воды и натрия в зависимости от дня жизни: преддиуретическая, мочегонная натрийуретическая и постдиуретическая. При оценке диуреза у обследуемых групп отмечено, что транзиторная олигурия, как явление, не было зарегистрировано ни в одной из групп, что, вероятно, связано с инфузионной нагрузкой [18, 19].

При рождении, независимо от срока гестации, происходят быстрые изменения клубочковой гемодинамики, которые характеризуются повышением артериального давления, почечного кровотока и резким снижением почечного сосудистого сопротивления [20]. Именно эти изменения влияют на увеличение СКФ, значение которой возрастает в течение первых двух недель жизни. Измерение СКФ у маленьких детей с использованием эндогенных биомаркеров почек и антропометрических измерений стало полезным инструментом в педиатрической клинической практике. При сравнении СКФ у детей с разной массой тела при рождении в один и тот же постконцептуальный возраст была выявлена статистически значимая разница в выборках (при значении $p < 0,05$), что только доказывает особенности течения нефрогенеза у детей с ОНМТ и ЭНМТ при одинаковых факторах окружающей среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя и достоверная оценка функционирования почек у недоношенных детей представляет особую важность для клиницистов всех специальностей, что связано с тем, что зачастую клинические признаки повреждения почек могут быть достаточно неспецифическими. Мониторинг маркеров функции почек, таких как креатинин сыворотки, скорость клубочковой фильтрации, оценка вводимой жидкости и посуточного диуреза, анализ поступления белка в организм недоношенных детей на этапе отделения выхаживания новорожденных, позволяет своевременно корректировать проводимую терапию согласно потребностям конкретного ребенка. Нами установлены значения диуреза, уровня креатинина и СКФ (рассчитанного для новорожденных) у недоношенных детей в первые 2 мес жизни. При этом данные значения были определены отдельно у недоно-

шенных рожденных с экстремально низкой массой тела (1-я группа), с очень низкой массой тела (2-я и 3-я группы). Данные значения могут быть использованы в качестве сравнения при исследовании различной патологии у недоношенных. Мы проводили обследования у новорожденных с отсутствием аномалий почек и мочевыводящих путей, т.е. можно считать этих детей условно контрольной группой. Выявлено, что диурез увеличивается к 3-му месяцу в большей степени у 3-й группы, креатинин снижается, а СКФ увеличивается, и эти значения, характеризующие функцию почек новорожденных, изменялись более значительно у даже более крупной массы, т.е. функция почек недоношенных напрямую связана с массой тела при рождении. Данные суждения были опубликованы и в других работах, так как в нашем исследовании дети получали адекватное и одинаковое количество жидкости и белка, можно сказать, что выявленные нами показатели, определяющие функцию почек, являются истинными и не были связаны с избытком или недостатком попадания в организм нутриентов и жидкости. Это исследование в полной мере показало, что для недоношенных детей необходимо выделение собственных нормативов, связанных не только с уровнем гестации, но и с массой тела при рождении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Иванов ДО, Савенкова НД. Острое повреждение почек у новорожденных детей: классификация, этиология и эпидемиология. *Нефрология* 2019;23(5):9–16. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16>
2. Ivanov DI, Savenkova ND. Acute kidney injury in the newborn infant: classification, causes and epidemiology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):9–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-9-16>
3. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2006 Sep 29;55(1):1–101
4. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol* 2015 Mar;11(3):135–149. doi: 10.1038/nrneph.2014.251
5. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest* 1991 Jun;64(6):777–784
6. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr* 2017 Dec;4(1):2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0
7. Marsh AC, Lumbers ER, Gibson KJ. Renal, cardiovascular and endocrine responses of fetal sheep at 0.8 of gestation to an infusion of amino acids. *J Physiol* 2002 Apr 15;540(Pt 2):717–728. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013448
8. Kawata I, Koshi T, Hirabayashi K, Koike H, Sato Y, Yamashita K, Oguchi T, Aizawa T. Prediabetes defined by the International Expert Committee as a risk for development of glomerular hyperfiltration. *Acta Diabetol* 2019 May;56(5):525–529. doi: 10.1007/s00592-019-01287-9
9. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical

implications. *Nat Rev Nephrol* 2012 Feb 21;8(5):293–300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19

9. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spec-
tor T, Haysom L, Craig JC, Salmi IA, Chadban SJ, Huxley RR. Is low
birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review
of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009 Aug;54(2):248–
261. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.042

10. Chong E, Yosypiv IV. Developmental programming of hy-
pertension and kidney disease. *Int J Nephrol* 2012;2012:760580.
doi: 10.1155/2012/760580

11. Saint-Faust M, Boubred F, Simeoni U. Renal development
and neonatal adaptation. *Am J Perinatol* 2014 Oct;31(9):773–780.
doi: 10.1055/s-0033-1361831

12. Merlet-Bénichou C, Gilbert T, Vilar J, Moreau E, Freund N,
Lelièvre-Pégurier M. Nephron number: variability is the rule. Causes
and consequences. *Lab Invest* 1999 May;79(5):515–527

13. Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE,
Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the
relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003 Jun;63(6):2113–2122.
doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x

14. Nguyen MU, Wallace MJ, Pepe S, Menheniott TR,
Moss TJ, Burgner D. Perinatal inflammation: a common factor in
the early origins of cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)* 2015
Oct 1;129(8):769–784. doi: 10.1042/CS20150045

15. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Mater-
nal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin
system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001
Apr;49(4):460–467. doi: 10.1203/00006450-200104000-00005

16. Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. The stressed
neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management
of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000
Mar;14(3):227–239. doi: 10.1007/s004670050048

17. Auran A, Mhanna MJ. Serum creatinine in very low birth
weight infants during their first days of life. *J Perinatol* 2006
Dec;26(12):755–760. doi: 10.1038/sj.jp.7211604

18. Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, Reller MD. Water
balance in very low-birth-weight infants: relationship to wa-
ter and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982
Sep;101(3):423–432. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80078-4

19. Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of
fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight
infant. *Pediatrics* 1995 Sep;96(3 Pt 1):484–489

20. Guignard JP, John EG. Renal function in the tiny, premature
infant. *Clin Perinatol* 1986 Jun;13(2):377–401. PMID: 3720168

Сведения об авторах:

Доц. Коротаева Наталья Владимировна, канд. мед. наук
394066, Воронежская обл., г. Воронеж, Московский пр, д. 151.
Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей,
врач-неонатолог. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко, кафедра неонатологии и педиатрии. Тел.:
(903)653-09-08. E-mail: korotaeva.nv@mail.ru, ORCID: 0000-
0001-5859-7717

Проф. Настаушева Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский го-
сударственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
кафедра госпитальной педиатрии; Воронежская областная
клиническая больница №1 «Перинатальный центр». Тел.:
(473) 237-27-46, E-mail: nastat53@mail.ru, ORCID: 0000-0001-
6096-1784

Проф. Ипполитова Людмила Ивановна, д-р мед. наук
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. Воронежский го-
сударственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
кафедра неонатологии и педиатрии, зав. кафедрой. Тел.: (473)
237-27-46, E-mail: liippolitova@okb-vm.ru, ORCID: 0000-0001-
7076-0484

About the authors:

Associate professor Natalya V. Korotaeva, MD, PhD, DMedSci
394066, Voronezh region, Voronezh, Moskovsky prospect, 151.
Department of pathology of newborns and premature babies, ne-
onatologist. 394036, Voronezh, st. Student, d. 10. Voronezh State
Medical University. N. N. Burdenko, Department of Neonatology
and Pediatrics, Associate Professor. Tel: (903) 653-09-08. E-mail:
korotaeva.nv@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5859-7717

Professor Tatyana L. Nastaushcheva, MD, PhD, DMedSci
394036, Voronezh, st. Student, d. 10. Voronezh State Medical Uni-
versity. N. N. Burdenko, Department of Hospital Pediatrics, pro-
fessor. Tel.: (473) 237-27-46, E-mail: nastat53@mail.ru, ORCID:
0000-0001-6096-1784

Professor Lyudmila I. Ippolitova, MD, PhD, DMedSci
394036, Voronezh, st. Student, d. 10. Voronezh State Medical Uni-
versity. N. N. Burdenko, Department of Neonatology and Pediat-
rics, Head. department. Tel.: (473) 237-27-46, E-mail: liippolito-
va@okb-vm.ru, ORCID: 0000-0001-7076-0484

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

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

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

Статья поступила в редакцию 22.02.2022;
одобрена после рецензирования 15.06.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 22.02.2022;
approved after reviewing 15.06.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, И.И. Нестерович, Т.М. Лалаева, 2022
УДК[616.611 +616.155.1-076.3] : 616.248

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-97-104

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Валерий Николаевич Минеев^{1,2}, Татьяна Сергеевна Васильева³,
Ирина Ивановна Нестерович^{1,2}, Татьяна Михайловна Лалаева¹*

^{1,3,4} Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

^{1,3} Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Городская поликлиника № 34, Санкт-Петербург, Россия

¹ vnminee@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0352-8137

² tosa14@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-8765-1583

³ nester788@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3199-9537

⁴ t.lalaeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3470

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Ранее нами была постулирована общность патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП). Учитывая, что как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), так и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) напрямую зависят от реологических свойств крови, то представлял интерес сопоставить эти две важные характеристики при различных вариантах бронхиальной астмы. При этом СОЭ рассматривалась нами не только как маркер системного воспаления, но и в качестве маркера агрегации эритроцитов в гемореологии. **ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось сопоставление уровня СКФ и СОЭ при различных вариантах БА. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 215 больных БА с различными вариантами БА. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI. Определение СОЭ проводили методом Панченкова. Применяли интегральный индекс рСКФ/СОЭ как соотношение значений рСКФ и СОЭ у каждого отдельного больного. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ существенно снижена, а значения СОЭ значимо выше при неаллергической и гормонозависимой БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания. В этих же группах больных выявлено существенное снижение индекса рСКФ/СОЭ. При проведении факторного анализа было выявлено, что фактор 1, характеризующий неаллергический вариант БА, содержит компоненту индекса рСКФ/СОЭ с весьма высокой негативной факторной нагрузкой и высокой негативной факторной нагрузкой компонента ОФВ₁. Фактор 2 отражает особенности эндотелиальной дисфункции при аллергическом варианте БА аллергический вариант БА, причем компонента индекса рСКФ/СОЭ в этом факторе практически не имеет факторной нагрузки. В фактор 3, отражающий проявления атопического состояния, с позитивной факторной нагрузкой входит компонента индекса рСКФ/СОЭ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют предполагать, что формирование ХБП при БА зависит, прежде всего, от варианта заболевания. Снижение индекса рСКФ/СОЭ при неаллергическом и гормонозависимом вариантах БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания может указывать на вклад микрореологических свойств крови в формирование ХБП при этих двух вариантах заболевания. Напротив, при аллергическом варианте БА формирование ХБП может сдерживаться.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, скорость оседания эритроцитов

Для цитирования: Минеев В.Н., Васильева Т.С., Нестерович И.И., Лалаева Т.М. Скорость клубочковой фильтрации и скорость оседания эритроцитов при различных вариантах бронхиальной астмы. *Нефрология* 2022;26(4):97-104. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-97-104

GLOMERULAR FILTRATION RATE AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN VARIOUS BRONCHIAL ASTHMA VARIANTS

Valeriy N. Mineev^{1,2}, Tatiana S. Vasilieva³, Irina I. Nesterovich^{1,2}, Tatyana M. Lalaeva¹

^{1,3,4} Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

^{1,3} Research Institute of rheumatology and allergology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

² City State Outpatient Clinic № 34, Saint-Petersburg

¹ vnminee@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0352-8137

² tosa14@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-8765-1583

³ nester788@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3199-9537

⁴ t.lalaeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3470

ABSTRACT

BACKGROUND. Previously, we postulated the common pathogenetic mechanisms in bronchial asthma (BA) and chronic kidney disease (CKD). Given that both the glomerular filtration rate and the erythrocyte sedimentation rate directly depend on the rheological properties of the blood, it was of interest to compare these two important characteristics in different types of bronchial asthma. At the same time, we considered the erythrocyte sedimentation rate (ESR) not only as a factor in systemic inflammation, but also as a model of erythrocyte aggregation and hemorheology. **THE AIM:** to compare the level of glomerular filtration rate and erythrocyte sedimentation rate in different types of BA. **PATIENTS AND METHODS.** 215 BA patients with various BA variants were examined. The glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using CKD-EPI. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined by the Panchenkov method. The integral eGFR/ESR index was used as the ratio of eGFR and ESR values in each individual patient. **RESULTS.** The glomerular filtration rate is significantly reduced, and the ESR values are significantly higher in non-allergic and hormone-dependent BA compared with the allergic variant of the disease. In the same groups of patients, a significant decrease in the eGFR/ESR index was revealed. Factor analysis revealed that Factor 1, which characterizes the non-allergic variant of BA, had the component of the eGFR/ESR index with a very high negative factor load along with a high negative factor load of the FEV₁ component. Factor 2 reflects the features of endothelial dysfunction in the allergic variant of BA, the allergic variant of BA, and the component of the eGFR/ESR index has practically no factor load in this factor. Factor 3, reflecting the manifestations of an atopic state, with a positive factor load, includes a component of the eGFR/ESR index. **CONCLUSION.** The data obtained suggest that the development of CKD in bronchial asthma depends primarily on the variant of the disease. The decrease in the eGFR/ESR index in non-allergic and hormone-dependent variants of BA compared with the allergic variant of the disease indicates the involvement of blood microrheological properties to the development of CKD in these two variants of the disease. On the contrary, in the allergic variant of BA, the development of CKD under these conditions can be restrained.

Keywords: bronchial asthma, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, erythrocyte sedimentation rate

For citation: Mineev V.N., Vasilieva T.S., Nesterovich I.I., Lalaeva T.M. Glomerular filtration rate and erythrocyte sedimentation rate in various bronchial asthma variants. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):97-104 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-97-104

ВВЕДЕНИЕ

Возможность формирования хронической болезни почек при бронхиальной астме нами рассматривалась ранее [1], причем было выявлено существенное снижение клубочковой фильтрации при неаллергическом варианте заболевания [2].

Учитывая, что как скорость клубочковой фильтрации, так и скорость оседания эритроцитов напрямую зависят от реологических свойств крови, то представляло интерес сопоставить эти две важные характеристики при различных вариантах бронхиальной астмы. При этом скорость оседания эритроцитов (СОЭ) рассматривалась нами не только как фактор системного воспаления, но и в качестве модели агрегации эритроцитов и гемореологии, апробированной ранее при исследовании бронхиальной астмы [3, 4].

Целью исследования явилось сопоставление уровня клубочковой фильтрации и скорости оседания эритроцитов при различных вариантах БА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 215 больных с различными вариантами БА. Рассчитывали СКФ (pСКФ) по CKD-EPI.

Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты на базе клиники госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад.

И.П. Павлова. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактике БА (GINA, 2020).

Средний возраст больных БА составил: с аллергическим вариантом 34,9±1,2 года; с неаллергическим вариантом – 61,3±1,1; с гормонозависимым вариантом – 53,94±2,1.

Длительность заболевания в среднем составляла: у больных с аллергическим вариантом – 8,9±0,8 года; с неаллергическим вариантом – 12,2±1,2 года; с гормонозависимым вариантом – 18,9±1,9 года.

Показатель ОФВ₁ (% от должного) составил в среднем: у больных с аллергическим вариантом – 81,7±3,1; с неаллергическим вариантом – 69,0±3,4; с гормонозависимым вариантом – 52,6±5,8.

Практически все больные БА получали комбинированную ингаляционную терапию, включающую ингаляционные глюкокортикостероиды и длительнодействующие β₂-агонисты.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения (SD), а также медиану (Me) и квартили (25%–75%). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинар-

ных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Для выявления факторов, которые объясняют большую часть дисперсии переменных, использовали факторный анализ.

Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения рСКФ с помощью формулы CKD-EPI и СОЭ при различных вариантах БА представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, скорость клубочковой фильтрации существенно снижена при неаллергической и гормонозависимой БА по сравнению с аллергическим вариантом заболевания.

Что касается СОЭ, то, хотя значения находятся в пределах нормальных величин, при неаллергической и гормонозависимой БА они значимо выше по сравнению с аллергическим вариантом заболевания.

Именно это сопоставление рСКФ и СОЭ при различных вариантах БА привело нас к мысли проанализировать возможные патогенетические связи между этими существенными характеристиками, отражающими микроциркуляцию и гемореологию.

Для того, чтобы получить целостное представление о соотношении выраженности процессов,

лежащих в основе обоих методических подходов, нами предложен интегральный индекс (см. табл. 1), который рассчитывается как соотношение значений рСКФ и СОЭ у каждого отдельного больного. Кстати, отметим, что индексы, в частности лейкоцитарные, с включением СОЭ в качестве делителя стали применяться для характеристики бронхиальной астмы [5].

Думается, что предложенный нами индекс рСКФ/СОЭ позволит дополнительно охарактеризовать патогенез различных вариантов БА с точки зрения возможного формирования ХБП на основе оценки рСКФ с учетом агрегации эритроцитов. В частности, выявлено существенное снижение индекса рСКФ/СОЭ при неаллергической и гормонозависимой бронхиальной астме (см. табл. 1) по сравнению с аллергическим вариантом.

Учитывая различия в уровнях индекса рСКФ/СОЭ при различных вариантах БА, было решено сопоставить его уровни с показателями, характеризующими БА и ХБП. С этой целью был проведен факторный анализ (табл. 2), который, как известно, позволяет при изучении взаимосвязей переменных выявлять «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса факторы.

Необходимо подчеркнуть, что в ходе проведения факторного анализа выполнялась проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,0000001$); значение критерия адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина составило 0,729, что свидетельствует о приемлемой адекватности примененного нами факторного анализа.

Таблица 1 / Table 1

Оценка расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ, мл/мин/1,73 м²), СОЭ (мм/ч) и индекса рСКФ/СОЭ при различных вариантах БА

Evaluation of Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR, ml/min/1.73 m²), ESR (mm/hr) and index eGFR/ESR in different variants of BA

Вариант БА	рСКФ			СОЭ			рСКФ/СОЭ		
	В целом	М (I)	Ж (II)	В целом	М (III)	Ж (IV)	В целом	М (V)	Ж (VI)
АБА (1)	96,3±1,9 n=106	104,5±2,3 n=50	88,9±2,7 n=56 $p_{I-II}=0,00004$	6,1±0,5 n=106	3,5±0,3 n=50	8,4±0,8 n=56 $p_{III-IV}=0,000001$	26,9±1,7 n=101	37,3±2,3 n=47	17,9±1,8 n=54 $p_{V-VI}=0,0000001$
НАБА (2)	75,6±1,8 n=78 $p_{1-2}=0,0000001$	85,0±3,2 n=23 $p_{1-2}=0,00001$	71,8±2,1 n=55 $p_{1-2}=0,000003$ $p_{I-II}=0,001$	10,6±1,1 n=75 $p_{1-2}=0,001$	10,7±2,8 n=21 $p_{1-2}=0,01$	10,5±1,1 n=54 $p_{1-2}>0,05$ $p_{III-IV}>0,05$	13,5±1,4 n=75 $p_{1-2}=0,0000001$	19,6±3,5 n=21 $p_{1-2}=0,0001$	11,2±1,2 n=54 $p_{1-2}=0,004$ $p_{V-VI}=0,03$
ГЗБА (3)	78,0±3,4 n=31 $p_{1-3}=0,00001$ $p_{2-3}>0,05$	80,4±3,7 n=5 $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}>0,05$	77,5±4,0 n=26 $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{I-II}>0,05$	8,6±1,3 n=31 $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}>0,05$	6,20±1,02 n=5 $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}>0,05$	9,1±1,6 n=26 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{III-IV}>0,05$	13,8±1,5 n=31 $p_{1-3}=0,0000001$ $p_{2-3}>0,05$	14,7±2,8 n=5 $p_{1-3}=0,00008$ $p_{2-3}>0,05$	13,6±1,8 n=26 $p_{1-3}=0,0000001$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{V-VI}>0,05$

Примечание. АБА – atopическая БА, НАБА – неаллергическая БА, ГЗБА – гормонозависимая БА.

Таблица 2 / Table 2

**Результаты факторного анализа при
аллергическом и неаллергическом
вариантах бронхиальной астмы**
**Results of factor analysis in allergic and
non-allergic variants of bronchial asthma**

Фактор 1, дисперсия 37,7%	Фактор 2, дисперсия 13,1%	Фактор 3, дисперсия 9,9%	
Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Индекс рСКФ/СОЭ	-0,850	0,014	0,105
ОФВ ₁ , л/с	-0,835	0,230	0,181
Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	0,796	0,031	-0,085
Пол (1 – мужской, 2 – женский)	0,768	-0,026	0,018
Вариант БА (1 – АБА, 2 – НАБА)	0,582	-0,356	-0,305
Наличие аллергического ринита (1 – нет, 2 – есть)	-0,571	0,337	0,311
Эндотелиоциты (количество клеток в 100 мкл плазмы)	0,399	0,683	-0,059
Наличие пыльцевой аллергии (1 – нет, 2 – есть)	-0,322	-0,222	0,688
Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,243	-0,663	-0,015
Эозинофилы в клиническом анализе крови (%)	-0,230	0,541	0,077
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям (1 – нет, 2 – есть)	0,030	0,207	0,830
Факторная нагрузка, %	37,7	13,1	9,9

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; в понятие «кардиологическая патология» включали любое из перечисленных: ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническую болезнь.

В факторный анализ включены (см. табл. 2) показатели, отражающие ключевые характеристики бронхиальной астмы и ХБП, включая клинко-патогенетический вариант БА, тяжесть течения заболевания, наличие коморбидной кардиологической патологии и другие.

Как видно из табл. 2, факторный анализ позволил выделить 3 фактора.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении факторного анализа наиболее высокой значимостью всегда отличается фактор 1. По умолчанию в статистических программах значимым фактором является фактор с нагрузкой не менее 0,7. Разумеется, автор исследования имеет право снижать эту планку, однако, до уровня не менее 0,5. В данном случае к фактору 1, несомненно, имеют отношение индекс рСКФ/СОЭ, ОФВ₁, сочетание БА и кардиологической патологии, женский пол, отсутствие аллергического ринита. Таким образом, речь идет о показателях,

характеризующих НАБА. Следовательно, снижение рСКФ (соответственно и отношения рСКФ/СОЭ) в когорте обследованных наиболее характерно при сочетании БА и кардиологической патологии. О тесных кардиоренальных взаимоотношениях известно достаточно давно. Очевидно, что снижение индекса рСКФ/СОЭ характерно для больных с течением НАБА средней тяжести с коморбидностью сердечно-сосудистой системы. Для того, чтобы понять важность его практического использования по сравнению собственно с рСКФ, необходимы дополнительные исследования, включающие изучение показателей микроциркуляции и коагулографии.

Основным компонентом фактора 2 является уровень десквамированных эндотелиоцитов с позитивной факторной нагрузкой. Нами ранее [6] был выявлен феномен эндотелиальной дисфункции у больных БА на основе исследования повышенного количества циркулирующих эндотелиоцитов как у больных с АБА, так и НАБА, по сравнению с практически здоровыми лицами. Подчеркнем, что эндотелиальная дисфункция рассматривалась нами [6] в качестве патогенетической оси, которая объединяет в один континуум различные этапы развития БА, вплоть до присоединения проявлений атеросклероза – так называемый «аллергологический континуум».

Если рассматривать компоненты фактора 1 с позиций континуума при бронхиальной астме в целом, то включение компоненты индекса рСКФ/СОЭ в этот фактор можно рассматривать с позиций так называемого «древовидного» континуума [7], который включает в себя еще и концепцию кардиоренального континуума [8]. Общей сущностью подобного «древовидного» континуума при НАБА являются такие системообразующие механизмы патогенеза, как нарушение эндотелиальной выстилки сосудов [9, 10], так и гемореологические нарушения, связанные с агрегацией эритроцитов.

Включение индекса рСКФ/СОЭ в фактор 1, отражающий феноменологию НАБА, с высокой негативной факторной нагрузкой, можно считать вполне ожидаемым результатом. Во-первых, именно при НАБА выявлено повышение агрегации эритроцитов по сравнению с аллергическим вариантом заболевания еще в 1989 году [11] и, во-вторых, с другой стороны – при неаллергическом варианте заболевания рСКФ существенно снижена по сравнению с аллергическим вариантом [2].

Весьма любопытно и важно, что в предыдущем нашем исследовании с использованием другой базы данных [2] выявлена достоверная не-

гательная корреляционная связь между рСКФ и СОЭ только при неаллергическом варианте БА по сравнению с тремя другими изученными вариантами БА (аллергическим, аспиринозависимым, глюкокортикоид-зависимым).

Во-первых, отметим, что, как известно, СОЭ зависит от формы эритроцитов. Так, эхиноцитоз существенно ингибирует агрегацию эритроцитов и их оседание, в то время как стоматоцитоз усиливает СОЭ [12]. С этой точки зрения весьма интересны данные, полученные нами при проведении дополнительного корреляционного анализа связи значений СОЭ и показателями так называемой поверхностной архитектуры эритроцитов (формы эритроцитов). Методика оценки поверхностной архитектуры эритроцитов с помощью фазово-контрастной микроскопии подробно описана в работе [13]. Так, при АБА коэффициент корреляции Пирсона, отражающий связь между показателями СОЭ и уровнем эхиноцитов 3-го порядка, составил: $r=-0,344$; $p=0,028$; $n=41$. С другой стороны – при НАБА этот же коэффициент составил: $r=0,564$; $p=0,001$; $n=33$. При сравнении абсолютных величин коэффициентов корреляции кажется, что второй более значим. Однако с учетом числа пациентов в сравниваемых группах это не так: $p=0,255$.

Встаёт вопрос, насколько различия поверхностной архитектуры эритроцитов могут отразиться на уровне СКФ при различных вариантах БА? Нами ранее [13] было показано, что поверхностная архитектура эритроцитов при НАБА характеризуется выраженным стоматоцитарным сдвигом. При проведении дополнительного корреляционного анализа связи различных характеристик поверхностной архитектуры эритроцитов и значений СКФ нами выявлены достоверные связи исключительно со стоматоцитами и только при НАБА. Так, коэффициент корреляции Пирсона, отражающий связь между значениями стоматоцитов и СКФ, составил: для эхиноцитов 2-го порядка $r=0,342$; $p=0,048$; $n=34$; для эхиноцитов 2-го порядка в присутствии в пробе крови экзогенного циклического АМФ (цАМФ): $r=0,400$; $p=0,004$; $n=34$; для эхиноцитов 3-го порядка в присутствии в пробе крови экзогенного циклического АМФ (цАМФ): $r=-0,412$; $p=0,016$; $n=34$.

Можно предположить, что агрегация эритроцитов при АБА не вовлечена значимо в эффекторную фазу аллергических реакций, как это хорошо известно для эндотелиальных и целого ряда клеток воспаления (тучных клеток, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, тромбоцитов). При этом

нельзя не сказать, что при ХБП роль эндотелия весьма значима и разнообразна [9].

Фактор 3 объединяет проявления атопии, которая, как хорошо известно, представляет собой наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям.

Некоторые исследователи полагают, что в нефрологии, в частности, у больных на гемодиализе, СОЭ является «недооцененным инструментом» (an underestimated tool) [14]. В целом, в тех немногочисленных исследованиях СОЭ на различных стадиях ХПН (ХБП), включая диализный период, этот показатель традиционно рассматривали как биомаркер воспаления. Действительно, системное воспаление является достаточно хорошо доказанным, одним из основных патогенетических факторов при ХБП [15, 16], а СОЭ отражает, наряду с другими показателями воспаления, этот процесс.

В качестве небольшого отступления, тем не менее относящегося к обсуждаемой проблеме, отметим, что сам процесс оседания эритроцитов таит в себе, по всей видимости, цепь невыясненных молекулярных и биофизических процессов, в которых могут быть заложены, что важно для медицины, специфические свойства конкретных заболеваний. В этом направлении представляют интерес многолетние исследования отечественного биофизика В.Л.Воейкова и группы исследователей, которые доказали удивительный факт, связанный со скоростью оседания цельной крови – это немонотонность, нелинейность оседания, включая такой парадоксальный феномен, как так называемая «отрицательная скорость седиментации» [17].

Авторы [18] выдвигают представление о крови как «сложной, многофазной, динамической системы, что, по их мнению, требует переосмысления многих представлений гематологии, реологии, физиологии сердечно-сосудистой системы и разработки моделей крови, учитывающих ее особые газо-жидкостные свойства» [18]. Так, авторы [18] придают большое значение в процессах оседания крови скорости высвобождения нано- и микропузырьков газов, прежде всего азота, а также кислорода и углекислого газа.

С этой точки зрения весьма интересным может стать исследование биофизических особенностей СОЭ при заболеваниях дыхательной системы и БА в частности. В этом отношении стоит упомянуть исследование [19] с привлекающим внимание названием «Скорость оседания эритроцитов. От сказок к фактам» («Erythrocyte sedimentation

rate From folklore to facts»), относящееся к концу XX века, в котором содержится призыв к будущим исследователям создавать дизайны, позволяющие с помощью изучения теста (СОЭ) лучше понять особенности многих болезней как таковых.

Уже к настоящему времени становится понятным, что, несмотря на постулируемую общность патогенетических механизмов [20] при БА и ХБП, включение конкретных механизмов в формирование ХБП зависит от варианта/тяжести течения БА. Так, при АБА обсуждаются патогенетические механизмы, которые могут рассматриваться как саногенетические (?): адипонектин [21, 22], апелин-36 [22, 23], JAK-STAT система [24]. К отличительным механизмам, связанным с СОЭ, которые характерны для этого (аллергического) варианта БА, можно отнести снижение агрегации эритроцитов (низкая СОЭ) [25], феномен микроцитоза эритроцитов [26], а также повышенный уровень эритроцитов с высокой электрофоретической подвижностью [27]. Как хорошо известно, все эти механизмы определяют микрореологические свойства эритроцитов, которые могут проявлять протективный эффект при аллергическом варианте в отношении сроков и тяжести возникновения, становления и дальнейшей эволюции ХБП.

Было бы, конечно, заманчиво с определенной долей вероятности обсуждать указанные особенности микрореологических свойств эритроцитов при АБА и их влияние на СКФ не только с позиций патогенеза, но с позиций саногенеза, хотя следует проявлять осторожность, учитывая небольшой пока объем исследований. Во всяком случае вполне можно предполагать, что эти особенности могут вносить определенный протективный вклад при формировании ХБП при этом варианте БА.

Напротив, при НАБА, который точнее назвать «инфекционно-зависимым» по известной классификации профессора Г.Б. Федосеева, в формирование ХБП включаются, прежде всего, механизмы, связанные с инфекционным воспалением и провоспалительными цитокинами, в частности с гиперэкспрессией фактора TNF- α , характерной, прежде всего, для наиболее тяжелого течения БА [28], причем именно с фактором TNF- α связывают и формирование ХБП [29]. Именно при этом варианте БА СОЭ отражает системное воспаление, лежащее в основе как БА, так и ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск и разработка разного рода индексов в медицине как в настоящее время, так и в про-

шлом – это отражение методологического подхода, целью которого является как можно полная характеристика изучаемой многогранной системы – патологии по совокупности индикаторов. В этом отношении исследуемый нами индекс рСКФ/СОЭ при БА и ХБП также отражает нашу попытку рассмотреть некоторые звенья «многоликой» патологии – БА [30], которые дополняют индивидуальный образ бронхиальной астмы в ходе её динамического развития. Именно последнее (исследования в динамике), являясь ограничением настоящего исследования, является целью дальнейшего изучения сочетания БА и ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017;21(4):40–47. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47
2. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):40–47. (In Russ.) doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47
3. Минеев ВН, Зеленкова ЗА, Садовникова ОМ. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2015;25(5):593–599. doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
4. Минеев ВН, Зеленкова ЗА, Садовникова ОМ. Glomerular filtration rate in different phenotypes of bronchial asthma. *Pulmonologiya* 2015;25(5):593–599. (In Russ.) doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
5. Минеев ВН, Жихарев СС, Карпов ОИ, Яблонская ВН. Особенности агрегации эритроцитов при различных формах бронхиальной астмы. *Врач дело* 1989;(5):92–94
6. Минеев ВН, Жихарев СС, Карпов ОИ, Яблонская ВН. Osobennosti agregatsii eritrotsitov pri razlichnykh formakh bronhial'noj astmy. *Vrach delo* 1989;(5):92–94. (In Russ.)
7. Минеев ВН, Нестерович ИИ. Феномен влияния видимого света и адреналина на агрегацию эритроцитов у больных бронхиальной астмой. *Аллергология* 2006;(3):13–16
8. Минеев ВН, Нестерович ИИ. Fenomen vliyaniya vidimogo sveta i adrenalina na agregatsiyu eritrotsitov u bol'nykh bronhial'noj astmoj. *Allergologiya* 2006;(3):13–16 (In Russ.)
9. Зарипова ТН, Антипова ИИ, Тицкая ЕВ. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования. *Терапевтический архив* 2021; 93 (3): 273–278. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200653
10. Зарипова ТН, Антипова ИИ, Тицкая ЕВ. Leukocyte indices of patients with bronchial asthma: informative significance of use. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.) 2021; 93 (3): 273–278 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2021.03.200653
11. Минеев ВН, Нестерович ИИ, Рабик ЮД. Эндотелиальная дисфункция при бронхиальной астме как отражение аллергологического континуума. *Медицинский академический журнал* 2006;6(2):94–101
12. Минеев ВН, Нестерович ИИ, Рабик ЮД. Endotelial'naya disfunktsiya pri bronhial'noj astme kak otrazhenie allergologicheskogo kontinuum. *Meditsinskij akademicheskij zhurnal* 2006;6(2):94–101 (In Russ.)
13. Минеев ВН. Континуумы в клинической медицине. *Медицинский академический журнал* 2016; 16(3):19–28 (In Russ.). doi: 10.17816/MAJ16319-28
14. Minnee V N. Continuums in clinical medicine. *Medical academic journal* 2016;16(3):19–28 (In Russ.). doi: 10.17816/MAJ16319-28

8. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;8(3):7–14. doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14
- Smirnov AV, Kayukov IG, Essaian AM. et al. Preventive approach in nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004; 8(3): 7–14 (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14
9. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007;11(4):28–46. doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-28-46
- Panina IYu, Rumyantsev AS, Menshutina MA et al. Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007;11(4):28–46 (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-28-46
10. Мельникова ЮС, Макарова ТП. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4):659–665. doi: 10.17750/KMJ2015-659
- Mel'nikova YUS, Makarova TP. Endotelial'naya disfunkciya kak central'noe zveno patogeneza hronicheskikh boleznej. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2015; 96(4):659–665. doi: 10.17750/KMJ2015-659
11. Минеев ВН, Жихарев СС, Карпов ОИ, Яблонская ВН. Особенности агрегации эритроцитов при различных формах бронхиальной астмы. *Врач дело* 1989;(5):92–94
- Mineev VN, Zhiharev SS, Karpov OI, Yablonskaya VN. Oso-bennosti agregacii eritrocitov pri razlichnyh formah bronhial'noj astmy. *Vrach delo* 1989;(5):92–94
12. Reinhart WH, Singh A, Straub PW. Red blood cell aggregation and sedimentation: the role of the cell shape. *Br J Haematol* 1989;73(4):458–462
13. Минеев ВН, Лалаева ТМ. Поверхностная архитектура и цитоскелет эритроцитов и их модуляция адренергическими агентами при бронхиальной астме. *Терапевтический архив* 2004;79(3):12–17
- Mineev VN, Lalaeva TM. Erythrocyte surface architectonics and cytoskeleton and their modulation by adrenergic agents in bronchial asthma. *Terapevticheskii arkhiv* 2004;79(3):12–17
14. Brouillard M, Reade R, Boulanger E et al. Erythrocyte sedimentation rate, an underestimated tool in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(11):2244–2247. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027143
15. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10–82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
- Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10–82 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82
16. Tinti F, Lai S, Noce A et al. Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment. *Life (Basel)* 2021;11(5):419. doi: 10.3390/life11050419
17. Воейков ВЛ, Гурфинкель ЮИ, Дмитриев АЮ, Кондаков СЭ. Немонотонные изменения скорости оседания эритроцитов в цельной крови. *Доклады РАН* 1998; 359:1–5
- Voejkov VL, Gurfinkel' YUI, Dmitriev AYU, Kondakov SE. Nemonotonnye izmeneniya skorosti osedaniya eritrocitov v cel'noj krvi. *Doklady RAN* 1998; 359:1–5
18. Воейков ВЛ, Буравлева ЕВ, Кондаков СЭ. Кровь как активный коллоид. немонотонный характер оседания цельной крови, выявляемый видеорегистрацией с высоким пространственно-временным разрешением. *Вестник московского университета. Серия 2: химия* 2011;52(4):313–320
- Voejkov VL, Buravleva EV, Kondakov SE. Krov' kak aktivnyj kolloid. nemonotonnyj harakter osedaniya cel'noj krvi, vyavlyayemyj videoregistraciej s vysokim prostanstvenno-vremennym razresheniem. *Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 2: himiya* 2011;52(4):313–320
19. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 1985;78(6 Pt 1):1001–1009. doi: 10.1016/0002-9343(85)90224-4
20. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова ОМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015;19(2):27–32. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89
- Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova OM. Asthma and chronic kidney disease (general mechanisms). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):27–32 (In Russ.). https://doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89
21. Минеев ВН, Васильева ТС, Лалаева ТМ. Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов. *Пульмонология* 2016;26(2):196–200. doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-196-200
- Mineev VN, Vasil'eva TS, Lalaeva TM. Glomerular filtration rate in bronchial asthma: effects of adipokines. *Pulmonologiya* 2016;26(2):196–200 (In Russ.). doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-196-200
22. Miyamoto S, Sharma K. Adipokines protecting CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (Suppl. 4): iv15–iv22
23. Минеев ВН, Кузьмина АА, Лалаева ТМ. Апельин/APJ сигнальная система и скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Нефрология* 2020;24(4):55–60. doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-55-60
- Mineev VN, Kuzmina AA, Lalaeva TM. Apelin/APJ signal system and glomerular filtration rate in various variants of bronchial asthma. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(4):55–60 (In Russ.). doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-55-60
24. Минеев ВН, Сорокина ЛН. Саногенез с позиций молекулярной биологии и клеточной сигнализации на примере JAK-STAT системы. Саногенез (О науке и практике врачевания) / Под ред. АН Кокосова. ЭЛБИ-СПБ, СПб., 2009;35–70
- Mineev VN, Sorokina LN. Sanogenez s pozicij molekulyarnoj biologii i kletочноj signalizacii na primere JAK-STAT sistemy. Sanogenez (O nauke i praktike vrachevaniya) / ed. A.N.Kokosov. – ELBI-SPB, SPb., 2009;35–70 (In Russ.)
25. Минеев ВН. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2005;(3):68–85
- Mineev VN. Conception of asthma as membrane-receptor pathology. *Immunopathology, allergology, infectology* 2005;(3): 68–85
26. Минеев ВН, Яблонская ВН, Лукашевская НН. Феномен микроцитоза при атопии: возможные механизмы формирования. *Аллергология* 1999; (1):26–30
- Mineev VN, Yablonskaya VN, Lukashevskaya NN. Fenomen mikrocitoza pri atopii: vozmozhnye mekhanizmy formirovaniya. *Allergologiya* 1999;(1):26–30
27. Способ дифференциальной диагностики форм бронхиальной астмы. Патент Российской Федерации, RU 2 023 267 C1. Доступно на: yandex.ru/patents/doc/RU2023267C1_19941115
- Sposob differencial'noj diagnostiki form bronhial'noj astmy. Patent Rossijskoj Federacii, RU 2 023 267 C1. Available at: yandex.ru/patents/doc/RU2023267C1_19941115
28. Минеев ВН, Васильева ТС, Кузьмина АА, Лалаева ТМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек: возможная патогенетическая роль воспалительных цитокинов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016; 2: 56–60. doi: 10.14427/jipai.2016.2.56
- Mineev VN, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA, Lalaeva TM. Bronhial'naya astma i hronicheskaya bolezni' почек: vozmozhnaya patogeneticheskaya rol' vospalitel'nyh citokinov. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2016;2:56–60. doi: 10.14427/jipai.2016.2.56
29. Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P et al. Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. *Am J Nephrol* 2012;35(3):288–294. doi: 10.1159/000335934

Сведения об авторах:

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

Васильева Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук
197022 Россия, Санкт-Петербург, ул. Зверинская, д. 15. Городская поликлиника № 34, врач общей практики. Тел.: +7(950) 030-41-13, e-mail: tosa14@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-8765-1583

Проф. Нестерович Ирина Ивановна, д-р мед. наук
197022 Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(905)236-42-10, e-mail: nester788@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3199-9537

Доц. Лалаева Татьяна Михайловна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(911)912-80-43, e-mail: t.lalaeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3470

About the authors:

Prof. Valeriy N. Mineev, MD, PhD, DMedSci
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First

Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone 8(921)3596295, E-mail: vnmineev@mail.ru ORCID: 0000-0003-0352-8137

Tatiana S. Vasilieva, MD, PhD
197022 Russia, St. Petersburg, polyclinic No. 34, general practitioner. Phone 8(950) 030-41-13, e-mail: tosa14@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-8765-1583

Prof. Irina I. Nesterovich, MD, PhD, DMedSci
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone 8(905)236-42-10, e-mail: nester788@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3199-9537.

Associated prof. Tatyana M. Lalaeva MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, associate professor of Department of Hospital Therapy. Phone 8(911)912-80-43, e-mail: t.lalaeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8990-3470

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

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

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

Статья поступила в редакцию 03.02.2022;
одобрена после рецензирования 25.05.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 03.02.2022;
approved after reviewing 25.05.2022;
accepted for publication 01.11.2022

© А.Т. Махиева, А.М. Мамбетова, 2022
УДК 616.61-036.12-06 :[616.7-008.9+616.1:66.046.41]

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-105-109

ФЕТУИН А – МАРКЕР ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ И ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

Азиза Тахировна Махиева¹, Анета Мухамедовна Мамбетова^{2✉}

^{1,2} Кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик, Россия

¹ Tm_aziza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1794-1830>

² amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Клинические исследования последних лет свидетельствуют, что минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП) повышают риск сердечно-сосудистой смертности. К факторам, участвующим в минеральном обмене, дисрегуляция синтеза которых повышает риск развития сердечно-сосудистой кальцификации при ХБП С5Д относится фетуин А. Снижение его уровня может приводить к развитию и прогрессированию процессов внеоссальной кальцификации, повышению сердечно-сосудистой смертности у больных ХБП С5Д. **ЦЕЛЬ.** Определить уровень фетуина А и его значимость в оценке риска развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных ХБП С5Д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 84 больных с ХБП 5Д стадии, которые получают лечение гемодиализом, из них 40 пациентов женского пола и 44 – мужского пола. Средний возраст больных – 55,6±14,9 лет. Всем больным выполнены рутинные исследования, а также эхокардиоскопия с оценкой кальцификации клапанов сердца, рентгенография органов брюшной полости в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты, проведен анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевые обмен. Определен уровень сывороточного фетуина А, наряду с ним – уровень кальцитриола (1,25(ОН)Д), фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), паратиреоидного гормона (ПТГ), альфа -клото (А-klotho), фосфора (Р) и кальция (Са) крови. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что уровень фетуина А в крови у больных составляет 0,78±0,11 нг/мл и колеблется от 0,45 до 0,95 нг/мл. Признаки кальцификации клапанов сердца и/или стенки аорты отмечены у 51,2% пациента. Выявлено, что фетуин А имеет положительную корреляционную связь с альбумином, уровень его снижается у больных с возрастом, у пациентов с низкими значениями «сухого веса», свидетельствующими о наличии белково-энергетической недостаточности. Снижение уровня фетуина А связано с повышением уровня FGF-23 и снижением А-klotho, что свидетельствует об усилении потенциала сосудистой кальцификации. Подтверждено влияние снижения уровня фетуина А на риск выявления кальцификации стенки аорты и клапанов сердца. Выявлено, что низкий уровень фетуина А не только повышает вероятность самой кальцификации, но и ее выраженность. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Снижение уровня фетуина А в крови у больных с ХБП С5Д способствует повышению риска формирования кальцификации клапанов сердца и стенки аорты как самостоятельно, так и в совокупности со снижением уровня А-klotho. Низкие значения фетуина А повышают выраженность сердечно-сосудистой кальцификации.

Ключевые слова: фетуин А, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая кальцификация

Для цитирования: Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Фетуин А – маркер оценки риска развития минерально-костных нарушений и формирования сердечно-сосудистой кальцификации у больных хронической болезнью почек 5Д стадии. *Нефрология* 2022;26(4):105-109. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-105-109

FETUIN A IS ASSESSING OF DEVELOPING BONE MINERAL DISORDERS AND CARDIOVASCULAR CALCIFICATION FORMATION RISK MARKER IN CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

Aziza T. Makhieva¹, Aneta M. Mambetova^{2✉}

^{1,2} Department of general medical education and medical rehabilitation, Kabardino-Balkarian state University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

¹ Tm_aziza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1794-1830>

² amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

ABSTRACT

INTRODUCTION. Recent years clinical studies have shown that bone mineral disorders in chronic kidney disease (CKD) increase the risk of cardiovascular mortality. Factors involved in mineral metabolism, dysregulation of the synthesis of which increases the risk of cardiovascular calcification in CKD S5D include fetuin A. A decrease in the level of fetuin A can lead to the development and progression of processes of extraosseal calcification and increased cardiovascular mortality in patients with CKD S5D. **THE AIM:** to determination of Fetuin A level n and assessment of its relationship with factors involved in mineral metabolism to identify the risk of cardiovascular calcification in patients with CKD S5D. **PATIENTS AND METHODS.** 84 patients with stage 5 CKD receiving hemodialysis treatment were examined, of which 40 are female and 44 are male. The average age of patients was 55.6 ± 14.9 years. All patients underwent routine examinations, as well as echocardiography with an assessment of calcification of the heart valves, radiography of the abdominal organs in a lateral projection with aortic calcification assessment, an analysis of indicators characterizing phosphorus-calcium metabolism was carried out. The level of serum fetuin A was determined, along with the level of calcitriol (1.25 (OH)D), fibroblast growth factor -23 (FGF-23), parathyroid hormone (PTH), alpha-klotho (A-klotho), phosphorus (P) and calcium (Ca) of blood. Statistical analysis was carried out using the program «STATISTICA 12.6» («StatSoft Inc.», USA). **RESULTS.** It was found that the level of fetuin A in the blood of patients is 0.78 ± 0.11 ng/ml and ranges from 0.45 to 0.95 ng/ml, signs of calcification of the heart valves and/or aortic wall were noted in 51.2% of patients. It was revealed that fetuin A has a positive correlation with albumin, its level decreases in patients with age, in patients with low values of "dry weight", indicating the presence of protein-energy deficiency in this category of patients. It has been shown that a decrease in fetuin A level is associated with an increase in FGF-23 and a decrease in A-klotho and indicates an increase in the potential of vascular calcification. The effect of a decrease in the level of fetuin A on the risk of detection of calcification of the aortic wall and heart valves was confirmed. It was revealed that a low level of fetuin A not only increases the probability of calcification itself, but also its severity. We have established that fetuin A is able to do this in conjunction with A-klotho. Since both factors have protective properties against calcification, their friendly reduction also contributes to its development. **CONCLUSION.** A decrease in the level of fetuin A in patients blood with CKD S5D contributes to an increased risk of calcification of the heart valves and the aortic wall, both independently and in combination with a decrease in the level of A-klotho. Low fetuin A values increase the severity of cardiovascular calcification.

Keywords: fetuin A, chronic kidney disease, cardiovascular calcification

For citation: Makhieva A.T., Mambetova A.M. Fetuin A is assessing of developing bone mineral disorders and cardiovascular calcification formation risk marker in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):105-109 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-4-105-109

ВВЕДЕНИЕ

Клинические исследования последних лет свидетельствуют о том, что минерально-костные нарушения (гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, внекостная кальцификация), повышают риск сердечно-сосудистой смертности за счет влияния как на сосудистую стенку, так и на структуры сердца [1–4]. В последние годы активно изучаются факторы участвующие в минеральном обмене, дисрегуляция синтеза которых повышают риск развития сердечно-сосудистой кальцификации при ХБП С5Д. К ним относятся фетуин А, альфа-клото (Alpha-klotho), фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), склеростин, остеопротегерин [5].

Фетуин А ($\alpha 2$ -Heremans Schmid glycoprotein)-гликопротеин, синтезируемый клетками печени, относится к цистатиновому суперсемейству ингибиторов протеаз, способен подавлять воспалительные реакции влияя на продукцию интерлейкина-1, 6, фактора некроза опухоли, белков острой фазы, обладает протективными свойствами [6, 7]. Фетуин А-основной ингибитор эктопической кальцификации. Известно, что именно он отвечает за высокоаффинное связывание фосфата кальция, снижение его уровня может приводить к развитию и прогрессированию процессов внеос-

сальной кальцификации и повышению сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

Целью нашего исследования явилось определение уровня фетуина А и его значимости в оценке риска развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных ХБП С5Д.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 84 больных с ХБП С5Д стадии, получавших лечение гемодиализом, из них 40 пациентов женского пола (47,6%), 44 – мужского пола (52,4%). Средний возраст больных – $55,6 \pm 14,9$ лет.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ХБП С5 стадии, лечение программным гемодиализом не менее двух лет. Критерии исключения патология паращитовидных желез, не связанная с ХБП и другими эндокринопатиями, за исключением сахарного диабета; пациенты с неконтролируемым приемом витамина Д, препаратов кальция; наличие указаний в анамнезе на наркоманию и алкоголизм; психических нарушений; патология костной ткани, не связанная с ХБП.

Всем больным проведено обследование по единому протоколу. Проведены рутинные исследования, а также эхокардиоскопия с оценкой наличия

и выраженности кальцификации клапанов сердца в соответствии с рекомендациями International Society of Nephrology, рентгенография органов брюшной полости в боковой проекции с оценкой наличия кальцификации аорты с применением шкалы Каурпила, проведен анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен: определение уровней сывороточного фетуина А, А-klotho, ПТГ, Р и Са, 1,25(ОН)Д, FGF-23 в крови. Для определения уровня фетуина А в сыворотке крови использовали набор Human Fetuin A BioVendor ELISA Kit (Brno, Czech Republic).

Причины развития ХБП: хронический гломерулонефрит – 40,1%, диабетическая нефропатия – 28,3%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 16,1%, гипертоническая нефропатия – 11,5% больных, поликистозная болезнь и аномалии развития почек – 4,0% случаев. Средняя продолжительность ХБП составила 21,2±10,2 лет. Лечение гемодиализом проводилось в среднем 9,7±6,9 лет.

Статистический анализ проведен с помощью программы «STATISTICA 12.6» («StatSoft Inc.», США). Характер распределения количественных признаков оценивался методом Колмогорова-Смирнова. Оценка количественных показателей при их нормальном распределении – среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD), при отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и квартили распределения. Сравнение двух независимых групп – параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрический критерий Манна-Уитни или χ^2 при не нормальном распределении. Применяли линейный и нелинейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ, корреляционный анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами установлено, что уровень фетуина А в крови у больных составляет 0,78±0,11 нг/мл и колеблется от 0,45 до 0,95 нг/мл, признаки кальцификации клапанов сердца и/или стенки аорты отмечены у 51,2% пациента.

При проведении корреляционного анализа были выявлены стати-

Таблица 1 / Table 1

Номограмма прогнозирования вероятности обнаружения кальцификации клапанов сердца и аорты

Predicting of the heart and aorta valves calcification detecting probability nomogram

	Сердечно-сосудистая кальцификация						
Фетуин А, нг/мл	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9
Вероятность, %	99	97	95	88	47	10	3
	Кальцификация клапанов сердца						
Фетуин А, нг/мл	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9
Вероятность, %	94	90	78	54	34	16	8
	Кальцификация аорты						
Фетуин А нг/мл	60	70	80	90	100	220	120
Вероятность, %	3	5	10	18	21	48	68

стически значимые взаимосвязи между уровнем фетуина А и возрастом ($r = -0,24$, $p = 0,03$), «сухим весом» ($r = 0,27$, $p = 0,01$), концентрацией общего белка ($r = 0,28$, $p = 0,02$) и альбумина ($r = 0,29$, $p = 0,01$), фактора роста фибробластов-23 ($r = -0,25$, $p = 0,02$), Alpha-klotho ($r = 0,30$, $p = 0,005$), выраженностью сердечно-сосудистой кальцификации в целом ($r = -0,70$, $p < 0,001$), а также кальцификации клапанов сердца ($r = -0,63$, $p < 0,001$) и кальцификации аорты ($r = -0,78$, $p < 0,001$) в отдельности.

Установлено, что по мере роста уровня FGF-23 имеет место снижение уровня фетуина А, а так, как их эффекты в отношении кальцификации противоположны, то одновременное повышение уровня FGF-23 и снижение уровня фетуина А, вероятно обладает потенцирующим влиянием на развитие сердечно-сосудистой кальцификации. Для A-klotho и фетуина А эффекты в отношении кальцификации однонаправленны и могут расцениваться, как протективные.

Таблица 2 / Table 2

Нелинейный двухфакторный регрессионный анализ с логит-преобразованием оценки влияния фетуина А и A-klotho на вероятность наличия сердечно-сосудистой кальцификации

Nonlinear two-factor regression analysis with logit transformation to assess the effect of fetuin A and A-klotho on cardiovascular calcification probability

Показатель	Констан-та В0	Величина	Отношение шансов	χ^2	P
Сердечно-сосудистая кальцификация					
Фетуин А / A-klotho	27,2	-35,3 / 0,21	1,24	63	<0,0001
Кальцификация клапанов сердца					
Фетуин А / A-klotho	15,0	-21,5 / 0,29	1,35	44	<0,0001
Кальцификация аорты					
Фетуин А / A-klotho	10,9	-15,1 / -0,19	0,82	33	<0,0001

Примечание. Альфа-klotho – альфа – клото, маркер риска фиброза и кальцификации.

В ходе нелинейного регрессионного анализа с логит-преобразованием установлено, что дефицит фетуина А оказывает статистически значимое влияние на вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации в целом (Constanta $B_0=27,4$, Estimate $=-34,4$, OR (range) $=0,0001$, $\chi^2=61,6$, $p<0,001$), так и отдельных ее проявлений в виде кальцификации клапанов сердца (Constanta $B_0=15,0$, Estimate $=-19,5$, OR (range) $=0,0001$, $\chi^2=41,4$, $p<0,001$) и аорты (Constanta $B_0=10,8$, Estimate $=-15,9$, OR (range) $=0,0001$, $\chi^2=31,7$, $p<0,001$).

На основе полученных результатов составлена номограмма, которая позволит прогнозировать вероятность выявления сердечно-сосудистой кальцификации, а также ее отдельных составляющих по значениям фетуина А (табл. 1).

Далее проведен двухфакторный логит-регрессионный анализ, который продемонстрировал влияние на риск выявления кальцификации фетуина А совместно с A-klotho (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что повышенный уровень кальция и фосфора в крови ассоциирован с сердечно-сосудистой кальцификацией и ее клиническими проявлениями (ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения, заболеваниями периферических артерий). Фетуин А – ингибитор эктопической кальцификации и снижение его уровня ассоциировано с повышенным риском развития минерально-костных нарушений у больных с хронической болезнью почек. Неудивительно, что в нашем исследовании выявлена ассоциация снижения его уровня с увеличением риска развития сердечно-сосудистой кальцификации. Наряду с фетуином А, снижен уровень альбуминов, которые также относятся к ингибиторам эктопической кальцификации. Снижение уровня фетуина А взаимосвязано с возрастом, но не длительностью гемодиализа. Вероятно, большее значение, чем сам факт проведения заместительной почечной терапии играет развитие белково-энергетической недостаточности, о чем можно думать с учетом снижения фетуина А синхронно со снижением «сухого веса».

Другой ингибитор эктопической кальцификации, трансмембранный белок A- Klotho является корецептором для фактора роста фибробластов-23. Нами показано, что снижение уровня фетуина А связано с повышением уровня фактора роста фибробластов-23 и снижением A-klotho и

свидетельствует об усилении потенциала сосудистой кальцификации.

Нами подтверждено влияние снижения уровня фетуина А на риск выявления кальцификации стенки аорты и клапанов сердца. Более того, установлено, что низкий уровень фетуина А не только повышает вероятность самой кальцификации, но и ее выраженности. Показано, что фетуин А способен это осуществлять в совокупности с A-klotho.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие минерально-костных нарушений у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом пока является неизбежным. Для достижения успеха в данной области проводятся все более углубленные исследования в поисках таргетных сигнальных молекул. Снижение уровня фетуина А в крови у больных с ХБП С5Д реально способствует повышению риска формирования кальцификации клапанов сердца и стенки аорты как самостоятельно, так и в совокупности со снижением уровня A-klotho. Авторы выражают надежду на то, что результаты их исследования внесут свой вклад в развитие протективных мероприятий в отношении минерально-костных нарушений и кальцификации сердечно-сосудистой системы. при терминальной почечной недостаточности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Андрусов АМ, Томилина НА, Перегудова НГ и соавт. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ* 2020;22(1):1–71. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71
2. Andrushev AM, Tomilina NA, Peregudova NG et al. Replacement therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation 2014-2018 Report according to the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis* 2020;22(1):1–71. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71 (In Russ.)
3. Luyckx VA, Cherney DZL, Bello AK. Preventing CKD in Developed Countries. *Kidney Int Rep* 2019;5(3):263–277. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.003
4. Kim JY, Steingrover J, Lee KH, Oh J, Choi MJ, Lee J, Larkins NG, Schaefer F, Hong SH, Jeong GH, Shin JI, Kronbichler A. Clinical Interventions and All-Cause Mortality of Patients with Chronic Kidney Disease: An Umbrella Systematic Review of Meta-Analyses. *J Clin Med* 2020;9(2):394. doi: 10.3390/jcm9020394
5. Saritas T, Floege J. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Herz* 2020;45(2):122–128. doi: 10.1007/s00059-019-04884-0
6. Руденко ЛИ, Батюшин ММ, Кастанаян АА, Воробьев БИ. Прогнозирование риска развития кардио-васкулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический

гемодиализ. *Нефрология* 2015;19(5):72–76

Rudenko LI, Batiushin MM, Castanayan AA, Vorobiev BI. Predicting the risk of cardio-vascular calcification in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(5):72–76. (In Russ.)

6. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, Franzen M, Topf A, Mirna M, Paar V, Pistulli R, Kretschmar D, Wernly B, Hoppe UC, Lichtenauer M, Salmhofer H. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem* 2019;89:79–130. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.003

7. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of Fetuin-A in Injury and Infection. *Curr Mol Med* 2012;12(5):625–633

8. Dautova Y, Kozlova D, Skepper JN. Fetuin-A and Albumin Alter Cytotoxic Effects of Calcium Phosphate Nanoparticles on Human Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS One* 2014;9(5):97565. doi: 10.1371/journal.pone.0097565

9. Zhou Z, Ji Y, Ju H, Chen H, Sun M. Circulating Fetuin-A and Risk of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2019;10:966. doi: 10.3389/fphys.2019.00966

Сведения об авторах:

Аспирант Махиева Азиза Тахировна

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. Тел.: (928 075 09 29); E-mail: Tm_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, профессор кафедры. Р.т. +78662930080, моб.т.

+79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

About the authors:

Postgraduate student Makhieva Aziza Takhirovna, MD

173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360000. Kabardino-Balkarian State University" of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation, General Medical Training and Medical Rehabilitation Department, Phone: (928 075 09 29); E-mail: Tm_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Prof. Mambetova Aneta Muhamedovna MD, PhD, DMedSci

360000, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. «Kabardino-Balkarian state University named after Kh. M. Berbekov » of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation Department of general medical education and medical rehabilitation. Professor of the Department. Phone: +78662930080, mobile: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

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

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

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

Статья поступила в редакцию 28.10.2021;
одобрена после рецензирования 15.02.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 28.10.2021;
approved after reviewing 15.02.2022;
accepted for publication 01.11.2022

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations

© О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, М.И. Зарайский, С.А. Орлова, А.Г. Кучер, 2022
УДК [616.61-08 : 615.874.2 : 635.655]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118

МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

*Ольга Николаевна Береснева¹✉, Марина Магрезовна Парастаева¹,
Галина Тажимовна Иванова², Михаил Игоревич Зарайский^{1,3},
Светлана Александровна Орлова¹, Анатолий Григорьевич Кучер¹*

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

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

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

¹ beresnevaolga@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

² marina_parastaeva@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

³ tazhim@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

⁴ mzaraiski@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>

⁵ orlova_s_2001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0515-2575>

⁶ prof.kucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить влияние МБД, дополненной кетостерилем, на морфологические и эпигеномные изменения в миокарде крыс линии Wistar с моделируемой дисфункцией почек. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на самцах крыс линии Wistar, подвергнутых $\frac{5}{6}$ нефрэктомии (НЭ). Первая группа после НЭ получала стандартную диету (20,16% животного белка), вторая – малобелковую диету (МБД), включающую 10% кетостерила. Контрольные крысы получали стандартную диету. Через 4 мес у крыс оценивали артериальное давление (АД), индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ), выполняли гистологическое исследование миокарда. В миокарде определяли относительные уровни экспрессии NF-κB, микроРНК-21, микроРНК-133, микроРНК-203. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 4 мес у крыс с НЭ на стандартной диете регистрировался рост АД, увеличение индекса массы миокарда ЛЖ. МБД с включением 10% кетостерила замедляла рост систолического АД и развитие гипертрофии миокарда ЛЖ у крыс с дисфункцией почек. На гистологическом уровне применение МБД обеспечило снижение степени гипертрофии кардиомиоцитов и дистрофических изменений в кардиомиоцитах. У животных, получавших МБД, отмечен менее выраженный диффузный и периваскулярный фиброз в сравнении с крысами, получавшими обычный корм. Применение МБД замедляло рост относительного уровня экспрессии гена NFκB и микроРНК-21 в миокарде крыс с НЭ и способствовало росту уровня экспрессии микроРНК-133 и микроРНК-203 по сравнению с показателями у животных с НЭ, получавших стандартный корм. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** длительное использование МБД с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот может оказывать потенциальный кардиопротективный эффект при ХБП, замедляя рост АД, увеличение массы миокарда ЛЖ и формирование структурных изменений в миокарде. Возможно, существенную роль в этом может играть снижение экспрессии NF-κB и микроРНК-21, а также повышение экспрессии микроРНК-203 и 133 в миокарде.

Ключевые слова: почечная дисфункция, малобелковая диета, миокард, экспрессия NFκB, экспрессия микроРНК

Для цитирования: Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Зарайский М.И., Орлова С.А., Кучер А.Г. Миокардиальные эффекты малобелковой диеты при экспериментальной дисфункции почек. *Нефрология* 2022;26(4):110-118. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118

MYOCARDIAL EFFECTS OF A LOW-PROTEIN DIET IN EXPERIMENTAL KIDNEY DYSFUNCTION

*Olga N. Beresneva¹✉, Marina M. Parastaeva¹, Galina T. Ivanova²,
Mikhail I. Zaraiski^{1,3}, Svetlana A. Orlova¹, Anatoly G. Kucher¹*

¹ First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

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

¹ beresnevaolga@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>² marina_parastaeva@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>³ tazhim@list.ru; <https://orcid.org/000-0003-0188-5173>⁴ mzaraiski@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>⁵ orlova_s_2001@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0515-2575>⁶ prof.kucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effect of low protein diet supplemented with ketosteril on morphological and epigenomic changes in the myocardium of Wistar rats with simulated kidney dysfunction. **MATERIALS AND METHODS.** The work was performed on male Wistar rats subjected to $5/6$ nephrectomy (NE). The first group after NE received a standard diet (20.16% animal protein), the second – low protein diet (LPD), including 10% ketosteril. Control rats received a standard diet. After 4 months, blood pressure (BP) and left ventricular mass index (LVMI) were assessed in rats, and a histological examination of the myocardium was performed. In the myocardium, the relative expression levels of NF- κ B, miRNA-21, miRNA-133, and miRNA-203 were determined. **RESULTS.** After 4 months in rats with NE on a standard diet, an increase in blood pressure, an increase in the mass index of the LV myocardium was recorded. MBD with the inclusion of 10% Ketosteril slowed down the growth of systolic blood pressure and the development of LV myocardial hypertrophy in rats with kidney dysfunction. At the histological level, the use of LPD provided a decrease in the degree of hypertrophy of cardiomyocytes and degenerative changes in cardiomyocytes. Animals treated with LPD had less pronounced diffuse and perivascular fibrosis compared with animals fed normal food. The use of MBD slowed down the increase in the relative level of expression of the NF- κ B gene and miRNA-21 in the myocardium of rats with NE and promoted an increase in the expression level of miRNA-133 and miRNA-203 compared to the indices of animals with NE that received standard food. **CONCLUSION:** long-term use of LPD with the use of ketoanalogues of essential amino acids can have a potential cardioprotective effect in CKD, slowing down the growth of blood pressure, an increase in LV myocardial mass and the formation of structural changes in the myocardium. It is possible that a decrease in the expression of NF- κ B and miRNA-21, as well as an increase in the expression of miRNA-203 and 133 in the myocardium, can play a significant role in this.

Keywords: renal dysfunction, low-protein diet, myocardium, NF κ B expression, microRNA expression

For citation: Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Zaraiski I.M., Orlova S.A., Kucher A.G. Myocardial effects of a low-protein diet in experimental kidney dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):110-118 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и нарушения обмена веществ являются основными осложнениями хронической болезни почек (ХБП), и часто метаболические изменения способствуют прогрессированию патологии миокарда и сосудов. Высокий риск развития сердечно-сосудистых нарушений отмечается на самых ранних стадиях ХБП и увеличивается по мере прогрессирования дисфункции почек. Патологические процессы в миокарде при ХБП включают развитие гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициального миокардиального фиброза, изменение капиллярного ложа [1, 2]. Гипертрофию и фиброз миокарда рассматривают в качестве основных причин нарушения коронарного кровообращения и расслабления левого желудочка [3].

Для пациентов с ХБП диетические воздействия остаются эффективным средством замедления прогрессирования дисфункции почек. Следует отметить, что у людей с уменьшенным количеством функционирующих нефронов высокое потребление животного белка может привести к дальнейшей потере нефронов из-за гемодинамического повреждения гломерулярных капилляров. [4]. Фактически, когда люди с нормальной функцией почек переходят от низкого к высокому потреблению животного белка, почечный крово-

ток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у них могут увеличиться до 30% [5]. Вегетарианцы обычно имеют более низкую СКФ по сравнению с людьми, потребляющими животный протеин [4, 6]. Кроме того, переход от обычной мясной диеты на вегетарианское питание приводит к значимому снижению АД у пациентов с нормальной функцией почек. Показано также, что диеты с очень низким содержанием белка на 35% снижают риск развития терминальной стадии ХБП в популяции людей с заболеванием почек. Однако МБД требует добавления незаменимых аминокислот (АК) с целью обеспечения адекватного потребления калорий и макронутриентов [6].

Для предотвращения дефицита АК используют препараты, включающие незаменимые АК и их кетоаналоги, в частности кетостерил. Применение таких препаратов уменьшает содержание животного белка в рационе и снижает гломерулярную гиперфильтрацию. Кроме того, в данных препаратах часть незаменимых аминокислот представлены в виде кетоаналогов, позволяя снизить поступление азота в составе АК [7].

Малобелковую диету (МБД) с ограничением потребления животных протеинов (0,3–0,6 г белка/кг/сут) и добавлением кетоаналогов АК рекомендуют пациентам 4–5-й стадии ХБП с целью уменьшения уремических симптомов и отсрочки

начала заместительной почечной терапии. Важно отметить, что МБД в сочетании с кетоаналогами АК ограничивает потребление не только животного белка, но и хлорида натрия, фосфатов, позволяя уменьшить традиционные и нетрадиционные сердечно-сосудистые факторы риска [8].

Одним из интересных вопросов применения МБД является оценка вклада рационов с включением кетоаналогов незаменимых АК в кардиопротективные эффекты диетических воздействий у пациентов с ХБП. В клинических исследованиях показано, что МБД с добавлением кетоаналогов незаменимых АК снижает общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, уменьшают концентрацию сывороточных свободных радикалов у пациентов с дисфункцией почек [9]. Наши предыдущие эксперименты также показали снижение уровня холестерина у крыс с НЭ, получавших МБД, дополненную препаратом «Кетостерил» [10]. МБД могут замедлять прогрессирование гломерулосклероза, так как доказано влияние гиперлипидемии на гломерулосклероз через опосредованное усиление синтеза простагландина и тромбосана [11]. В экспериментах установлено, что изменение количества потребляемого с пищей белка влияет на скорость потери функции почек и в некоторых моделях у животных [12], а добавление в диету линоленовой кислоты улучшает функцию почек за счет усиления синтеза простагландинов [9, 11].

Однако для дальнейшей оценки эффективности МБД, дополненной АК и их кетоаналогами, уточнения ее места среди других методов терапии ХБП и коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы необходимы дополнительные исследования. В этой связи перспективными являются эксперименты, выполненные на животных. Целью настоящей работы являлась оценка влияния длительного применения МБД, дополненной кетостерилом, на морфологические и эпигеномные изменения в миокарде крыс линии Wistar с моделируемой дисфункцией почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные группы. Работа выполнена на взрослых самцах крыс стока Wistar (масса 230–260 г). В исследование включены три группы животных. В первую – контрольную группу (К) вошли 9 ложнооперированных (ЛО) крыс; во вторую – 8 животных, у которых с целью создания модели почечной дисфункции была выполнена резекция $\frac{5}{6}$ почечной ткани. Крысы этих двух групп ежедневно получали 28–30 г

сбалансированного лабораторного корма, содержащего: 20,16 % полноценного животного белка, 85,3 % углеводов, 1,03 % кальция, 0,8 % фосфата и 0,34 % хлорида натрия. Суточное потребление белка одним животным в среднем составляло 6 г. Крысы третьей группы (n=12) после нефрэктомии (НЭ) получали МБД, включающую 10 % комплекса незаменимых АК и их кетоаналогов (препарат «Кетостерил», «Fresenius Kabi», Германия). Срок исследования составил 4 мес после второго этапа оперативного вмешательства. Исследование выполнено в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Модель дисфункции почек. В работе применена хирургическая модель хронической дисфункции почек – НЭ $\frac{5}{6}$ почечной паренхимы. Резекцию ткани почек выполняли в два этапа с интервалом в одну неделю. На первом этапе удаляли $\frac{2}{3}$ массы левой почки. На втором – удаляли всю правую почку. Контролем служили ЛО крысы. В качестве наркоза использовали ксилазин (0,05 мл) в сочетании с тилетамин/золазепамом (0,3 мл).

Регистрация систолического АД. В начале эксперимента и перед его окончанием у бодрствующих крыс измеряли систолическое АД манжеточным методом на хвосте, используя электроманометр фирмы «ELEMA» (Швеция). Выполняли три последовательных измерения и их среднее считали величиной АД.

Исследование экспрессии гена NF-κB. Для исследования экспрессии гена NF-κB использовали фрагмент ткани ЛЖ. Тотальную РНК выделяли фенол-хлороформным методом (набор «Рибозоль-А», фирма «Амплисенс», Россия). Приготовление кДНК осуществляли с помощью реакции обратной транскрипции (набор «Реверта-Л-100», «Амплисенс», Россия) в модификации для рандомизированных олигопраймеров. Для этого использовали обратную транскриптазу M-MLV. Реакцию амплификации и детекцию результатов выполняли на приборе ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Проводили по две отдельные реакции для гена NF-κBp65 и гена GAPDH для каждой пробы. При проведении ПЦР-анализа использовали реакционную смесь с интеркалирующим красителем SYBRGREEN («Синтол», Россия). Применяли следующие последовательности праймеров: NF-κBp65F: 5-GTTCACAGACCTGGCATCC-3; NF-κBp65R: 5-TGTCAGTAGGCGAGTTATAGC-3; GAPDH-F: 5-TGGAAATCCCATCACCATCT-3; GAPDH-R: 5-GTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3.

Вычисление относительного уровня экспрессии гена NF- κ B проводили по полуколичественному протоколу методом $2^{-\Delta\Delta C_t}$.

Определение уровней экспрессии микроРНК (миРНК-203, миРНК-21, миРНК-133) в миокарде заключалось в выделении тотальной РНК с помощью фенольного реактива (Triagent-LS) и последующей ее экстракцией хлороформом. Реакцию обратной транскрипции (POT) для приготовления «копийной» ДНК (кДНК) проводили по технологии «Stem Loop». Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen на амплификаторе DTLite-4 («ДНК-Технология», Москва). В ПЦР использовали следующие праймеры: микроРНК-21 – 5'-GCCCGCTAGCTTATCAGACTGATG-3', микроРНК-133 – 5'-GCCCGCAGCTGGTAAAATGGAAC-3', микроРНК-203 – 5'-GCCGGTGAAATGTTTAGGACC-3' и U6 – 5'-GCGCGTCGTGAAGCGTTC-3', и общий обратный 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'. Реакционные смеси приготавливали отдельно для каждой кДНК. При расчетах применяли полуколичественную оценку уровня экспрессии микроРНК (в относительных единицах – ОЕ) по протоколу $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (лабораторный референт- 0,09).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ, мг/г) рассчитывали как отношение массы миокарда ЛЖ (мг) к массе крысы (г).

Гистологическое исследование. Для гистологического анализа фрагменты миокарда фиксировали в 10% забуференном растворе формалина (24 ч при pH 7,0). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону для оценки изменений компонентов стромы. Препараты изучали на микроскопе «Zeiss Axio Imager Z2» («Zeiss AG», Германия). Морфологическое и морфометрическое исследование выполняли с помощью цифровой фотокамеры «Nicon» и гистологического сканера («Leica Aperio AT2») в программе «VideoTest 5.2». Морфометрию проводили в 10 произвольно выбранных полях зрения. Анализировали следующие параметры: толщина (мкм) и площадь (мкм²) кардиомиоцитов, количество ядер в кардиомиоцитах, площадь соединительной ткани (мкм²), площадь периваскулярной соединительной ткани (мкм²), толщина стенки и диаметр просвета сосудов артериального типа (мкм). Оценку микроциркуляторного русла миокарда осуществляли иммуногистохимическим методом с антителами к белкам эндотелиальных клеток капилляров CD34 («Santa Cruz», США).

Результаты представлены в виде средних зна-

чений со стандартной ошибкой средней ($M \pm SE$) и как медиана [интерквартильный размах] ($Me[IQR]$). Для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Расчеты проводили в пакете прикладных компьютерных программ «STATISTICA 10.0». Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В работе проведена оценка длительного потребления МБД, включающей 10% препарата «Кетостерил», на состояние миокарда крыс с экспериментальной дисфункцией почек. Исходный уровень систолического АД у животных всех групп составлял в среднем 125 ± 5 мм рт. ст. Через 4 мес после НЭ у крыс на стандартной диете АД было существенно выше (в среднем на 26,8%, $p < 0,001$), чем у животных ЛО группы (130 ± 5 мм рт. ст.). МБД предотвращала рост АД у крыс с НЭ, его уровень значимо не отличался от показателя ЛО у животных (120 ± 5 мм рт. ст.). ИМЛЖ у крыс с НЭ (стандартный рацион) также возрастал ($2,63 \pm 0,12$) к 4 мес эксперимента относительно показателя К в группе (в среднем на 26,4%). В то же время, у животных, получавших МБД, этот показатель был значимо ниже ($1,96 \pm 0,22$, $p < 0,01$).

На гистологическом уровне применение МБД у крыс с НЭ обеспечило снижение степени гипертрофии кардиомиоцитов (толщина кардиомиоцитов: $9,3 \pm 1,7$ мкм) в сравнении с животными, получавшими стандартный корм ($14,2 \pm 2,9$ мкм; $p = 0,000$). На этом фоне также отсутствовали выраженные дистрофические изменения (глыбчатый распад миофибрилл, миоцитоллизис, разволокнение кардиомиоцитов) в кардиомиоцитах, которые наблюдались у крыс, получавших стандартный по белковому составу рацион после резекции $5/6$ почечной ткани. В группе крыс с НЭ, получавших МБД, выявлено также снижение площади ядер кардиомиоцитов ($26,2 \pm 4,3$ мкм²), увеличение показателя отношения толщины ядер кардиомиоцитов к толщине кардиомиоцитов ($0,38 \pm 0,14$) в сравнении с животными на стандартной диете ($34,1 \pm 7,2$ мкм²; $p = 0,072$ и $0,23 \pm 0,03$; $p = 0,000$ соответственно). Снижение показателя отношения толщины ядер кардиомиоцитов (мкм) к толщине кардиомиоцитов (мкм) в этой ситуации может быть обусловлено, в большей степени, снижением гипертрофии кардиомиоцитов. На рис. 1 представлены микрофотографии миокардов крыс с дисфункцией почек, получавших различные по белковому составу пищевые рационы. Выявлено

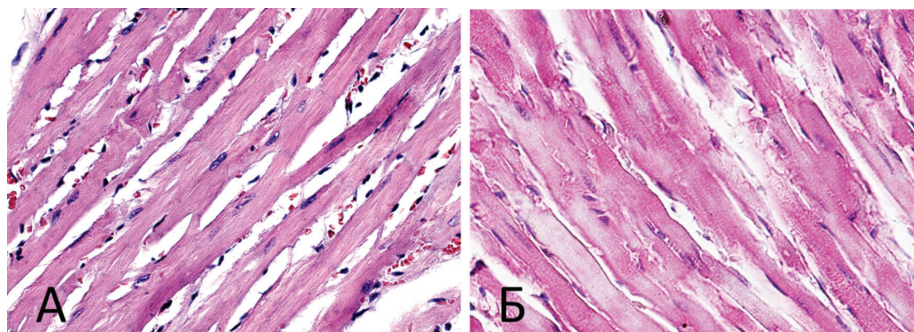


Рисунок 1. Микрофотография миокарда крыс через 4 мес после нефрэктомии. А – мало-белковая диета; Б – стандартный рацион (гематоксилин–эозин. Ув. 400).

Figure 1. Micrograph of rat myocardium 4 months after nephrectomy. A – low-protein diet; B – standard diet (hematoxylin-eosin, x400).

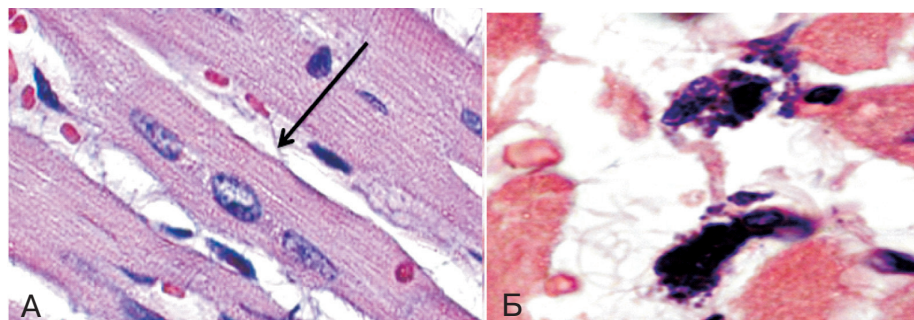


Рисунок 2. Микрофотография ядер кардиомиоцитов у крыс через 4 мес после нефрэктомии. А – трехядерный кардиомиоцит (гематоксилин–эозин. Ув. 400); Б – конденсация хроматина и деструкция ядер (гематоксилин–эозин. Ув. 1000).

Figure 2. Micrograph of cardiomyocyte nuclei in rats 4 months after nephrectomy. A – trinuclear cardiomyocyte (hematoxylin-eosin, x400); B – condensation of chromatin and destruction of nuclei, (hematoxylin-eosin, x1000).

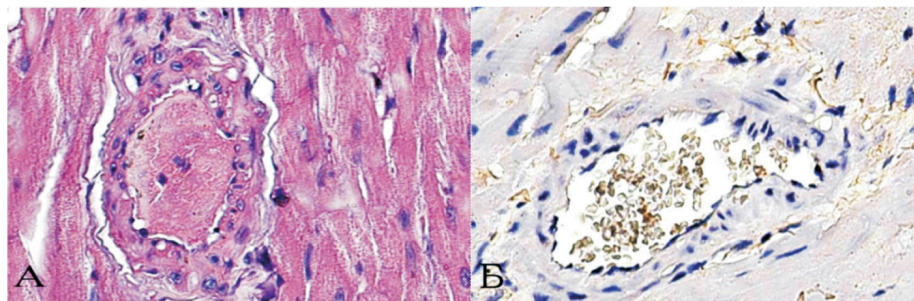


Рисунок 3. Микрофотография миокарда крысы с нефрэктомией, получавшей малобелковую диету (4 мес). Умеренный периваскулярный фиброз. А – гематоксилин–эозин. Ув. 400; Б – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34. Ув. 400.

Figure 3. Micrograph of the myocardium of a rat with nephrectomy receiving a low-protein diet (4 months). Moderate perivascular fibrosis. A – hematoxylin-eosin, x400; B – immunohistochemical reaction with antibodies to CD34, x400.

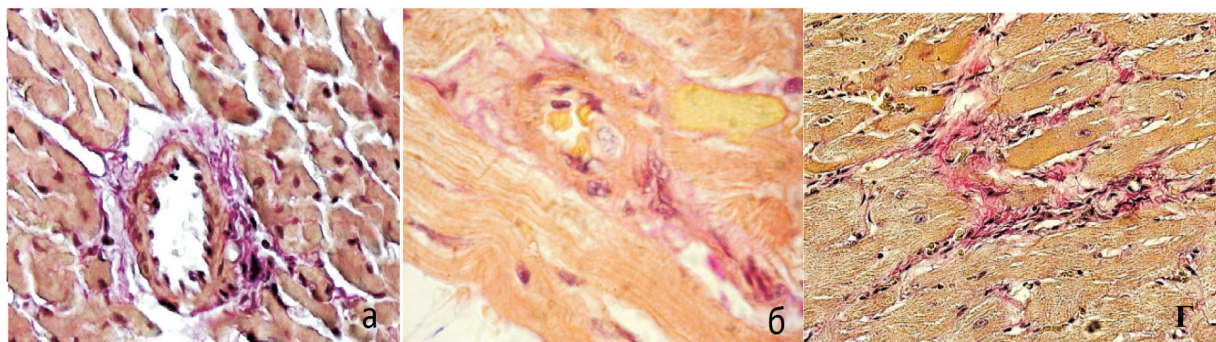


Рисунок 4. Микрофотография фиброза в миокарде крыс. Периваскулярный фиброз: а – контрольная группа, б – нефрэктомия, 4 мес (стандартная диета). Диффузный фиброз: г– нефрэктомия, 4 мес (стандартная диета) (пикрофуксин по Ван-Гизону. Ув. 400).
Figure 4. Micrograph of fibrosis in rat myocardium. Perivascular fibrosis: а – control group, б – nephrectomy, 4 months (standard diet). Diffuse fibrosis: г- nephrectomy, 4 months (standard diet), (picrofuchsin staining to van Gieson, x 400).

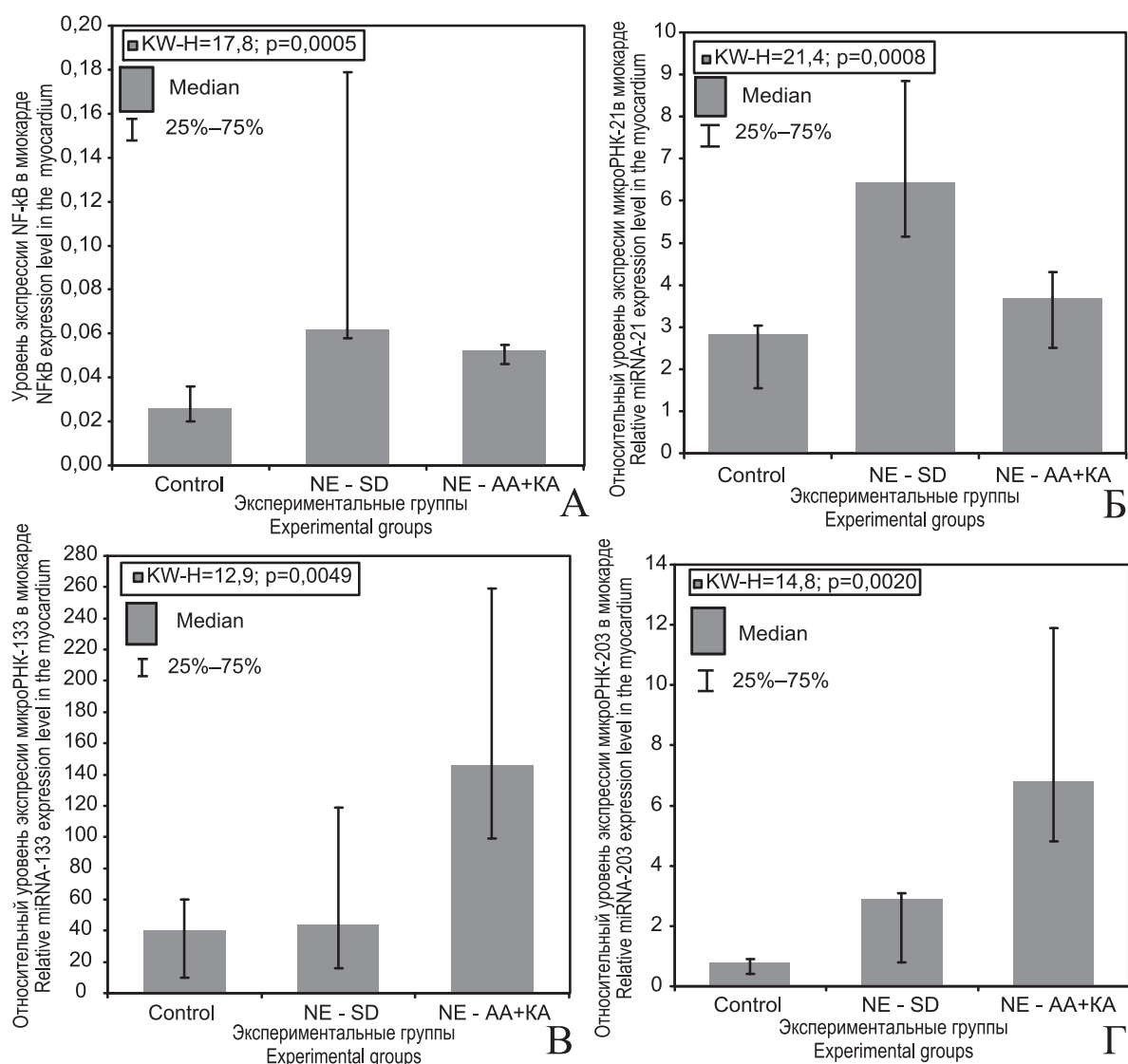


Рисунок 5. Уровень экспрессии гена NF-κB, микроРНК-21, микроРНК-133, микроРНК-203 в миокарде крыс с нефрэктомией, получавших стандартный рацион или МБД. Экспериментальные группы: Control – ЛО крысы (стандартный рацион), NE-SD – крысы с НЭ (стандартный рацион), NE-AA+AK – крысы с НЭ, получавшие МБД.

Figure 5. The level of expression of the NFκB gene, miRNA-21, miRNA-133, miRNA-203 in the myocardium of rats with nephrectomy receiving a standard diet or LPD. Experimental groups: Control - sham-operated rats (standard diet), NE-SD – rats after NE (standard diet), NE-AA+AK - rats after NE fed LPD.

отсутствие миоцитолита в цитоплазме кардиомиоцитов животного с НЭ, получавшего МБД (см. рис. 1А). Кроме того, если в группе крыс с НЭ на стандартной диете в миокарде наблюдались признаки ядерного полиморфизма – в одной клетке можно было встретить ядра различного размера с неправильными контурами и значительное количество (1%) многоядерных кардиомиоцитов (рис. 2), то у животных с НЭ, получавших МБД, многоядерных кардиомиоцитов было меньше (0,3%) и возросло число одноядерных кардиомиоцитов (97 против 92% соответственно).

Изменения стромального компонента миокарда при применении МБД характеризовались менее выраженным диффузным и периваскулярным фиброзом – средний показатель площади

соединительной ткани у крыс с НЭ, получавших МБД, составил $2837,6 \pm 1263,1$ мкм² в сравнении с животными, получавшими обычный корм – $4008,1 \pm 2185,7$ мкм²; $p=0,061$ (рис. 3, 4). Было отмечено снижение (более чем в 2 раза) показателя отношения площади капилляров (%) / площади кардиомиоцитов (%) (0,060) у крыс, получавших МБД, в сравнении с животными с НЭ на стандартном рационе (0,140). Этот факт обусловлен, главным образом, снижением площади, занятой соединительной тканью, до 12% ($2837,60 \pm 1263,19$ мкм²) и уменьшением общей площади поперечного сечения капилляров до 5% ($1061,1 \pm 78,3$ мкм²) у крыс, получавших МБД.

У крыс с МБД выявлено увеличение внутреннего диаметра просвета сосудов. Диаметр сосу-

дов составлял в среднем $89,6 \pm 14,2$ мкм, тогда как у животных с НЭ, получавших стандартный корм, – $60,9 \pm 17,9$ мкм ($p < 0,005$). Однако толщина стенки сосудов в группах с дисфункцией почек (МБД и НЭ – стандартный рацион – $28,9 \pm 7,1$ и $26,4 \pm 17,6$ мкм; $p > 0,05$) нарастала по сравнению с ЛО группой ($17,6 \pm 5,1$ мкм; $p < 0,05$).

Исследование показало, что структурные нарушения в миокарде крыс с дисфункцией почек сопровождаются эпигеномными изменениями. Уменьшение количества функционирующих нефронов у животных на стандартной диете приводило к росту уровня экспрессии гена NF-κB и микроРНК-21 в миокарде. В то же время, применение МБД с включением кетостерила замедляло рост относительного уровня экспрессии гена NF-κB и микроРНК-21 в миокарде крыс с НЭ (рис. 5А, Б) и способствовало росту уровня экспрессии микроРНК-133 и микроРНК-203 (см. рис. 5В, Г) по сравнению с показателями ЛО животных и крыс с НЭ, получавших стандартный корм.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что на данном сроке наблюдения МБД в сочетании с кетостерилем оказывает кардиопротективное действие у животных с экспериментальным уменьшением почечной паренхимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что длительное потребление МБД с включением 10% комплекса незаменимых аминокислот и их кетоаналогов у крыс с НЭ сопровождается замедлением роста АД и ИМЛЖ. Гистологически кардиопротективный эффект МБД проявляется отсутствием выраженных дистрофических изменений, снижением степени гипертрофии кардиомиоцитов, ядерно-цитоплазматического отношения и площади фиброза (диффузного и периваскулярного). Уменьшение выраженности гипертрофии миокарда, отмеченное у крыс с НЭ на МБД, может быть связано с замедлением роста уровня экспрессии гена NF-κB. Наши данные согласуются с результатами других исследований, выявившими ингибирование NF-κB в почках животных с ХБП при потреблении МБД с включением кетокислот [13]. Возможно также, что диеты, содержащие кетоаналоги незаменимых аминокислот, увеличивают экспрессию Krippel-подобного фактора-15 (KLF-15), подавляющего развитие фиброза в миокарде крыс с НЭ [12].

Кардиопротективное действие МБД с включением 10% кетостерила, как показало наше ис-

следование, может быть обусловлено и влиянием на экспрессию некоторых микроРНК. Известно, что микроРНК играют важную роль в различных патофизиологических процессах, в том числе модулируют развитие фиброза в тканях. Имеются данные об участии микроРНК-21 в инициации и прогрессировании фиброза в почках. Ее уровень повышается в моче у пациентов с ХБП, а ингибирование микроРНК-21 приводит к сохранению структуры и функции почек. Не исключено, что в условиях экспериментальной дисфункции почек микроРНК-21 также принимает участие в формировании фиброза и ремоделировании миокарда, модулируя сигнальный путь TGF-β1/Smad [14].

Наше исследование также выявило повышение экспрессии микроРНК-203 и 133 в миокарде животных с НЭ. Однако у крыс, получавших МБД, рост относительного уровня экспрессии этих микроРНК проявлялся в большей степени, чем у животных на стандартном рационе. МикроРНК-203 обычно рассматривают в качестве супрессора многих видов злокачественных опухолей у людей. Однако о механизмах действия этой микроРНК в миокарде животных с НЭ можно только предполагать. В исследовании Q. He и соавт. (2017) показано, что избыточное содержание микроРНК-203 в культуре кардиомиоцитов мышей (*in vitro*) снижало экспрессию генов трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), фактора роста соединительной ткани и фибронектина (CTGF), принимающих участие в регуляции активности фибробластов миокарда в условиях хронической ишемии. Напротив, ингибирование экспрессии микроРНК-203 сопровождалось повышением уровней TGF-β1, CTGF и фибронектина, потенцируя развитие фиброза [15]. МикроРНК-203 может реализовать свое воздействие и за счет регуляции других генов, например, гена рецептора эндотелина типа А (активация этого типа рецепторов приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации и гипертрофии стенки сосудов), гена фактора некроза опухоли (влияет на липидный метаболизм, функцию эндотелия), гена фактора роста соединительной ткани (участвует в ангиогенезе, адгезии и миграции макрофагов), ряда генов интерлейкинов, принимающих участие в процессах хронического воспаления. В отличие от микроРНК-203 микроРНК-133 специфически экспрессируется в сердце и выполняет регуляторную роль в эмбриональном развитии и ремоделировании миокарда. Полагают, что эта микроРНК обладает антиапоптотическим действием. Получены данные о кардиопротективной роли микроРНК-133

при остром инфаркте миокарда [16]. Однако об эффектах миРНК-133 в отношении миокарда при ХБП практически ничего неизвестно.

МБД с назначением кетоаналогов незаменимых аминокислот может оказывать кардиопротективный эффект и через непосредственное влияние на некоторые метаболические нарушения (метаболический ацидоз, нарушения фосфорно-кальциевого обмена) или благодаря снижению выработки побочных продуктов метаболизма белка. Поддержание нормального уровня сывороточного фосфора способствует снижению уровня паратиреоидного гормона в крови, участвующего в механизмах артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и кальцификации тканей [17]. Гиперфосфатемия является результатом положительного баланса фосфора и способствует увеличению продукции фактора роста фибробластов-23 (FGF-23). МБД снижает гиперфосфатемию и концентрацию FGF-23 в сыворотке крови [18]. Это особенно важно, так как концентрация FGF-23 является независимым предиктором негативных сердечно-сосудистых событий. В наших ранних экспериментах у крыс с НЭ на фоне МБД с включением препарата «Кетостерил», был отмечен более низкий уровень фосфора в сыворотке крови ($2,15 \pm 0,05$ ммоль/л), чем у животных на стандартной диете ($2,62 \pm 0,010$ ммоль/л, $p < 0,01$) [19]. Мы полагаем, что МБД, замедляя развитие нарушений фосфорно-кальциевого обмена, снижает выраженность гипертрофии миокарда при дисфункции почек.

Уменьшение потребления животного белка может оказывать кардиопротективное действие и в результате снижения концентрации уремических токсинов, таких как триметиламин – *N*-оксид (ТМАО) и *n*-крезилсульфат. Существующие данные свидетельствуют о том, что повышенные уровни ТМАО ускоряют прогрессирование ХБП за счет усиления фосфорилирования Smad3, регулятора фиброза посредством трансдукции TGF- β . Поэтому можно предположить, что тип белка может быть в некоторой мере более важным для прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых осложнений, чем общее количество потребляемого белка [20]. Сокращение потребления животного белка при МБД связано и со снижением поступления насыщенных жирных кислот, улучшением профиля липидов в сыворотке (снижение триглицеридов, увеличение соотношения Apo A1/Apo B) и, следовательно, уменьшением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют полагать, что длительное использование МБД с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот может оказывать потенциальный кардиопротективный эффект при ХБП, замедляя рост АД, увеличение массы миокарда ЛЖ и формирование структурных изменений в миокарде. Существенную роль в этом может играть снижение экспрессии NF- κ B и микроРНК-21, а также повышение экспрессии миРНК-203 и 133 в миокарде.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Sárközy M, Gáspár R, Zvara Á et al. Chronic kidney disease induces left ventricular overexpression of the pro-hypertrophic microRNA-212. *Sci Rep* 2019; 9(1):1302. doi: 10.1038/s41598-018-37690-5
2. Wang Y, Zhang T, Cao X et al. Prostaglandin E_2 induced cardiac hypertrophy through EP2 receptor-dependent activation of β -catenin in 5/6 nephrectomy rats. *ESC Heart Fail* 2021; 8(3):1979–1989. doi: 10.1002/ehf2.13269
3. Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Toxins* 2020; 12: 161. doi: 10.3390/toxins12030161
4. Verzola D, Picciotto D, Saio M et al. Low protein diets and plant-based low protein diets: do they meet protein requirements of patients with chronic kidney disease? *Nutrients* 2021; 13: 83. <https://doi.org/10.3390/nu13010083>
5. Apetrii M, Timofte D, Voroneanu L, Covic A. Nutrition in chronic kidney disease—the role of proteins and specific diets. *Nutrients* 2021; 13: 956. <https://doi.org/10.3390/nu13030956>
6. Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R et al. Plant-dominant low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease. *Nutrients* 2020; 12: 1931. doi:10.3390/nu12071931
7. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives. *Nutrients* 2019; 11: 2071. doi: 10.3390/nu11092071
8. Molina J, Gavela E, Vizcaino B et al. Optimizing diet to slow CKD progression. *J Front Med (Lausanne)* 2021; 8:654250. doi: 10.3389/fmed.2021.654250. eCollection 2021
9. Teixeira dos Santos AL, Duarte CK, Santos M et al. Low linolenic and linoleic acid consumption are associated with chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2018;13(8):e0195249. doi: 10.1371/journal.pone.0195249. eCollection 2018
10. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Роль кетостерил в нефропротекции и кардиопротекции при экспериментальной уремии. *Нефрология* 2006; 10(1):56–61. doi:10.24884/1561-6274-2006-10-1-56-61
11. Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT i dr. The role of ketosteril in nephroprotection and cardioprotection in experimental uremia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2006;10(1):56–61 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2006-10-1-56-61
12. Noels H, Lehrke M, Vanholder R, Jankowski J. Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(8):528–542. doi: 10.1038/s41581-021-00423-5
13. Gao X, Huang L, Grosjean F et al. Low-protein diet supplemented with ketoacids reduces the severity of renal disease in 5/6 nephrectomized rats: a role for KLF15. *Kidney Int* 2011;79:987–996. doi: 10.1038/ki.2010.539
14. Wang M, Xu H, Shin O et al. Compound α -keto acid tablet supplementation alleviates chronic kidney disease progression via inhibition of the NF- κ B and MAPK pathway. *J Transl Med* 2019; 17:122. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1856-9>
15. Wang JY, Gao YB, Zhang N et al. MicroRNA-21 overexpression enhances TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropa-

thy. *Mol Cell Endocrinol* 2014;392(1–2):163–172. doi:10.1016/j.mce.2014.05.018

15. He Q, Wang C, Qin J et al. Effect of miR-203 expression on myocardial fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21:837–842

16. Sun B, Liu S, Hao R et al. RGD-PEG-PLA delivers MiR133 to infarct lesions of acute myocardial infarction model rats for cardiac protection. *Pharmaceutics* 2020;12(6):575. doi: 10.3390/pharmaceutics12060575

17. Martinez-Arias L, Panizo-Garcia S, Martin-Virgala J et al. Contribution of phosphorus and PTH to the development of cardiac hypertrophy and fibrosis in an experimental model of chronic renal failure. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021; S0211-6995(21)00033-3. doi:10.1016/j.nefro.2021.02

18. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF 23 levels: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(4):581–587. doi: 10.2215/CJN.076.40711

19. Иванова ГТ, Кучер АГ, Береснева ОН и др. Оценка в эксперименте нефропротективного и кардиопротективного эффектов длительного применения малобелковой диеты, включающей кетостерил. *Нефрология* 2011. 15(4):45–50. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-45-50

Ivanova GT, Kucher AG, Beresneva ON i dr. Experimental evaluation of the nephroprotective and cardioprotective effects of long-term use of a low-protein diet including ketosteril. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(4):45–50 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-45-50

20. Molina P, Gavela E, Vizcaino B et al. Optimizing Diet to Slow CKD Progression. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:654250. doi: 10.3389/fmed.2021.654250. eCollection

Сведения об авторах:

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

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

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

Проф. Зарайский Михаил Игоревич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, E-mail: mzaraiski@yandex.ru. ORCID:0000-0002-7605-4369

Доц. Орлова Светлана Александровна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра

пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: (812) 338-69-19, E-mail: orlova_s_2001@mail.ru; ORCID 0000-0003-0515-2575

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, научно-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

About the authors:

Olga N. Beresneva, PhD

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

Marina M. Parastaeva, PhD

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

Galina T. Ivanova, PhD

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

Prof. Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine; E-mail: mzaraiski@yandex.ru. ORCID:0000-0002-7605-4369

Svetlana A. Orlova, MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant prof. Phone: +78123386919, E-mail: orlova_s_2001@mail.ru; ORCID 0000-0003-0515-2575

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

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

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

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

Статья поступила в редакцию 24.06.2022;
одобрена после рецензирования 20.09.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 24.06.2022;
approved after reviewing 20.09.2022;
accepted for publication 01.11.2022

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

PRACTICAL NOTES

© Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Д. Котрова, А.Н. Шишкин, В.К. Байрашева, В.В. Смирнов, О.Н. Василькова, 2022
УДК 616.711.7-007.254-06 : 616.62.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-119-126

НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ SPINA BIFIDA: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Наталья Валерьевна Худякова^{1✉}, Иван Юрьевич Пчелин¹,
Анна Дмитриевна Котрова¹, Александр Николаевич Шишкин¹,
Валентина Кузьминична Байрашева², Виктор Владимирович Смирнов³,
Ольга Николаевна Василькова⁴*

¹ Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт эндокринологии, Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

³ кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ кафедра внутренних болезней №2 с курсом эндокринологии, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

¹ natalia_temnaja@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>

² ewan2008@bk.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

³ anna_hoh@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9430-6339>

⁴ alexshishkin@bk.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

⁵ bayrasheva_med@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1180-3365>

⁶ vvs@kodeks.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>

⁷ olga.n.vasilkova@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

РЕФЕРАТ

Spina bifida – дефект развития спинного мозга и/или позвоночника, развивающийся в результате нарушения закрытия эмбриональной нервной трубки. Описано множество факторов, определяющих риски развития данной патологии, однако частота выявления порока все равно остается высокой. 61% пациентов со Spina bifida имеют нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, в основе которой лежит внутрипузырная гипертензия, способствующая обратному току мочи из уретры и формированию пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса, ассоциированному с развитием хронических воспалительных и обструктивных заболеваний мочевыводящих путей. У 25 – 50% пациентов со Spina bifida урологическая патология осложняется развитием хронической болезни почек, существенно снижающей качество жизни этих пациентов. При некоторых типах Spina bifida именно урологическая симптоматика может выступать на первый план и указывать на наличие данного порока. В связи с этим особую значимость приобретают ранняя диагностика Spina bifida и своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий. В статье описан клинический случай Spina bifida posterior L1–L2 с закрытым менингоцеле L1–L2, доминирующим проявлением которой была урологическая симптоматика. Нельзя исключить развитие вторичных осложнений нейрогенного мочевого пузыря у представленного пациента, что требует более тщательного наблюдения.

Ключевые слова: Spina bifida, менингоцеле, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, клинический случай

Для цитирования: Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Байрашева В.К., Смирнов В.В., Василькова О.Н.. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при spina bifida: описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Нефрология* 2022;26(4):119-126. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-119-126

NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION IN SPINA BIFIDA: A CASE REPORT AND A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

*Natalia V. Khudyakova^{1✉}, Ivan Yu. Pchelin¹, Anna D. Kotrova¹, Alexander N. Shishkin¹,
Valentina K. Bayrasheva², Victor V. Smirnov³, Olga N. Vasilkova⁴*

¹ Saint-Petersburg State University, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg, Russia;

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Institute of Endocrinology, Saint-Petersburg, Russia;

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of hospital therapy with the course of endocrinology, Saint-Petersburg, Russia;

⁴ Gomel State Medical University, Department of Internal Diseases No. 2, Gomel, Belarus

¹ natalia_temnaja@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>

² ewan2008@bk.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

³ anna_hoh@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9430-6339>,

⁴ alexshishkin@bk.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

⁵ bayrasheva_med@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1180-3365>

⁶ vvs@kodeks.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>

⁷ olga.n.vasilkova@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

ABSTRACT

Spina bifida is a developmental defect of the spinal cord and/or spinal cord that results from abnormal closure of the embryonic neural tube. Many factors have been described to determine the risks of developing this pathology, but the incidence of the defect is still high. 61% of patients with spina bifida have neurogenic bladder dysfunction based on intravesical hypertension, which contributes to reverse urethral flow and vesico-uretero-renal reflux, associated with chronic inflammatory and obstructive diseases of the urinary tract. Between 25-50% of patients with spina bifida develop chronic kidney disease, significantly reducing their quality of life. In some types of Spina bifida, urological symptoms may be prominent and indicate the presence of this malformation. Therefore, early diagnosis of Spina bifida and timely prophylactic and therapeutic measures are particular importance. This article describes a clinical case of Spina bifida posterior L1-L2 with a closed L1-L2 meningocele in which urological symptoms were the dominant manifestation. The development of secondary complications of neurogenic bladder in the presented patient cannot be excluded, which requires closer monitoring.

Keywords: Spina bifida, meningocele, neurogenic bladder dysfunction, clinical case

For citation: Khudyakova N.V., Pchelin I.Yu., Kotrova A.D., Shishkin A.N., Bayrasheva V.K., Smirnov V.V., Vasilkova O.N. Neurogenic bladder dysfunction in spina bifida: a case report and a brief review of the literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):119-126 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-4-119-126

Spina bifida (лат. spina – позвоночный столб, bifidus – разделенный надвое, расщепленный) – дефект развития спинного мозга и/или позвоночника, развивающийся в результате нарушения закрытия эмбриональной нервной трубки. Частота выявления данной патологии составляет 0,5–2,0 случая на 1000 новорожденных [1, 2]. Данный порок уникален тем, что имеет высокую распространенность, но при этом совместим с жизнью. Хотя о существовании этой мальформации известно со времен Гиппократа, ее первое подробное описание, первое изображение и первое употребление самого термина «Spina bifida» обнаруживается в труде «Observationum medicarum libri tres» («Медицинские наблюдения в трех книгах») голландского хирурга Николаса Тульпа, опубликованного в 1641 году [3]. В книге он приводит несколько случаев данной патологии из своей практики. Расщепление позвоночника без грыжевого выпячивания в 1875 г. описал Рудольф Вирхов, которое он назвал скрытой позвоночной расщелиной (Spina bifida occulta) [4].

Выделяют три основных типа Spina bifida [1, 2]:

1) миеломенингоцеле – наиболее тяжелая и часто встречающаяся форма заболевания. Данная форма Spina bifida сопровождается выходом в грыжевой мешок мозгового вещества и мозговых оболочек. В ряде случаев дефект может быть покрыт кожей. Выраженность неврологических проявлений и нарушений связана с локализацией и тяжестью дефекта спинного мозга [5]. Миеломе-

нингоцеле часто ассоциировано с пороками развития головного мозга и гидроцефалией. Основные дефекты мозга в 90 % случаев включают спектр аномалий, связанных с пороком развития Арнольда Киари II [5, 6];

2) менингоцеле – менее тяжелая форма заболевания при которой кости позвоночника полностью не закрывают спинной мозг, а мозговые оболочки выпирают через дефект в виде «мешка», содержащего жидкость. «Мешок» состоит из трех слоев: твердой мозговой оболочки, паутинной оболочки и мягкой мозговой оболочки, он может быть покрыт кожей. Спинной мозг и нервные корешки при данной форме интактны или имеют умеренный дефект. Частота сочетания с гидроцефалией составляет около 25 % случаев [1, 2, 5];

3) Spina bifida occulta – скрытая форма заболевания, при котором не формируется грыжевое выпячивание, спинной мозг и нервные корешки интактны. Данная форма чаще имеет локализацию в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и выявляется в 5–12,4 % случаев. У 75 % больных диагностируются изменения на коже в виде участков пигментации, капиллярных гемангиом, локального оволосения [2, 5].

Также в зависимости от локализации патологического процесса разделяют на spina bifida posterior, диагностируемую при расщеплении дуг позвонков, либо spina bifida anterior – при раздвоении тел позвонков [4, 5].

Описана взаимосвязь генетических, эпигенетических и факторов среды с возникновением данной патологии. Гены, ассоциированные со Spina bifida, в настоящее время неизвестны, хотя в 6 % случаях выявлялись редкие мутации в линии planar cell polarity (PCP) в генах CELSR1, FUZ, FZD6, PRICKLE1, VANGL1 и VANGL2. Предполагается, что в спорадических случаях дефекты развития нервной трубки возникают в результате комбинированного действия нескольких генов. К эпигенетическим факторам Spina bifida относятся нарушения модификации гистонов и метилирования ДНК, изменчивость последовательностей дистальных регуляторных элементов, транскрипционная изменчивость [7]. Исследования, проведенные М.О. Ryznychuk и соавт. (2018), J.J. Wilde и соавт. (2014), суммировали факторы, определяющие риски возникновения Spina bifida: третья беременность, выкидыш в анамнезе, высокий эмоциональный стресс и гипертермия во время беременности, TORCH-инфекция, возраст матери, воздействие пестицидов, курение, употребление алкоголя, наличие дефицита фолатов, витамина B₁₂, гестационного диабета, сахарного диабета, ожирения у матери, прием противозачаточных препаратов, отягощенный семейный анамнез по Spina bifida, низкий вес при рождении у ребенка (< 2,500 г) [7, 8].

При Spina bifida occulta порок может диагностироваться во взрослом состоянии, в том числе как случайная находка, но в остальных случаях выявление пренатально и в раннем детском возрасте. Пренатальный скрининг Spina bifida основан на выявлении ультразвуковых признаков данного порока и патологического уровня альфа-фетопротеина в крови матери, который должен быть оценен в 12, 22 и 32 нед беременности [2]. В постнатальном периоде Spina bifida диагностируют с помощью рентгенологического исследования и/или магнитно-резонансной томографии [2, 4]. Тяжелые формы заболевания, ассоциированные с выпадением содержимого позвоночного канала и выраженной клинической симптоматикой, могут быть заподозрены при клиническом обследовании больного. Основной проблемой пациентов со Spina bifida являются неврологические нарушения, связанные со снижением моторной и сенсорной активности ниже уровня поражения, проявляющиеся в виде параличей и парезов нижних конечностей, нарушений функции тазовых органов, сопровождающихся недержанием мочи и кала, приводящих к инвалидизации и низкому качеству жизни этих пациентов [1, 4, 9]. Чем

выше уровень поражения, тем более выражена симптоматика и более негативный прогноз [10]. Однако скрытая форма Spina bifida из-за скудности клинических проявлений в ряде случаев остается нераспознанной [11]. Клинические проявления Spina bifida occulta достаточно разнообразны и могут варьировать от бессимптомного течения до комплексного грубого неврологического дефицита, деформации и/или нарушения опорности нижних конечностей, нарушения функции тазовых органов [9]. 88–94 % пациентов со Spina bifida имеют проблемы с опорожнением кишечника и нарушением мочеиспускания [9, 11]. При менингоцеле и скрытой форме часто именно урологическая симптоматика может выступать на первый план и указывает на наличие данного порока. Более того, симптомы нарушения накопления и опорожнения мочевого пузыря могут являться дебютом или единственным проявлением заболевания у этих пациентов [11]. 61 % пациентов со Spina bifida имеют нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, проявляющуюся поллакиурией, императивными позывами к мочеиспусканию, частыми и редкими мочеиспусканиями, недержанием мочи различной степени выраженности, выявляемым у 60,9 % лиц молодого возраста [12, 13]. В основе нефрологических и урологических осложнений при Spina bifida лежат повышенное внутрипузырное давление, нарушение трофики мочевого пузыря, снижение барьерных свойств слизистой и персистенция инфекции. Хроническая ишемия детрузора приводит к склерозу стенки мочевого пузыря, снижению ее растяжимости и усугублению внутрипузырной гипертензии [9]. В зависимости от интравезикального давления пациентов со Spina bifida относят в группу высокого или низкого риска развития вторичных осложнений нейрогенного мочевого пузыря [10].

Как известно, внутрипузырная гипертензия способствуют обратному току мочи из уретры и формированию пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса, выявляемому у 40 % детей до 5 лет, ассоциированному с развитием хронических воспалительных и обструктивных заболеваний мочевыводящих путей [14, 15], вплоть до развития хронической почечной недостаточности, выявляемой у 25–50 % пациентов со Spina bifida [16, 17]. Кроме того, негативное влияние на течение урологической патологии также имеют эвакуаторная дисфункция кишечника за счет отеснения и сдавливания мочевого пузыря расширенной прямой кишкой, приводящая к недержанию мочи и инфицированию мочевыводящих путей [9, 18, 19].

Для определения оптимальной тактики ведения пациентов со Spina bifida, помимо ультразвукового исследования почек, мочевыводящих путей и клинической оценки мочеиспускания, требуются уродинамические исследования, такие как цистометрия наполнения, профилометрия уретры и, при возможности, урофлоуметрия, цистометрия опорожнения («давление–поток») [20, 21]. Данные исследования, так же как и цистографию, рекомендуется выполнять с самого раннего возраста. Исследования верхних мочевыводящих путей, такие как урография, реносцинтиграфия, компьютерная томография и другие методы, проводят по необходимости, в случае их расширения [22, 23]. Ранняя диагностика и своевременное лечение дисфункции мочевого пузыря являются ключевой профилактической мерой в сохранении функции почек и урологических осложнений при Spina bifida [17].

Приведём собственное клиническое наблюдение.

Пациент, девочка, 1 год 4 мес, от первой планированной беременности, наступившей самостоятельно в возрасте 24 лет. Со слов матери ребенок мочится редко 2–3 раза в сутки по напоминанию с разовым объемом 250–300 мл, позыв не чувствует. С рождения в пояснично-крестцовой области вдоль позвоночного столба выявляется округлое эластичное смещаемое образование до 3 см в диаметре, расцениваемое неонатологом/педиатром как послеродовой отек мягких тканей (рис. 1, 2). В анамнезе у матери бронхиальная астма в стадии стойкой ремиссии. Акушерско-гинекологический анамнез не отягощен. За три месяца до зачатия начат прием поливитаминов (фемибийон I триместр). На сроке 4 нед беременности пациентке в связи с тянущими ощущениями в низу живота гинекологом был назначен прогестерон (дюфастон 10 мг 2 раза в день) с положительным эффектом. На 5-й неделе при проведении УЗИ органов малого таза диагностирована анэмбриония, гинекологами было предложено прерывание беременности. Со слов матери, в течение недели находилась в состоянии сильного стресса. Однако при повторном обследовании через 1 нед вышеуказанный диагноз не подтвердился. Течение беременности во II и III триместрах без особенностей. Роды 1-е, срочные в 38/39 нед путем кесарева сечения в связи с асинклитическим вставлением. При рождении масса ребенка – 3700 г, длина – 52 см, окружность головы – 35 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. В 1-е сутки ребенок осмотрен неонатологом, выявлено округлое эластичное смещаемое образование до 3 см в диаметре, расположенное



Рисунок 1. Менингоцеле L1, L2 (вид сзади).
Figure 1. Meningocele L1, L2 (back view).



Рисунок 2. Менингоцеле L1, L2 (вид сбоку).
Figure 2. Meningocele L1, L2 (lateral view).

в пояснично-крестцовой области вдоль позвоночного столба, расцененное как послеродовой отек тканей. Дополнительных обследований в родильном доме не проводилось. На 5-е сутки после родов мать и ребенок выписаны под наблюдение гинеколога и педиатра по месту жительства. Ребенок в настоящее время находится на смешанном вскармливании (естественное, прикормы введены по возрасту). Проводилась профилактика рахита (холекальциферол). На 1-м году жизни ребенок перенес 1 ОРВИ, острый ринит. Привита по плану, реакция Манту отрицательная. Осложнений вакцинации не было. В течение года ребенок посещал специалистов в стандартном объеме, отклонений в физическом и психомоторном развитии не выявлялось, однако, вышеуказанное образование в пояснично-крестцовом отделе не уменьшилось. Кроме того, с раннего возраста мать стала отмечать, что ребенок мочится редко, 2–3 раза в сутки по напоминанию с разовым объемом 250–300 мл, позыв к мочеиспусканию не чувствует. В связи с вышеуказанными жалобами мать настояла на дополнительном обследовании.

Антропометрия: масса 10 200 г, рост 78 см, объем головы 48 см, объем груди 50 см, большой родничок закрыт, зубов – 12. Функциональное состояние: поведение без отклонений. Состояние

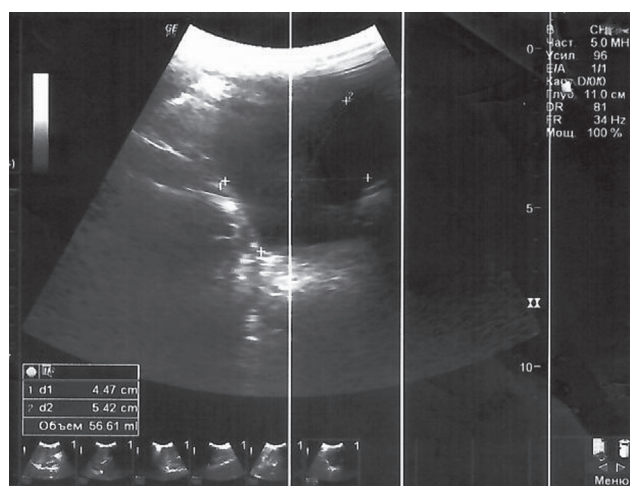


Рисунок 3. УЗИ мочевого пузыря.
Figure 3. Bladder ultrasound scan.

удовлетворительное. На осмотр реагирует положительно. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые. Подкожная клетчатка развитая достаточно. Тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС 106 в 1 мин. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧД 32 в 1 мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. В пояснично-крестцовой области вдоль позвоночного столба выявляется округлое эластичное смещаемое образование до 3 см в диаметре. Стул, со слов матери, 1 раз в три–четыре дня, оформлен, без патологических примесей. Диурез, со слов матери, 2–3 раза в сутки по напоминанию с разовым объемом 250–300 мл, позыв к мочеиспусканию, со слов матери, ребенок не чувствует. Недержания мочи не отмечалось.

По данным обследования:

В клиническом анализе крови – гемоглобин 122 г/л, эритроциты $4,0 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $5,5 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула в норме, тромбоциты $270,0 \times 10^9/л$, СОЭ 8 мм/ч. Общий анализ мочи – без патологических изменений. Посев мочи – роста микроорганизмов не выявлено. Данные биохимического анализа крови представлены в таблице.

УЗИ почек и мочевого пузыря от 2018 года (рис. 3): расположение почек типичное. Правая почка размер 56 x 26 x 29 мм, контуры ровные, четкие, обычной эхогенности. Чашечно-лоханочная система не расширена. Лоханка 2 мм. Мочеточник не расширен. Конкременты не визуализируются. Кровоток в режиме ЦДК удовлетворительный. Толщина паренхимы – норма. Левая почка размер 58 x 29 x 31 мм, контуры ровные, четкие, обычной эхогенности. Чашечно-лоханочная система не расширена. Лоханка 1,6 мм. Мочеточник не рас-

Результаты биохимических исследований Results of biochemical studies

Параметр	Значение	Референсный интервал
Глюкоза, ммоль/л	4,5	3,3–6,1
Холестерин общий, ммоль/л	4,5	3,7–6,5
Креатинин, мкмоль/л	55,9	35,0–110,0
Мочевина, ммоль/л	5,0	4,3–7,3
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	100	95,7 ± 21,7
АСТ, ЕД/л	16,5	<40,0
Общий билирубин, мкмоль/л	13,4	3,4–20,7
АЛТ, ЕД/л	15,1	<40,0
С-реактивный белок, мг/л	0,48	<5,0

ширен. Конкременты не визуализируются. Кровоток в режиме ЦДК удовлетворительный. Толщина паренхимы – норма. Дыхательная подвижность почек сохранена. Надпочечники – без особенностей. Мочевой пузырь расположен симметрично, содержит 56 мл мочи. Стенки его ровные, четкие, не утолщены, дополнительные образования не определяются.

УЗИ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 2018 года: в проекции Th12–L3 лоцируется расширение дурального мешка, Spina bifida posterior L1, L2, L3 с незаращением задних дуг. Дуральный мешок расширяется, занимая эпидуральные пространства в виде замкнутой полости. В междужковое пространство распространяется тяж до подкожно-жировой клетчатки. Пульсация спинного мозга визуализируется, создается впе-

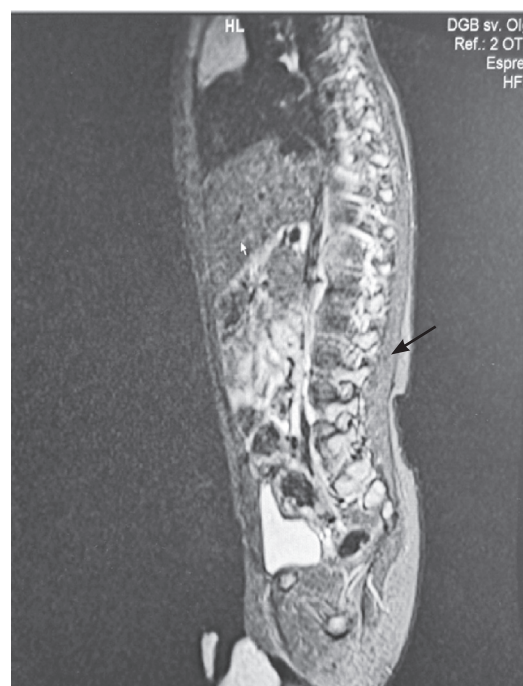


Рисунок 4. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.
Figure 4/ MRI scan of the lumbosacral spine.

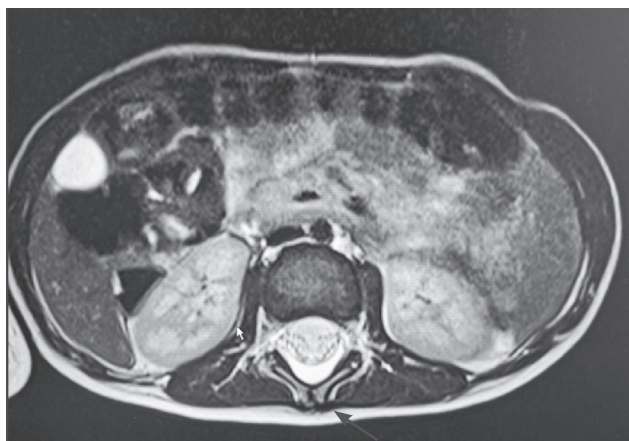


Рисунок 5. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.
Figure 5. MRI scan of the lumbosacral spine.

чатление о фиксации задних корешков. Конец спинного мозга в проекции L2. Заключение: ультразвуковая картина менингорадикулоцеле с неполным задним дермальным синусом.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (ПКОП) от 2018 года (рис. 4, 5): на серии МР-томограмм ПКОП, взвешенных по T1, T2, а также с методикой подавления сигнала от жировой ткани с толщиной среза 1 мм в трех плоскостях, физиологический поясничный лордоз сглажен. Дистальные отделы спинного мозга и корешки конского хвоста в размерах не увеличены, однородной структуры и МР-сигнала. Эпиконус спинного мозга располагается на уровне L1 позвонка. Просвет позвоночного канала не сужен. Визуализируется особенность строения – незаращение дужек L1 и L2 позвонков (Spina bifida posterior). Форма остальных позвонков не изменена. В позвоночном канале на уровне L1, L2 определяется менингоцеле размер до 22 x 7 мм с однородным ликворным содержимым, которое сообщается тонким нитевидным ходом с жировой клетчаткой на данном уровне. Убедительных данных за компрессию корешков не получено.

Заключение: МР-данные Spina bifida posterior L1, L2 позвонков. Менингоцеле на уровне L1, L2.

МРТ головного мозга без контрастирования от 2018 года: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2 в трех стандартных плоскостях, визуализируются суб- и супратенториальные структуры головного мозга. Миелинизация завершена. Субкортикально в белом веществе правой лобной доли визуализируется единичный очаг глиоза округлой формы с четкими, неровными контурами диаметром до 4,5 мм, вероятно, сосудистого генеза. Боковые желудочки симметричны (D=S), не расширены (индекс Эванса 24,7), III и IV желудочки не изменены. Индекс III желудочка – 3,311.

Индекс IV желудочка – 15,7. Субарахноидальное пространство выражено неравномерно, не расширено. Базальные цистерны не изменены. Визуализируется киста шишковидной железы округлой формы с четкими контурами, однородным жидкостным содержимым диаметром до 3 мм. Средние структуры головного мозга не смещены. Мозолистое тело без особенностей. Внутренние слуховые проходы и мостомозжечковые углы без особенностей. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия. Околоносовые пазухи пневматизированы. Заключение: МР-картина единичного очага глиоза в правой лобной доле, вероятно, сосудистого генеза, мелкой кисты шишковидной железы.

МРТ краниовертебрального перехода от 2018 года: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2 в стандартных плоскостях визуализируются структуры краниовертебрального перехода. МР-данных за наличие патологических изменений и аномалий развития основания черепа с C1 C2 позвонков не получено. Краниовертебральный угол 156 градусов (норма 150–180 градусов). Угол Богарта – 127 градусов (норма 120–135 градусов). Угол основания черепа – 132 градуса (норма 125–143 градуса). Заключение: МР-данных за патологические изменения краниовертебрального перехода не получено.

МРТ спинного мозга шейного отдела позвоночника от 2018 года: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2 в стандартных плоскостях, физиологический шейный лордоз сохранен. Размеры и форма тел позвонков не изменены. Дорсальных грыж и протрузий не выявлено. Задняя продольная связка не утолщена. МР-сигнал от костного мозга тел позвонков не изменен. Спинной мозг в зоне сканирования без особенностей, патологических образований и участков изменения интенсивности МР-сигнала в его структуре и структуре ликворных пространств не определяется. Заключение: МР-данных за патологические образования шейного отдела позвоночника и структуры спинного мозга не выявлено.

МРТ спинного мозга грудного отдела позвоночника от 2018 года: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2 в стандартных плоскостях, грудной отдел позвоночника без особенностей. Размеры и форма тел позвонков не изменены. Дорсальных грыж и протрузий не выявлено. Задняя дорсальная связка не утолщена. МР-сигнал от костного мозга тел позвонков не изменен. Спинной мозг в зоне сканирования без особенностей, патологических образований и участков изменения ин-

тенсивности МР-сигнала в его структуре и структуре ликворных пространств не определяется. Заключение: МР-данных за патологические образования в структуре спинного мозга не выявлено.

Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов от 2018 года: справа: угловые соотношения не нарушены, угол альфа 65 градусов, угол бета 35 градусов. Размер головки бедра 18 мм. Размер ядра окостенения в виде множественного штриха. Костное покрытие $\frac{2}{3}$. Форма крыши вертлужной впадины угловая. Наружный отдел крыши сформирован. Положение лимбуса правильное. Функциональные пробы – нестабильности нет. Слева: угловые соотношения не нарушены, угол альфа 65 градусов, угол бета 34 градуса. Размер головки бедра 18 мм. Размер ядра окостенения – в виде точки. Костное покрытие $\frac{2}{3}$. Форма крыши вертлужной впадины угловая. Наружный отдел крыши сформирован. Положение лимбуса правильное. Функциональные пробы – нестабильности нет. Заключение: ультразвуковых признаков дисплазии тазобедренных суставов нет, ядра окостенения соответствуют возрасту.

Осмотры специалистов:

невропатолог – на момент осмотра без очаговой неврологической симптоматики;

травматолог-ортопед – данных за ортопедическую патологию не выявлено;

уролог – нейрогенный гипорефлекторный мочевого пузырь. Для понимания тактики лечения у данной пациентки, помимо УЗИ и клинической оценки мочеиспускания, требуется проведение урофлоуметрии, от которой в настоящее время родители ребенка отказались;

проктолог – атонический запор.

На основании анамнеза, клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных обследований был выставлен диагноз: «Spina bifida posterior L1–L2. Закрытая менингоцеле L1–L2. Нейрогенный гипорефлекторный мочевого пузырь. Атонический запор».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения накопления и опорожнения мочевого пузыря могут являться одним из основных проявлений Spina bifida. Описанный клинический случай демонстрирует отсутствие настороженности медицинского персонала по данному заболеванию у пациентов с невыраженной симптоматикой. Ребенку показано углубленное урологическое обследование для подбора индивидуальной тактики ведения с целью профилактики вторичных осложнений нейрогенного мочевого пузыря.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Морозов СЛ, Полякова ОВ, Яновская НВ и др. Spina Bifida. Современные подходы и возможности к диагностике, лечению и реабилитации. *Практическая медицина* 2020;18(3): 32–37. doi: 10.32000/2072-1757-2020-3-32-37
2. Morozov SL, Polyakova OV, Yanovskaya NV et al. Spina Bifida. Modern approaches and opportunities for diagnosis, treatment and rehabilitation. *Practical Medicine* 2020;18(3):32–37 (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2020-3-32-37
3. Мутя СА, Николаева НГ, Еремин АВ, Шаймарданова ЛР Николас Тульп (1593-1674) и первое описание SPINA BIFIDA. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины* 2020;10(1):52–54. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-1-52-58
4. Kutya SA, Nikolaeva NG, Eremin AB, Shaymardanova LR Nicholas Tulp (1593-1674) and the first description of SPINA BIFIDA. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2020;10(1):52–54 (In Russ.). doi:10.37279/2224-6444-2020-10-1-52-58
5. SPINA BIFIDA Большая медицинская энциклопедия [https://бмэ.орг/index.php/SPINA_BIFIDA#:~:text=В%201641%20г.%20Тюльпийс%20\(Н.,1875%20г.%20описал%20Р.%20Вирхов](https://бмэ.орг/index.php/SPINA_BIFIDA#:~:text=В%201641%20г.%20Тюльпийс%20(Н.,1875%20г.%20описал%20Р.%20Вирхов) [SPINA BIFIDA The Big Medical Encyclopaedia (In Russ.)] [https://бмэ.орг/index.php/SPINA_BIFIDA#:~:text=В%201641%20г.%20Тюльпийс%20\(Н.,1875%20г.%20описал%20Р.%20Вирхов](https://бмэ.орг/index.php/SPINA_BIFIDA#:~:text=В%201641%20г.%20Тюльпийс%20(Н.,1875%20г.%20описал%20Р.%20Вирхов)
6. Попов ИВ, Сыздыков ЭД, Хацкель С.Б. Spina bifida posterior как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани. *Казанский медицинский журнал* 2007;88 (5-S):140–142
7. Popov IV, Syzdykov ED, Khatskel S.B. Spina bifida posterior as a manifestation of connective tissue dysplasia syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2007;88 (5-S):140–142 (In Russ.)
8. Finn MA, Walker ML. Spinal lipomas: clinical spectrum, embryology, and treatment. *Neurosurg Focus* 2007;23(2):E10. doi: 10.3171/FOC-07/08/E10.
9. Wilde JJ, Petersen JR, Niswander L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annu Rev Genet* 2014; 48:583–611
10. Ryznychuk MO, Kryvchanska MI, Lastivka IV, Bulyk RY. Incidence and risk factors of spina bifida in children. *Wiad Lek* 2018; 71:339–344
11. Иванов СВ, Кенис ВМ, Щедрина АЮ и др. Spina bifida: мультидисциплинарная проблема (обзор литературы). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2021;11(2):201–213. doi: <https://doi.org/10.17816/psaic958>
12. Ivanov SV, Kenis VM, Shchedrina AY et al. Spina bifida: a multidisciplinary problem (literature review). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care* 2021;11(2):201–213 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.17816/psaic958>
13. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS et al. Spina Bifida Nat Rev Dis Primers. Author manuscript; available in PMC 2016 June 08; 1: 15007. doi:10.1038/nrdp.2015.7.
14. Клинические рекомендации. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей 2020 (01.06.2020) http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf
15. Clinical guidelines. Neurogenic lower urinary tract dysfunction (In Russ.) http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf
16. Ginsberg D. The Epidemiology and Pathophysiology of Neurogenic Bladder. *Am J Manag Care* 2013;19:S191–S196
17. Mourtzinou A, Stoffel JT. Management goals for the spina bifida neurogenic bladder: a review from infancy to adulthood. *Urol Clin North Am* 2010;37:527–535
18. Fletcher JM, Brei TJ. Introduction: Spina bifida – a multidisciplinary perspective. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16:1–5
19. Bhude P, Sagoo GS, Moorthi S, Burton H, Kar A. Systematic review of birth prevalence of neural tube defects in India. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013; 97:437–443

16. Streu CS, Moloci NM, Kraft KH et al. Trends in procedures to initiate renal replacement therapy among people living with spina bifida. *J Urol* 2021 Jan; 205(1): 250–256. doi: 10.1097/JU.0000000000001314

17. Filler G, Gharib M, S Casier S Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012 Jun; 44(3): 817–827. doi: 10.1007/s11255-010-9894-5. Epub 2011 Jan 13

18. Mosiello G, Safder S, Marshall D et al. Neurogenic Bowel Dysfunction in Children and Adolescents. *J Clin Med* 2021; 10(8): 1669. doi: 10.3390/jcm10081669

19. Schletker J, Edmonds T, Jacobson R et al. Bowel management program in patients with spina bifida. *Pediatr Surg Int* 2019; 35(2): 243–245. doi: 10.1007/s00383-018-4403-5

20. Wide P, Glad Mattsson G, Mattsson S. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program. *J Pediatr Urol* 2012; 8(2): 187–193. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.02.003

21. Routh JC, Cheng EY, Austin JC et al. Design and Methodological Considerations of the Centers for Disease Control and Prevention Urologic and Renal Protocol for the Newborn and Young Child with Spina Bifida. *J Urol* 2016; 196(6): 1728–1734. doi: 10.1016/j.juro.2016.07.081

22. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 1984; 252(5): 650–652. doi: 10.1001/jama.252.5.650

23. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia* 1990; 28(4): 217–229. doi: 10.1038/sc.1990.28

Сведения об авторах:

Доц. Худякова Наталья Валерьевна, канд. мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: natalia_temnaja@mail.ru, ORCID 0000-0003-0187-0457

Доц. Пчелин Иван Юрьевич, канд. мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: ewan2008@bk.ru, ORCID 0000-0001-8529-3890

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Котрова Анна Дмитриевна
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, младший научный сотрудник. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: anna_hoh@mail.ru, ORCID 0000-0002-9430-6339

Байрашева Валентина Кузьминична, канд. мед. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Лечебно-реабилитационный комплекс, врач-эндокринолог. Тел.: +7 (812) 702-55-73, E-mail: bayrasheva_med@mail.ru ORCID 0000-0002-1180-3365

Доц. Смирнов Виктор Владимирович, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра госпитальной терапии с курсом

эндокринологии. Тел.: +79210958072, E-mail: vs@tdom.biz, ORCID 0000-0002-0253-4132

Доц. Василькова Ольга Николаевна, канд. мед. наук
246000, Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5. Гомельский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии. Тел.: +37529 730-10-27, E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com, ORCID 0000-0002-6956-9014

About the authors:

Khudiakova Natalia Valerevna, PhD

Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Associate Professor, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: natalia_temnaja@mail.ru, ORCID 0000-0003-0187-0457

Pchelin Ivan Yurevich, PhD

Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Associate Professor, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: ewan2008@bk.ru, ORCID 0000-0001-8529-3890

Prof. Shishkin Alexander Nikolaevich, PhD, DMedSci

Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Associate Professor, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Kotrova Anna Dmitrievna

Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Junior Researcher, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: anna_hoh@mail.ru, ORCID 0000-0002-9430-6339

Bayrasheva Valentina Kuzminichna, PhD

Affiliations: 197341, Russia, St-Peterburg, 15 Parkhomenko street, Almazov National Medical Research Centre, Rehabilitation Clinic, endocrinologist, Phone: +7 (812) 702-55-73, E-mail: bayrasheva_med@mail.ru ORCID 0000-0002-1180-3365

Smirnov Victor Vladimirovich

Affiliations: 194100 Russia, St-Peterburg, Litovskaya street 2, St. Petersburg State Pediatric Medical University. Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology. Associate Professor, Phone: +7 9210958072, E-mail: vs@tdom.biz ORCID 0000-0002-0253-4132.

Vasilkova Volha Nikolaevna, PhD

Affiliations: 246000, Belarus, Gomel, Lange 5, Gomel State Medical University Department of Internal Diseases №1 with courses of Endocrinology and Haematology, Associate Professor, Phone: +37829 730-10-27, E-mail: ewan2008@bk.ru, ORCID 0000-0002-6956-9014

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

Статья поступила в редакцию 30.06.2022;
одобрена после рецензирования 28.09.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 30.06.2022;
approved after reviewing 28.09.2022;
accepted for publication 01.11.2022

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© А.Ш. Румянцев, А.Г. Кучер, М.Х. Хасун, 2022
УДК616.61-036.12-07

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-127-131

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПОЧЕК

*Александр Шаликович Румянцев^{1,2✉}, Анатолий Григорьевич Кучер²,
Мохамад Халедович Хасун²*

¹ Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

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

² prof.kucher@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

³ nefrolog2013@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

РЕФЕРАТ

Проблема изучения функционального резерва почек привлекла внимание нефрологов около 40 лет назад. Однако, к настоящему времени не выработано единого протокола выполнения функциональных нагрузочных проб. При оценке экскреторной функции почек нефрологи, как и ранее, ориентируются на величину скорости клубочковой фильтрации. Однако, у двух пациентов одного возраста и пола одинаковая величина данного показателя не может трактоваться однозначно. В данной статье мы рассматриваем технические особенности выполнения нагрузочных проб с использованием яичного белка, «красного мяса», смеси аминокислот, 0,5 % раствора хлорида натрия. Все они требуют затрат времени и трудовых ресурсов. Это ограничивает возможности их использования в амбулаторных условиях. Мы полагаем, что определять функциональный резерв необходимо у пациентов без первичной патологии почек, то есть лицам с установленным диагнозом сахарный диабет или гипертоническая болезнь с длительностью заболевания не менее 5 лет. Серьезные нефропротективные мероприятия у них рекомендуется начинать только на стадии хронической болезни почек С3а. Возможно, что такое позднее начало вторичной профилактики отчасти объясняет увеличение доли таких пациентов в центрах гемодиализа.

Ключевые слова: функциональный резерв почек, нагрузочные пробы, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Хасун М.Х. Методы оценки функционального резерва почек. *Нефрология* 2022;26(4):127-131. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-127-131

METHODS FOR ASSESSING THE FUNCTIONAL RESERVE OF THE KIDNEYS

Aleksandr Sh. Rumyantsev^{1,2✉}, Anatoly G. Kucher², Mokhammad Kh. Khasun³

¹ Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

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

² prof.kucher@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

³ nefrolog2013@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

ABSTRACT

The problem of studying the functional reserve of the kidneys attracted the attention of nephrologists about 40 years ago. However, to date, a single protocol for performing functional load tests has not been developed. When assessing the excretory function of the kidneys, nephrologists, as before, are guided by the value of the glomerular filtration rate. However, in two patients of the same age and gender, the same value of this indicator cannot be interpreted unambiguously. In this article, we consider the technical features of performing load tests using egg white, "red meat", a mixture of amino acids, 0.5 % sodium chloride solution. All of them require time and labor resources. This limits the possibilities of their use in outpatient settings. We believe that it is necessary to determine the functional reserve in patients without primary kidney pathology, that is, persons with an established diagnosis of diabetes mellitus or hypertension with a disease duration of at least 5 years. Serious nephroprotective measures in them are recommended to begin only at the stage of chronic kidney disease C3a. It is possible that such a late start of secondary prevention partly explains the increase in the proportion of such patients in hemodialysis centers.

Keywords: renal functional reserve, stress tests, chronic kidney disease

For citation: Rumyantsev A.Sh., Kucher A.G., Khasun M.Kh. Methods for assessing the functional reserve of the kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):127-131 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-4-127-131

ВВЕДЕНИЕ

Обосновывать значимость почек для жизнедеятельности человека вряд ли необходимо. Для любого человека, даже очень далекого от медицины, парность органа уже достаточное доказательство его чрезвычайно важности. Известно, что почки активно участвуют в водносолевой регуляции; осморегуляции; регуляции электролитного баланса; кислотно-основного состояния; обмена белков, жиров и углеводов; экскреции метаболитов и ксенобиотиков; синтезе ренина, эритропоэтина, кальцитриола, урокиназы, брадикинина и простагландинов. Поэтому, упоминание, в подавляющем большинстве научных статей, термина «функция почек» (именно так, в единственном числе), на наш взгляд, всегда требует уточнения. О какой именно функции идет речь? Конечно, в рамках любой профессии есть, что называется, термины для внутреннего употребления. И под термином «функция почек» подразумевается интегральный процесс образования мочи, который и могут осуществлять только почки.

Переход на концепцию хронической болезни почек (ХБП) сопровождался изменением отношения к показателям деятельности почек. Два из них стали основополагающими – скорость клубочковой фильтрации (практически всегда – расчетная) и альбуминурия/протеинурия [1]. Протеинурию, кстати, тоже, как правило представляют в виде расчетного показателя – отношения общего белка или альбумина к креатинину мочи. При этом, если в по поводу расчетных формул по креатинину возникают сомнения в их точности, то к коэффициентам альбумин/креатинин и протеин/креатинин мочи, почему-то претензий нет. И никто пока не призывает рассчитывать отношение белков мочи к цистатину С.

Общепринятое мнение состоит в том, что СКФ у здорового человека «удивительно стабильна изо дня в день в течение многих лет» [2]. При сравнении СКФ, измеренной по клиренсу эндогенного креатинина, у субъектов, сопоставимых по возрасту, полу и площади поверхности тела, было обнаружено, что она является относительно фиксированной величиной [3]. Даже в условиях ежедневных изменений в потреблении жидкости или физических нагрузок СКФ меняется мало [4]. Вместе с тем, показано, что снижение СКФ более, чем на 3 мл/мин/1,73 м² в год ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [5]. Однако, стоит ли ждать 12 месяцев для того, чтобы понять, что пациент нуждается в более интенсивном наблюдении и активных нефропротективных мероприятиях?

Любой человек уникален, в том числе, и с точки зрения исходного количества нефронов, так как это напрямую зависит от генетических факторов и

факторов окружающей среды [6]. Следовательно, для каждого из нас исходная СКФ индивидуальна. Кроме того, в физиологических условиях почки не работают с постоянной интенсивностью. СКФ может увеличиваться в ответ на различные стимулы, например, в ответ на пищевую нагрузку, нагрузку жидкостью или солевыми растворами. В связи с этим, одинаковая величина данного показателя, у двух пациентов одного возраста и пола не может трактоваться однозначно. Даже в том случае, когда используется расчетная формула, мы ориентируемся на уровень креатинина крови. Однако, не будем забывать о том, что при этом каждый пациент находится в условиях свободного выбора продуктов, физической нагрузки и объема выпитой жидкости. Также никогда не принимаются во внимание колебания артериального давления в течение суток. И вряд ли, даже у близнецов, реакция почек на разные стимулы будет совершенно одинаковой. То есть, практически никогда в методах определения экскреторной функции не учитывается вклад в конечный результат функционального резерва почек. Следовательно, вместо формулы:

$$\text{СКФ истинная} = \text{СКФ покоя} + \text{СКФ функционального резерва}$$

мы ограничиваемся измерением только первой части уравнения, пренебрегая второй. Точнее, по умолчанию, считаем, что СКФ функционального резерва является постоянной частью СКФ покоя и что она у всех одинакова.

Применение нагрузочных проб, например, в кардиологии – обязательный этап обследования пациента. В то же время в нефрологии соответствующие нагрузочные пробы используются, как правило, только в научных целях. На наш взгляд, это может быть связано с отсутствием консенсуса по данному вопросу, в связи с чем и написана данная статья.

Функциональный резерв почек.

Величина клубочковой фильтрации в первую очередь зависит от внутривенного давления. Механистически регуляция последнего определяется соотношением диаметров приносящей и выносящей артериол. Следовательно стимулы, способствующие расширению приносящей и сужению выносящей артериолы должны приводить к увеличению СКФ. Предельно высокую для человека СКФ, которую невозможно увеличить несмотря на стимуляцию, принято называть гиперфильтрацией [7].

Способность здоровых почек реагировать повышением СКФ после воздействия специфических стимулов определяется функциональным резервом. Соответственно, при повреждении почек или частичной утрате экскреторной способности рекрутируется функциональный резерв почек

(ФРП). Следствием является то, что именно после истощения ФРП начинает отмечаться увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, независимо от того, расценивается ли это как ОПП или ХБП. Таким образом, наиболее ранним клиническим индикатором дисфункции почек может служить количественная оценка ФПР.

Традиционно, к механизмам контроля экскреторной функции почек относят миогенную ауторегуляцию и канальцево- клубочковую обратную связь. Нельзя исключить и наличие еще каких-либо. Однако, значительное препятствие заключается в том, что в модельных экспериментах весьма сложно заблокировать первый из них, не повлияв при этом на второй. В восьмидесятых годах прошлого века было показано, что острая нагрузка 80 г белка различного происхождения значимо увеличивает СКФ: соевый белок на 9,8%, лактопротеин на 13,6%, белок красного мяса на 19,1%. Подобные результаты послужили основанием для предположения о том, что животные белки в большей степени стимулируют СКФ и поэтому у вегетарианцев и веганов величина СКФ меньше при потреблении такого же количества белка по сравнению с людьми, придерживающимися свободного рациона [8]. Тогда же обратили внимание на то, что запатентованные смеси аминокислот вызывают большее увеличение СКФ по сравнению с инфузией смеси трех незаменимых аминокислот (валин, лейцин, изолейцин) [9].

В состоянии покоя миогенная регуляция вносит наибольший вклад в общую ауторегуляцию СКФ (не менее, чем на 50%), канальцево-клубочковая обратная связь – на 35–50%. Предположительно могут существовать и другие механизмы, которые обобщенно называют «третий механизм» и ориентировочно оценивают его влияние около 15%. Баланс между ними не фиксирован, а подвержен модуляции [10].

Механизмы, вызывающие почечную вазодилатацию, еще предстоит полностью выяснить. Тем не менее, имеются убедительные доказательства против прямого воздействия аминокислот на сосудистую сеть почек. Увеличение СКФ после приема белка или инфузии аминокислот происходит без заметного изменения доли эффективного почечного плазмотока, которая подвергается ультрафильтрации в гломерулярном аппарате почки (фильтрационная фракция). Поэтому высказано предположение об опосредованной дилатации приносящих артериол. В качестве гуморальных регуляторов этого процесса рассматривают в первую очередь глюкагон и простагландины. Кроме того, аминокислотная нагрузка сопровождается увеличением реабсорбции хлорида натрия, что, в

свою очередь активирует механизм обратной тубулогломерулярной связи.

Методы определения функционального резерва почек

Независимо от типа нагрузки пациента информировать о протоколе исследования. Рекомендуется не курить и соблюдать легкую изокалорийную диету в течение двух дней до исследования. Исследование начинают утром после 12-часового воздержания от приема пищи и жидкости. Накануне вечером желательно выполнение очистительной клизмы. Утреннее прием лекарственных препаратов осуществляют после завершения исследования. Ранее для определения СКФ использовали подход, аналогичный тому, который реализован в пробе Реберга-Тареева, с той только разницей, что расчеты вели с учетом конкретных временных интервалов. В настоящее время целесообразно определять СКФ по формуле СКД-ЕРП [11].

Величину ФРП рассчитывают по формуле:

$$\text{ФРП} = \frac{[\text{СКФ стимулированная} - \text{СКФ базальная}]}{\text{СКФ базальная}} \times 100\%$$

Белковые нагрузки

В качестве вариантов нагрузки животным белком наиболее детально описаны методики с использованием яичного белка и белка говядины [12]. Отчасти сюда же можно отнести нагрузку смесью аминокислот.

Нагрузка яичным белком

Диурез стимулируют приемом питьевой воды из расчета 15–20 мл/кг в течение 30 мин. После этого сразу и через 30 мин берут образцы крови для определения уровня сывороточного креатинина. По среднему значению первых двух анализов рассчитывают базальную СКФ. Затем пациент принимает 1 г/кг яичного белка без соли в течение 10–15 мин. Через 60 и 120 минут после приема белка берут образцы венозной крови для повторного определения уровня сывороточного креатинина. Второе значение СКФ рассчитывают, как среднее двух последних измерений. Прирост СКФ менее, чем на 5% свидетельствует о снижении ФРП [13].

Нагрузка «красным мясом»

Диурез стимулируют приемом питьевой воды из расчета 15–20 мл/кг 0,6–0,8 мл на кг массы тела. После этого в течение 2 ч собирают «фоновую» пробу мочи и в середине данного периода берут образец венозной крови (первый клиренсовый период). Далее испытуемый съедает в течение 15–20 мин отварную говядину из расчета 1 г белка/кг идеальной массы тела. Последнюю вычисляют в соответствии с индексом Брока как разность: рост (см) – 100 [14] и вновь собирают 2 порции мочи с интервалом в 2 ч каждая, а также берут 2 образца венозной кро-

ви (соответственно второй и третий клиренсовые периоды). В течение обоих этих периодов поддерживают достигнутый уровень гидратации с помощью дополнительного назначения питьевой воды в объеме, равном диурезу [15]. Прирост СКФ менее 5% расценивают, как снижение ФРП.

Нагрузка смесью аминокислот

Диурез стимулируют приемом 500 мл питьевой воды в течение одного часа. Затем начинается первый 60-минутный клиренсовый период (базальный период). После этого внутривенно вводят стандартизированный раствор аминокислот («Freamine III Baxter S.P.A., 8,5%») из расчета, 4,16 мл/мин в течение двух часов. Препарат в 100 мл водного раствора для инфузий содержит изолейцина 0,59 г, лейцина 0,77 г, лизина ацетата 0,87 г (свободного основания 0,62 г), метионина 0,45 г, фенилаланина 0,48 г, треонина 0,34 г, триптофана 0,13 г, валина 0,56 г, аланина 0,60 г, аргинина 0,81 г, гистидина 0,724 г, пролина 0,95 г, серина 0,50 г, аминокислоты (глицина) 1,19 г, цистина 0,02 г, фосфорной кислоты 0,115 г, бисульфита натрия 0,1 г.

Через два часа после начала нагрузки производят сбор мочи, и начинается второй 60-минутный клиренсовый период (период стимуляции). В течение обоих этих периодов поддерживают достигнутый уровень гидратации с помощью дополнительного назначения питьевой воды в объеме, равном диурезу. Мочу собирают при спонтанном мочеиспускании. Испытуемые должны сохранять сидячее положение в течение всего периода исследования. Прирост СКФ менее 10% расценивают, как снижение ФРП [16].

Нагрузка 0,5% раствором хлорида натрия

Накануне определяют СКФ либо по результатам пробы Реберга, либо по формуле СКД-ЕРІ. В день исследования утром натощак после опорожнения мочевого пузыря обследуемый выпивает 0,5% водный раствор хлорида натрия в объеме 0,5 мл на кг массы тела за 10 минут. Такого количества и концентрации раствора достаточно для физиологического раздражения мочевого пузыря и его полного опорожнения, а также для воздействия на механизмы волюморегуляции. После этого в течение одного часа пациент находится в положении сидя. Через час опорожняет мочевой пузырь. Измеряют общий объем выделенной мочи, и из нее отбирается проба для определения концентрации креатинина. в моче и производят забор венозной крови для определения концентрации креатинина в сыворотке крови. Далее рассчитывают процентное отношение минутного диуреза стимулированного к базальному и по уровню сывороточного креатинина рассчитывают СКФ базальную и стимулированную. ФРП

более 10% оценивают как сохранный, от 5–10% – сниженный, менее 5% и отрицательные значения – как отсутствие резерва фильтрации [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы не ставили целью рассмотреть все варианты нагрузок, которые могут вызывать увеличение СКФ. Постарались выбрать только те, которые реально могут быть воспроизведены в крупном лечебном учреждении. Практически все они требуют значительных затрат времени и трудовых ресурсов. Вместе с тем, нет единого мнения относительно одного общепризнанного протокола и отрезных точек. При желании перечень «трудностей» можно продолжить. Если проводить аналогии с тестированием в кардиологии, то стоит вспомнить о том, что поначалу оно тоже представлялось очень трудоемким и не всегда понятным в плане интерпретации. Изменения в положении сегмента ST относительно изолинии на фоне физической нагрузки при атеросклерозе коронарных артерий были доказано в 1928 г., но сама методика стресс-теста с физической нагрузкой «согласована» только в 1956 г., с появлением протокола Брюса [19]. Поэтому появление в нашем журнале цикла статей, посвященных проблеме ФРП – закономерное явление. Редакция посчитала важным обратить внимание практикующих нефрологов на методические аспекты определения данного показателя.

Ответ на вопрос, кому показано определение ФРП, кажется очевидным: любому человеку с наличием факторов риска. В первую очередь это относится к пациентам без первичной патологии почек, то есть лицам с установленным диагнозом сахарный диабет или гипертоническая болезнь с длительностью заболевания не менее 5 лет. В действующих рекомендациях на них обращается внимание в отношении состояния почек только при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Однако, по всем канонам это соотносится с гибелью не менее 50% клубочков. То есть предлагается заниматься нефропротекцией тогда, когда вместо двух почек осталась только одна. Работоспособность нефропротективной терапии в такой ситуации прокомментируйте сами.

Из всех представленных в статье тестов наиболее технически наиболее выполнимым является тест с нагрузкой 0,5% раствором хлорида натрия. Однако, тестов много и пока у нас не будет согласованного протокола, аналогичного протоколу Брюса в кардиологии, вряд ли удастся продвинуться дальше в определении ФРП. Хочется надеяться, что в обозримом будущем в нашей стране станет возможным проведение многоцентрового исследования, результаты которого помогут определиться с наиболее адекватной методикой определения ФРП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
REFERENCES

1. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек. *Нефрология и диализ* 2017;19(1):22–206. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
2. Pitts R. Physiology of the kidney and body fluids. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1966; 70
3. Doolan PD, Alpen EL, Theil GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32:65–79
4. Wesson L: Physiology of the human kidney. New York: Grune & Stratton, 1969; 100, 101-128, 634-636, 640-644
5. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R et al. Rapid Kidney Function Decline and Mortality Risk in Older Adults. *Arch Intern Med* 2008;168(20):2212–2218. doi:10.1001/archinte.168.20.2212
6. Lewis ME, Volpert-Esmond HI, Deen JF et al. Stress and Cardiometabolic Disease Risk for Indigenous Populations throughout the Lifespan. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Feb 13;18(4):1821. doi: 10.3390/ijerph18041821; Sangla A, Kandasamy Y. Effects of prematurity on long-term renal health: a systematic review. *BMJ Open* 2021 Aug 6;11(8):e047770. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047770
7. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol* 2012 Feb 21;8(5):293–300. doi: 10.1038/nrneph.2012.19
8. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 75: 943–950, 1983. doi:10.1016/0002-9343(83)90873-2
9. Wada L, Don BR, Schambelan M. Hormonal mediators of amino acid-induced glomerular hyperfiltration in humans. *Am J Physiol* 1991 Jun;260(6 Pt 2):F787–92. doi: 10.1152/ajprenal
10. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 Jan;292(1):R1–17. doi: 10.1152/ajpregu.00332.2006
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5;150(9):604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
12. Mansy H, Patel D, Tapson JS et al. Four methods to recruit renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2(4):228–232. PMID: 3118262
13. Gaipov A, Solak Y, Zhampeissov N et al. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Ren Fail* 2016 Oct;38(9):1391–1397. doi: 10.1080/0886022X.2016.1214052
14. Mundodan JM, Saju CR, Joshy VM. Utility of Broca's Index in Assessing Body Mass: Analysis of Anthropometric Measures from A Cross Sectional Study. *Natl J Community Med* 2019; 10(11): 600–604
15. Кучер АГ, Есаян АМ, Шишкина ЛИ и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. *Нефрология* 1997;1(2):79–84. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-2-79-84>
16. Kucher AG, Essayan AM, Shishkina LI et al. The influence of vegetable and meat protein loads on the kidney functions in healthy persons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 1997;1(2):79–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-2-79-84>
17. Livi R, Teghini L, Pignone A, Generini S, Matucci-Cerinic M, Cagnoni M. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Ann Rheum Dis* 2002 Aug;61(8):682–686. doi: 10.1136/ard.61.8.682
18. Гоженко АИ, Доломатов СИ, Шумилова ПА и др. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей. *Нефрология* 2004;8(2):44–48. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-2-44-48>
19. Gozhenko AI, Dolomatov SI, Shumilova PA et al. Topor E.A., Pyatenko V.A., Badiin I.Yu. Effects of osmotic loads on the functional state of the kidneys in healthy volunteers. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(2):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-2-44-48>
18. Иванов ДД, Гоженко АИ, Савицкая ЛН. Индивидуализация ренопротекции в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации и функционального почечного резерва.

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>

19. Ananthasubramaniam G, Ananthasubramaniam K. Stress electrocardiography testing in coronary artery disease: Is it time for its swan song or to redefine its role in the modern era? *Indian Heart J* 2022 Mar-Apr;74(2):81–85. doi: 10.1016/j.ihj.2022.02.003

Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, научно-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

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

About the authors:

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

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

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

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

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

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

Статья поступила в редакцию 20.02.2022;
одобрена после рецензирования 10.05.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 20.02.2022;
approved after reviewing 10.05.2022;
accepted for publication 01.11.2022

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616-089(092)Багненко

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-132-133

К 65-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН ПРОФЕССОРА С.Ф. БАГНЕНКО

Для цитирования: К 65-летию академика РАН профессора С.Ф.Багненко. *Нефрология* 2022;26 (4):132-133. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-132-133

ON THE 65TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES PROFESSOR S.F. BAGNENKO

For citation: On the 65th anniversary of academician of the Russian Academy of Sciences professor S.F.Bagnenko. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):132-132 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-132-133

Сергей Федорович Багненко является воспитанником Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, которую с отличием и золотой медалью окончил в 1980 году. По завершении обучения служил на надводных кораблях Военно-Морского флота в должности врача-хирурга. В 1980–1983 годах состоял начальником медицинской службы корабля. В 1983–1985 годах обучался в клинической ординатуре на кафедре военно-морской и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. После ее окончания в течение двух лет проходил службу в составе ограниченного контингента советских войск в Демократической Республике Афганистан: вначале в должности ведущего хирурга отдельной медицинской роты в г. Джелалабаде, а затем отдельного медицинского батальона в г. Баграме.

В 1987 году поступил в адъюнктуру при кафедре военно-морской и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, после ее окончания назначен на должность преподавателя. В 1990 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении острой печеночной недостаточности», а в 1998 году – докторскую диссертацию на тему «Диагностика и хирургическое лечение хронического билиарного панкреатита».

В 1998 г. после увольнения из Вооруженных Сил в запас в звании полковника медицинской службы С.Ф. Багненко возглавил Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе – научно-практическое учреждение с богатыми историческими традициями, являющееся общепризнанным лидером по мно-



гим направлениям неотложной медицины. В 1999 г. ему было присуждено ученое звание профессора.

В 2000 году был избран заведующим созданной по его инициативе кафедрой хирургии повреждений СПбМАПО (сегодня – СЗГМУ им. И.И. Мечникова), утвержден в должности главного хирурга МЗ и СР по СЗФО с 2004 года. В 2008 году назначен национальным координатором по вопросам предупреждения случайных травм Европейского регионального бюро ВОЗ и главным специалистом по скорой медицинской помощи Минздравсоцразвития России. С 2010 года возглавлял кафедру факультетской хирургии СПбГУ. В 2005 году профессор С.Ф. Багненко избран членом-корреспондентом РАМН, в 2011 году –

академиком РАМН (по специальности «Хирургия»). В 2013 году утвержден академиком РАН (отделение медицинских наук).

В 2012 году С.Ф. Багненко избран ректором ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. За период его руководства в университете созданы несколько кафедр, ряд научных институтов, активно развивается материально-техническая база. Сергей Федорович уделяет большое внимание развитию нефрологии, в частности, таким ее направлениям, как трансплантация почки и оказание экстренной медицинской помощи больным с патологией почек.

За период руководства академика С.Ф. Багненко в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова созданы несколько кафедр, ряд научных институтов и медицинских центров, развивается материально-техническая база, внедряются в практику инновационные методы медицинской помощи. Он способствует активному развитию университетского кампуса, строительству новых корпусов, а также сохранению исторической памяти о выдающихся деятелях и расширению культурного наследия ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. По его инициативе учрежден научно-образовательный медицинский кластер Северо-Западного федерального округа «Западный», объединяющий входящие в его состав учреждения с целью расширения их возможностей за счет многовекторного взаимодействия.

Направления научных исследований и практической деятельности Сергея Федоровича включают в себя такие области, как хирургия повреждений, абдоминальная и трансплантационная хирургия, заболевания печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, вопросы онкологии.

Результаты научной и лечебной деятельности С.Ф. Багненко опубликованы более чем в 700 научных работах, среди которых 14 монографий, руководств и учебников. Он является соавтором 21 патента на изобретения и 1 научного открытия. Прекрасный педагог С.Ф. Багненко успешно формирует научную школу специалистов по хирургии повреждений и заболеваний поджелудочной железы. Под его руководством выполнены 8 докторских и 12 кандидатских диссертаций.

С.Ф. Багненко – председатель проблемной комиссии «Сочетанная травма» Научного совета РАН по проблемам скорой помощи, член проблемной комиссии «Экстремальные и терминальные состояния РАМН»; главный редактор журнала «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», главный редактор журнала «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», заместитель главного редактора

Журнала им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь», член редакционного совета журналов «Анналы хирургической гепатологии», «Трансплантология», «Нефрология».

С 1998 года С.Ф. Багненко возглавляет Городской координационный совет по скорой помощи и является членом Совета по трансплантологии. При его непосредственном участии разработана и внедрена Подпрограмма развития скорой и экстренной медицинской помощи в Российской Федерации.

Академик С.Ф. Багненко активно занимается общественной работой, неоднократно избирался членом правления Хирургического общества Пирогова, а в 2005–2007 годах был его председателем. С 2003 по 2004 год руководил Ассоциацией медицинских организаций Санкт-Петербурга. В настоящее время является членом президиума Общества врачей России и председателем Российского общества скорой медицинской помощи.

Во время выборной кампании Президента России 2012 года являлся руководителем предвыборного штаба В.В. Путина по Санкт-Петербургу от Общероссийского народного фронта. Входил в состав центрального штаба Общероссийского Народного Фронта.

Награжден орденом «За службу Родине в Вооруженных силах» III степени, орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга», значком «Отличнику здравоохранения» и «Милосердие», медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», медалью «За содружество во имя спасения». Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования (2013) и двух премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2010, 2015). Указом Президента Российской Федерации В.В. Путина от 21 июня 2020 года № 407 за большой вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией (COVID-19), самоотверженность и профессионализм, проявленные при исполнении профессионального долга, С.Ф. Багненко награжден орденом Пирогова.

Редакция журнала «Нефрология» сердечно поздравляет Сергея Федоровича со знаменательной датой, желает ему доброго здоровья, новых творческих проектов и сил для их реализации!

Статья поступила в редакцию 15.09.2022;
одобрена после рецензирования 01.10.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 15.09.2022;
approved after reviewing 01.10.2022;
accepted for publication 01.11.2022

НЕКРОЛОГ

OBITUARY

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.6 (092) Ткачук

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-134

ПРОФЕССОР ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ТКАЧУК

Для цитирования: Профессор Владимир Николаевич Ткачук. *Нефрология* 2022;26 (4):134. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-134

PROFESSOR VLADIMIR NIKOLAEVICH TKACHUK

For citation: Professor Vladimir Nikolaevich Tkachuk. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):134 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-134

С прискорбием сообщаем, что 11 августа 2022 года на 93-м году жизни скончался Почетный председатель Санкт-Петербургского общества урологов им. С.П. Федорова, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Владимир Николаевич Ткачук.

Владимир Николаевич родился в 1930 году в Ленинграде. Окончил Первый Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова. В стенах этого учреждения проходила вся его врачебная, научная, педагогическая и общественная деятельность. На кафедре урологии В.Н. Ткачук прошел путь от клинического ординатора до профессора и заведующего кафедрой. В течение 25 лет (с 1970 по 1995 год) В.Н. Ткачук заведовал кафедрой урологии, а с 1996 года работал на ней в должности профессора. Всю свою жизнь В.Н. Ткачук посвятил урологии. Он был прекрасным клиницистом, ученым, педагогом, выдающимся организатором здравоохранения. Многие поколения урологов с гордостью называют его своим Учителем. Десятки и сотни учеников В.Н. Ткачука работают не только в нашей стране, но и во многих странах мира. Научная деятельность В.Н. Ткачука была многогранна. В 1962 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние антибактериальных препаратов на развитие и особенности течения туберкулеза почек у больных туберкулезом легких», а в 1970 году – докторскую диссертацию на тему «Антибактериальная терапия больных туберкулезом мочевой системы». В 1971 году было присвоено ученое звание профессор. В.Н. Ткачук был автором 535 научных работ, 22 монографий и 9 изобретений. Под его руководством защищены 10 докторских и 45 кандидатских диссертаций. Существенный вклад В.Н. Ткачук внес в развитие представлений о методах диагностики и лечения больных туберкулезом мочевой системы, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, уrolитиазом, раком мочевого пузыря, не-



специфическими воспалительными заболеваниями почек и предстательной железы, истории урологии. В 1997 году указом Президента Российской Федерации ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». С 1990 года в течение многих лет он был членом Экспертного совета ВАК РФ по медицине. Награжден орденом «Знак Почета» и многочисленными правительственными медалями.

В течение почти 50 лет Владимир Николаевич возглавлял Санкт-Петербургское (ранее – Ленинградское) общество урологов им. С.П. Федорова, а в 2022 году был избран Почетным председателем общества. В.Н. Ткачук являлся членом президиума Российского общества урологов, Почетным членом Европейской ассоциации урологов, главным редактором журнала «Урологические ведомости», членом редколлегии журналов «Урология» и «Нефрология».

Искренние соболезнования коллегам, ученикам, друзьям и близким Владимира Николаевича.

Светлая память...

Статья поступила в редакцию 01.09.2022;
одобрена после рецензирования 01.10.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 01.09.2022;
approved after reviewing 01.10.2022;
accepted for publication 01.11.2022

УКАЗАТЕЛИ

INDEXES

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 26 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2022 Г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Робин Г. Лэнгхэм, Камьяр Калантар-Заде, Энн Боннер, Алессандро Балдуччи, Ли-Ли Хсиао, Лата А. Курмарасвами, Пол Лаффин, Вассилиос Лиакопулос, Гамал Саади, Экамол Тантисаттамо, Ифеома Уласи, Сиу-Фай Луй. Здоровые почки для всех: расширить знания и повысить грамотность в вопросах здоровья. №2, с. 14.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

2. Вялкова А.А., Зорин И.В., Карымова Г.К., Чеснокова С.А. Полиморфизм генов иммуновоспалительного ответа, тромбофилии и артериальной гипертензии при заболеваниях почек у детей (обзор литературы). №3, с. 40.

3. Кузнецова А.Б., Празднова Е.В., Чистяков В.А., Куцевалова О.Ю., Батюшин М.М. Нужны ли пробиотики в нефрологии? №4, с. 18.

4. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Бактерии и вирусы в моче в норме и при патологии (уробиом и уровиром). №3, с. 52.

5. Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Биомаркеры острого постконтрастного повреждения почек у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства. №2, с. 34.

6. Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А. Особенности поражения жизненно важных органов на фоне инфекции SARS-CoV-2. №4, с. 9.

7. Милованова С.Ю., Лысенко (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? №3, с. 30.

8. Прокопенко Е.И. Атипичный гемолитико-уремический синдром: эволюция лечения и влияние клинико-генетических характеристик на возможность отмены экулизумаба. №3, с. 19.

9. Пятченков М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I. №1, с. 10.

10. Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Щербаков Е.В., Марков А.Г. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть II. №2, с. 46.

11. 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). №3, с. 9.

12. Федулкина В.А., Ватазин А.В., Кильдюшевский А.В., Зулкарнаев А.Б., Губина Д.В. Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия для реципиентов почечного трансплантата пожилого возраста. Обзор литературы. №2, с. 25.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

13. Абрамова И.М., Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Азизова К.В., Волкова А.Р., Волкова Е.В. Показатели липидного метаболизма у больных с хронической болезнью почек и дисфункцией щитовидной железы. №2, с. 65.

14. Аксенова М.Е., Столяревич Е.С., Повилайтуте П.Э. IgA-нефропатия у детей с синдромом Альпорта. №4, с. 74.

15. Артёмов Д.В. Опыт применения различных дозировок препарата «Калимейт» с целью коррекции гиперкалиемии при хронической болезни почек. №1, с. 50.

16. Баширова З.Р., Османов И.М. Факторы протеолиза в крови и моче как прогностические маркеры прогрессирования синдрома Альпорта у детей. №4, с. 80.

17. 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. №3, с. 59.

18. Гаджиева П.Г., Агалаева З.А., Гаджиявдибиров М.Д., Гасанова Л.Б. Гемодиализ и COVID-19 (анализ первого года пандемии в г. Махачкале). №2, с. 85.

19. Заря Я.В., Гуревич К.Я., Плавинский С.Л. Эффективность гемодиализа on-line при хронической болезни почек: факторы риска и совершенствование оценки показателей выведения жидкости. №1, с. 57.

20. Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Иванова М.Д., Завальная И.Н. Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек. №1, с. 34.

21. Коротаева Н.В., Настаушева Т.Л., Ипполитова Л.И. Функциональное состояние почек в неонатальном периоде у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. №4, с. 89.

22. Мазуренко С.О., Семенова Е.В., Мазуренко О.Г., Накатис Я.А., Гринев К.М., Гурков А.С., Гомон Ю.М. Прогнозирование риска переломов у пациентов с трансплантатом почки. №1, с. 44.

23. Малахова Н.Г., Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Бочиева 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. №3, с. 72.

24. 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. №3, с. 66.

25. Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Фетуин А – маркер оценки риска развития минерально-костных нарушений и формирования сердечно-сосудистой кальцификации у больных хронической болезнью почек 5Д стадии. №4, с. 105.

26. Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А., Ким Т.Г., Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. Эффективность различных подходов к применению заместительной почечной терапии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек. №4, с. 40.

27. Минеев В.Н., Васильева Т.С., Нестерович И.И., Лалаева Т.М. Скорость клубочковой фильтрации и скорость оседания эритроцитов при различных вариантах бронхиальной астмы. №4, с. 97.

28. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Астанин П.А., Юсупов Ф.А. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца при хронической болезни почек С4–С5 стадий. №4, с. 31.

29. Наточин Ю.В., Чернышев О.Б. Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19. №1, с. 27.

30. Осколков С.А., Пакетов С.А., Жмуров В.А., Жмуров Д.В., Иванова П.В., Евсеев М.В. Комплексная оценка функционального состояния почек и гемодинамики в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных с хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией. №2, с. 72.

31. Румянцев А.Ш., Филинюк П.Ю., Яковенко А.А., Хасун М.Х., Коростелева Н.Ю., Панина И.Ю., Кулаева Н.Н. Саркопеническое ожирение у больных, получающих лечение программным гемодиализом. №2, с. 77.

32. Русакова Е.С., Петросян Э.К., Молчанова М.С., Гаврилова В.А., Рыжова А.В., Кушнир Б.Л., Повилайтис П.Э., Шумилов П.В. Сравнительная эффективность микофеноловой кислоты и циклоспорина А в лечении детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. №3, с. 80.

33. Садовская Д.С., Вишневский К.А., Конакова И.Н., Бакулина Н.В. Темпы прогрессирования хронической болезни почек на поздних стадиях и динамика параметров уремического синдрома. №4, с. 50.

34. Хасун М.Х., Румянцев А.Ш., Галкина О.В., Коростелева Н.Ю. Уромодулин мочи и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: есть ли взаимосвязь? №1, с. 69.

35. Шебалкина К.В., Петросян Э.К., Шумилов П.В. Эффективность применения циклоспорина А у детей с синдромом Альпорта: опыт одного центра. №4, с. 66.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

36. Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Зарайский М.И., Орлова С.А., Кучер А.Г. Миокардиальные эффекты малобелковой диеты при экспериментальной дисфункции почек. №4, с. 110.

37. Зарайский М.И., Лобов Г.И., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Береснева О.Н. Изменения экспрессии микроРНК в моче и эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов крыс линии WISTAR, получавших высокосолевой рацион. №1, с. 75.

38. Соколова И.Б., Иванова Г.Т. Роль $ВК_{Ca}$ - и IK_{Ca} -каналов в H_2S -индуцированной дилатации пиальных артерий крыс после нефрэктомии. №3, с. 88.

V. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

39. Кочоян З.Ш., Быстрова О.Б., Добронравов В.А. Случай первичной мембранозной нефропатии в сочетании с поражением мышц и периферических нервов. №3, с. 95.

40. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Байрашева В.К., Смирнов В.В., Василькова О.Н. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при Spina bifida: описание клинического случая и краткий обзор литературы. №4, с. 119.

41. Щербаков Е.В., Воробьева О.А., Пятченков М.О., Бельских А.Н., Мануилов А.С. Клинический случай фибронектиновой гломерулопатии. №1, с. 88.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

42. Гоженко А.И., Иванов Д.Д. Как определиться с прогнозом функции почек при ХБП? №3, с. 102.

43. Неворотин А.И., Авсиевич И.В., Суханов И.М. Публикация научной статьи для англоязычного журнала. Часть 6. №2, с. 99.

44. Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Хасун М.Х. Методы оценки функционального резерва почек. №4, с. 127.

45. Язмуров О.Д., Исаков В.Д., Василенко В.В. К судебномедицинскому обеспечению трансплантации почек в Санкт-Петербурге. №2, с. 93.

VII. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

46. Круглый стол Ассоциации нефрологов в Санкт-Петербурге «Основы питания и коррекции метаболических нарушений при хронической болезни почек». №1, с. 99.

VIII. ЮБИЛЕИ

47. Владимир Александрович Шелухин (к 75-летию со дня рождения). №1, с. 96.

48. К 65-летию академика РАН профессора С.Ф. Багненко. №4, с. 132.

49. Профессор Андрей Владимирович Ватазин (к 65-летию со дня рождения). №2, с. 114.

50. Профессор Сальман Хасунович Аль-Шукри. №3, с. 110.

IX. НЕКРОЛОГ

51. Академик Александр Васильевич Сукало. №3, с. 112.

52. Профессор Владимир Николаевич Ткачук. №4, с. 134.

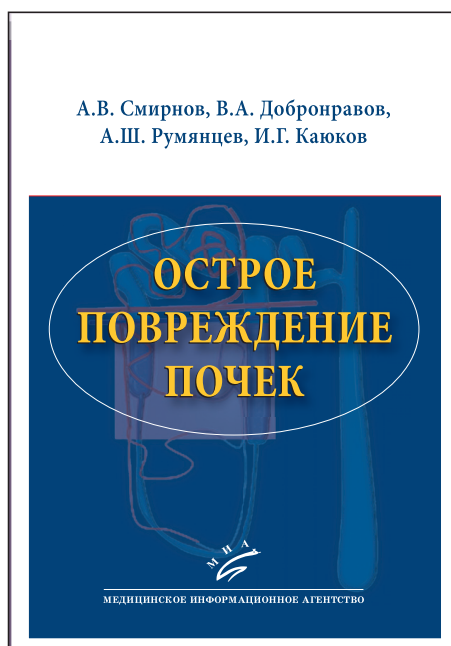
X. УКАЗАТЕЛИ

53. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 26 журнала «Нефрология» в 2022 г. №4, с. 137.

54. Именной указатель. №4, с. 139.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на порядковый указатель)

- Абдурахманов Д.Т. 7
Абрамова И.М. 13
Авсиевич И.В. 43
Агалапова З.А. 18
Азизова К.В. 13
Аксенова М.Е. 14
Алессандро Балдуччи 1
Алламова Г.Г. 13
Аль-Шукри С.Х. (о нём) 50
Артёмов Д.В. 15
Астанин П.А. 28
- Багненко С.Ф. (о нём) 48
Байрашева В.К. 40
Бакулина Н.В. 33
Батюшин М.М. 3
Баширова З.Р. 16
Бельских А.Н. 41
Береснева О.Н. 36, 37
Боциева В.Х. 23
Быстрова О.Б. 39
- Василенко В.В. 45
Васильева Т.С. 27
Василькова О.Н. 40
Вассилиос Лиакопулос 1
Ватазин А.В. 12, 49 (о нём)
Вишневский К.А. 33
Волков А.В. 7
Волкова А.Р. 13
Волкова Е.В. 13
Воробьева О.А. 41
Вялкова А.А. 2
- Гаврилова В.А. 32
Гадаев А.Г. 17
Гаджиева П.Г. 18
Гаджиявдибирова М.Д. 18
Галкина О.В. 34
Гамал Саади 1
Гасанова Л.Б. 18
Гатураева Ш.Н. 24
Гиреева Е.Ю. 23
Гоженко А.И. 20, 42
Голоева В.Г. 23
Гомон Ю.М. 22
Гринев К.М. 22
Губина Д.В. 12
Гуревич К.Я. 19
Гурина А.Е. 23
- Гурков А.С. 22
Дзгоева Ф.У. 23
Добронравов В.А. 39
Дыгун О.Д. 13
Евсеев М.В. 30
Жмуров В.А. 30
Жмуров Д.В. 30
Завальная И.Н. 20
Зарайский М.И. 36, 37
Заря Я.В. 19
Захаров М.В. 26
Зорин И.В. 2
Зулькарнаев А.Б. 12
- Иванов Д.Д. 20, 42
Иванова Г.Т. 36, 37, 38
Иванова М.Д. 20
Иванова П.В. 30
Икоева З.Р. 23
Ипполитова Л.И. 21
Исаков В.Д. 45
Ифеома Уласи 1
Камьяр Калантар-Заде 1
Карымова Г.К. 2
Кильдюшевский А.В. 12
Ким Т.Г. 26
Конакова И.Н. 33
Конради А.О. 5, 6
Коростелева Н.Ю. 31, 34
Кортаева Н.В. 21
Котрова А.Д. 40
Кочоян З.Ш. 39
Кузнецова А.Б. 3
Кулаева Н.Н. 31
Куприенко Н.Б. 4
Куцевалова О.Ю. 3
Кучер А.Г. 36, 37, 44
Кушнир Б.Л. 32
- Лаврищева Ю.В. 5, 6
Лалаева Т.М. 27
Лата А. Кумарасвами 1
Ли-Ли Хсиао 1
Лобов Г.И. 37
Лысенко (Козловская) Л.В. 7
- Магомедов М.А. 26
Мазуренко О.Г. 22
Мазуренко С.О. 22
Малахова Н.Г. 23
Мамбетова А.М. 24, 25
Мамонтова О.А. 26
Мануилов А.С. 41
Марков А.Г. 9, 10
Марухов А.В. 26
Масолитин С.В. 26
Махиева А.Т. 25
Милованова Л.Ю. 7
Милованова С.Ю. 7
Минеев В.Н. 27
Молчанова М.С. 32
Муркамилов И.Т. 28
Муркамилова Ж.А. 28
- Накатис Я.А. 22
Настаушева Т.Л. 21
Наточин Ю.В. 29
Неворотин А.И. 43
Нестерович И.И. 27
Орлова С.А. 36
Осколков С.А. 30
Османов И.М. 16
- Пакетов С.А. 30
Панина И.Ю. 31
Папаян К.А. 11
Парастаева М.М. 36, 37
Петросян Э.К. 32, 35
Пирматова Н.В. 17
Плавинский С.Л. 19
Повилайтите П.Э. 14, 32
Пол Лаффин 1
Празднова Е.В. 3
Прокопенко Е.И. 8
Проценко Д.Н. 26
Пчелин И.Ю. 40
Пятченков М.О. 9, 10, 41
- Ремизов О.В. 23
Робин Г. Лэнгхэм 1
Румянцев А.Ш. 5, 9, 10, 31, 34, 44
Русакова Е.С. 32
Рыжова А.В. 32
- Сабиров И.С. 28
Савенкова Н.Д. 11
Садовская Д.С. 33
Семенова Е.В. 22
Семенова И.Л. 24
Сиу-Фай Луй 1
Смирнов В.В. 40
Смирнова Н.Н. 4
Соколова И.Б. 38
Столяревич Е.С. 14
Сукало А.В. (о нём) 51
Суханов И.М. 43
- Таранова М.В. 7
Ткачук В.Н. (о нём) 52
Туракулов Р.И. 17
Тюрин И.Н. 26
- Федулкина В.А. 12
Филинюк П.Ю. 31
Фомин В.В. 28
- Хасун М.Х. 31, 34, 44
Худякова Н.В. 40
Хужакулова Ф.И. 17
- Цаллагова Л.В. 23
- Чернышев О.Б. 29
Чеснокова С.А. 2
Чистяков В.А. 3
Чубченко Н.В. 26
- Шебалкина К.В. 35
Шелухин В.А. (о нём) 47
Шишкин А.Н. 40
Шумилов П.В. 32, 35
- Щербаков Е.В. 10, 41
- Экамол Тантисаттамо 1
Энн Боннер 1
- Юсупов Ф.А. 28
Ягмуров О.Д. 45
Яковенко А.А. 5, 6, 31



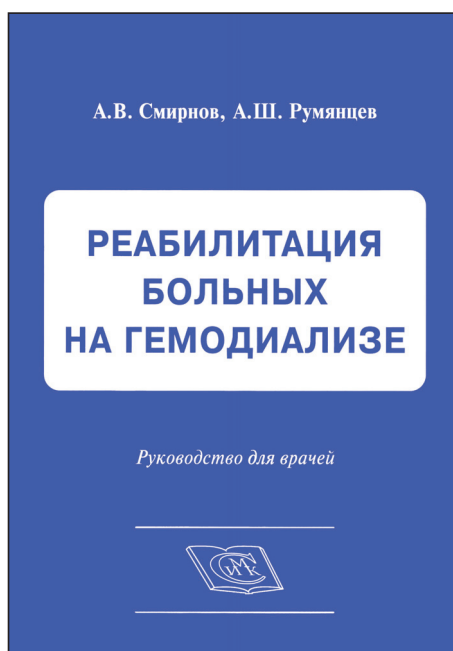
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1. Профилактика ОПП.....	305
5.2. Лечение преренального ОПП	320
5.3. Лечение ренального ОПП.....	329
5.4. Лечение постренального ОПП	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
Литература.....	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
Литература	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3. Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
Литература	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни	388
Литература	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1. Терминология и определения	393
6.4.2. Этиопатогенез	394
6.4.3. Эпидемиология	395
6.4.4. Клиника и диагностика.....	396
6.4.5. Профилактика и лечение.....	397
6.4.6. Заключение	411
Литература	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
Литература	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
Литература	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
Литература	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

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