

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ПРОБЛЕМЫ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ
Challenges in the nephrology service

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ
Primary hyperoxaluria

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ
Arterial hypertension in children

ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ МОЧИ
Urine proteomic profile

КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ ХБП
Calcification of the cerebro-vascular system in CKD

ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХБП
Pharmacotherapy issues in CKD

МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХБП
Mineral and bone abnormalities in CKD

ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПРИ ХБП
Physical performance in CKD

1

2023

ТОМ 27
VOL. 27

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 • 2023

Volume 27 • № 1 • 2023

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-Мюнхен, 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-Мюнхен, 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 23.01.2023. Подписан в печать 06.03.2022.

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, 2023

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 2023 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)	Кол-во слушателей (план)	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	16.01.23–11.02.23	10	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020	ПК	Нефрология	16.01.23–11.02.23	10	144 часа
3	«Нефрология» № VPP0000781-2022	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	16.01.23–22.04.23	4	504 часа
4	«Особенности ведения нефрологических больных с различной соматической патологией» № 17060-2018	НМО	«Нефрология» 31.08.43, «Терапия» 31.08.49, «Общая врачебная практика (семейная медицина)» 31.08.54, «Лечебное дело» 31.05.01	30.01.23–04.02.23	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	13.03.23–08.04.23	10	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020	ПК	Нефрология	13.03.23–08.04.23	10	144 часов
7	«Нефрология» № VPP0000781-2022	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	13.03.23–17.06.23	4	504 часа
8	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений		7	144 часа
9	«Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек» № 17059-2018	НМО	«Нефрология» 31.08.43, «Терапия» 31.08.49, «Общая врачебная практика (семейная медицина)» 31.08.54, «Лечебное дело» 31.05.01	22.05.23–27.05.23	Нефрологи – 12. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	11.09.23–07.10.23	10	144 часа
10	«Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020	ПК	Нефрология	11.09.23–07.10.23	10	144 часов
11	«Нефрология» № VPP0000781-2022	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	11.09.23–16.12.23	4	504 часа
12	«Редкие заболевания почек» № 17057-2018	НМО	«Нефрология» 31.08.43, «Терапия» 31.08.49, «Общая врачебная практика (семейная медицина)» 31.08.54, «Лечебное дело» 31.05.01	13.11.23–18.11.23	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	По мере комплектования групп	10	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есян

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://1spbgtu.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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Парадигмы нефрологии мегаполиса в меняющемся мире: состояние, проблемы и перспективы развития нефрологической службы Санкт-Петербурга
Бельских Андрей Николаевич, Марухов Артем Владимирович, Конакова Ирина Николаевна, Захаров Михаил Владимирович, Чубченко Наталья Валерьевна

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Первичная гипероксалурия I, II, III типов у детей (обзор литературы)
Амирян Маргарита Оганесовна, Левиашвили Жанна Гавриловна, Савенкова Надежда Дмитриевна

Диагностика, мониторинг и лечение артериальной гипертензии у детей
Каримджанов Ильхамджан Асамович, Исканова Гулшан Холдоровна, Исраилова Нигора Амануллаевна

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Особенности протеомного профиля мочи у больных с первичными подоцитопатиями
Виноградов Анатолий Александрович, Чеботарева Наталья Викторовна, Бугрова Анна Евгеньевна, Бржозовский Александр Геннадьевич, Краснова Татьяна Николаевна, Моисеев Сергей Валентинович, Кононихин Алексей Сергеевич

Селамерекс: практика применения в регионе и перспективы оптимизации терапии
Ягупова Татьяна Анатольевна, Курочкина Ольга Николаевна, Минченкова Ольга Александровна, Севальнева Юлия Ивановна, Бубнова Полина Александровна, Соколов Анатолий Витальевич, Вишневский Константин Александрович

Влияние блокатора α_{1a} -адренорецептора на механизмы элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника
Баринов Эдуард Федорович, Григорян Хачен Владимирович, Малинин Юрий Юрьевич

Денситометрическое обоснование диагноза остеопороз у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии
Мазуренко Сергей Олегович, Накатис Яков Александрович, Мазуренко Оксана Генриховна, Васильев Александр Николаевич, Енькин Александр Анатольевич, Старосельский Константин Георгиевич, Самохвалова Наталья Анатольевна, Семенова Татьяна Сергеевна, Грузманов Андрей Константинович

LEADING ARTICLE

9 Paradigms of megapolis nephrology in a changing world: status, problems and prospects of development of the nephrological service of St. Petersburg
Belskikh Andrei N., Marukhov Artem V., Konakova Irina N., Zakharov Mikhail V., Chubchenko Natal'ya V.

REVIEWS AND LECTURES

18 Primary hyperoxaluria I, II, III types in children (review of literature)
Amiryan Margarita O., Leviashvili Zhanna G., Savenkova Nadezhda D.

31 Diagnostics, monitoring and treatment of arterial hypertension in children
Karimdzhanov Ilhamdzhan A., Iskanova Gulshan Kh., Israilova Nigora A.

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

41 Urine proteome profile in primary podocytopathies
Vinogradov Anatoliy A., Chebotareva Natalia V., Bugrova Anna E., Brzhozovskij Alexander G., Krasnova Tatyana N., Moiseev Sergey V., Kononikhin Alexey S.

48 Selamerex: regional real-world practice and perspective of therapy optimisation
Yagupova Tatyana A., Kurochkina Olga N., Minchenkova Olga A., Sevalneva Yulia I., Bubnova Polina A., Sokolov Anatoly V., Vishnevskii Konstantin A.

61 Influence of the α_{1a} -adrenoreceptor blocker on the mechanisms of limination of small stones from the middle third of the ureter
Barinov Edward F., Grigoryan Khachen V., Malinin Yuriy Yu.

69 Densitometric justification of the diagnosis of osteoporosis in patients with chronic kidney disease stage 5D
Mazurenko Sergey O., Nakatis Yakov A., Mazurenko Oksana G., Vasilyev Aleksander N., Enkin Aleksander A., Staroselsky Konstantin G., Samokhvalova Natalia A., Semenova Tatiana S., Grusmanov Andrey K.

Физическая работоспособность пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии и ишемической болезнью сердца <i>Коростелева Наталья Юрьевна, Румянцев Александр Шаликович, Хасун Мохамад Халедович, Лукичев Борис Георгиевич, Лебедева Эльвира Борисовна, Григорян Екатерина Викторовна, Кулаева Наталья Николаевна</i> Выраженность кальцификации стенки аорты и клапанов сердца и факторы системного воспаления при хронической болезни почек 5Д стадии <i>Мамбетова Анета Мухамедовна, Хутуева Мадина Хасановна, Тхабисимова Ирина Корнеевна</i> НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ Применение препарата «Элизария»–биоаналога оригинального экулизумаба при атипичном гемолитико-уремический синдроме вследствие мутации гена C3 у детей: клиническое наблюдение и обзор литературы <i>Савенкова Надежда Дмитриевна, Иванов Дмитрий Олегович, Любимова Ольга Викторовна, Барсукова Вера Николаевна, Панков Евгений Альбертович, Федотова Елена Павловна, Дмитриева Елена Михайловна</i> Онконефрология: острая болезнь почек после превентивной илеостомии у пациента с колоректальным раком <i>Супрунович Ксения Сергеевна, Палтышев Илья Александрович, Захаренко Александр Анатольевич, Добронравов Владимир Александрович</i> ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ Проблема фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите <i>Морозов Сергей Леонидович, Длин Владимир Викторович</i> ЮБИЛЕИ Академик Юрий Викторович Наточин (к 90-летию со дня рождения) ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	78 Physical performance of patients with chronic kidney disease stage 5D and coronary heart disease <i>Korosteleva Natalya Yu., Rumyantsev Aleksandr Sh., Khasun Mohamad Kh., Lukichev Boris G., Lebedeva Elvira B., Grigoryan Ekaterina V., Kulaeva Natalya N.</i> 86 Systemic inflammation factors influence on the risk of detecting signs of cardiovascular calcification in a patient with stage 5D chronic kidney disease <i>Mambetova Aneta M., Hutueva Madina H., Thabisimova Irina K.</i> PRACTICAL NOTES 92 The use of the drug Elizaria– a biosimilar of the original eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome due to mutation of the C3 gene in children: clinical observation and literature review <i>Savenkova Nadezhda D., Ivanov Dmitry O., Lubimova Olga V., Barsukova Vera N., Pankov Eugene A., Fedotova Elena P., Dmitrieva Elena M.</i> 102 Onconephrology: acute kidney disease after preventive ileostomy in a patient with colorectal cancer <i>Suprunovich Kseniya S., Paltyshev Ilya A., Zakharenko Alexander A., Dobronravov Vladimir A.</i> PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY 108 The problem of focal-segmental glomerulosclerosis in primary glomerulonephritis <i>Morozov Sergey L., Dlin Vladimir V.</i> ANNIVERSARIES 115 Academician Yuri Viktorovich Natochin (To the 90-th anniversary) 123 GUIDELINES FOR AUTHORS
--	---

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

LEADING ARTICLE

© А.Н. Бельских, А.В. Марухов, И.Н. Конакова, М.В. Захаров, Н.В. Чубченко, 2023
УДК 616.61-08-039.57 (470.23-2)

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-9-17

ПАРАДИГМЫ НЕФРОЛОГИИ МЕГАПОЛИСА В МЕНЯЮЩЕМСЯ МИРЕ: СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

*Андрей Николаевич Бельских^{1✉}, Артем Владимирович Марухов²,
Ирина Николаевна Конакова³, Михаил Владимирович Захаров⁴,
Наталья Валерьевна Чубченко⁵*

^{1, 2, 4, 5} Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Городской нефрологический центр, Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

¹ d0c62@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0421-3797>

² maruxov84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>

³ inkonakova@yandex.ru

⁴ zamivlad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

⁵ nchubchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

РЕФЕРАТ

Течение пандемии COVID-19 привело к критическому росту нагрузки практически на все основные отрасли системы здравоохранения в нашей стране и за рубежом. Целью данной статьи является анализ деятельности различных звеньев городской нефрологической службы Санкт-Петербурга и рассмотрение перспективных путей ее совершенствования. В состав нефрологической службы для взрослого населения в Санкт-Петербурге входят: амбулаторная служба; стационарная служба – 183 койки в круглосуточных стационарах города; диализная служба – 10 отделений диализа в муниципальных медицинских организациях, 5 в федеральных учреждениях и 8 центров/отделений, функционирующих в рамках частного–государственного партнерства. Число пациентов, находящихся на программном диализе, снизилось в 2021 году на 10,5 %, составив 1839 чел. Указанные изменения, вероятно, связаны с повышением уровня летальности среди пациентов данной категории в 2020 г. и 2021 г., что является следствием не только заболевания COVID-19, но и с неблагоприятным воздействием пандемии на систему здравоохранения. В течение трехлетнего периода увеличилась доля больных, проходящих амбулаторное лечение в частных диализных центрах. Частота формирования артериовенозных фистул в структуре первичного сосудистого доступа снизилась в 2020 году по сравнению с 2019 годом с 33,2 до 14,2 %. При этом существенно увеличилась доля применения временных центральных венозных катетеров в качестве первичного сосудистого доступа для проведения заместительной почечной терапии с 43,0 до 61,9 %. Развитие нефрологической службы во многом определяется ее финансированием. Для компенсации затрат лечебных учреждений города на проведение заместительной почечной терапии необходимо увеличение тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС) не менее чем на 50 %. В медицинских организациях Санкт-Петербурга муниципального и федерального подчинения доля аппаратов «искусственная почка», выработавших ресурс, составляет 32,2 %, а в ряде лечебных учреждений – превышает 50 %.

Ключевые слова: нефрологическая служба Санкт-Петербурга; пациенты, находящиеся на программном гемодиализе; основные показатели работы диализной службы города; пандемия COVID-19

Для цитирования: Бельских А.Н., Марухов А.В., Конакова И.Н., Захаров М.В., Чубченко Н.В. Парадигмы нефрологии мегаполиса в меняющемся мире: состояние, проблемы и перспективы развития нефрологической службы Санкт-Петербурга. *Нефрология* 2023;27(1):9-17. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-9-17

PARADIGMS OF MEGAPOLIS NEPHROLOGY IN A CHANGING WORLD: STATUS, PROBLEMS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF THE NEPHROLOGICAL SERVICE OF ST. PETERSBURG

*Andrei N. Belskikh^{1✉}, Artem V. Marukhov², Irina N. Konakova³, Mikhail V. Zakharov⁴,
Natal'ya V. Chubchenko⁵*

^{1, 2, 4, 5} Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

³ City Nephrological Center, City Mariinsky Hospital, Saint-Petersburg, Russia

¹ d0c62@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0421-3797>² maruxov84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>³ inkonakova@yandex.ru⁴ zamivlad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>⁵ nchubchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

ABSTRACT

The course of the COVID-19 pandemic has led to a critical increase in the burden on virtually all major branches of the health care system in our country and abroad. The aim of this article is to analyse the activities of the different parts of the city nephrology service in Saint-Petersburg and to consider promising ways to improve it. The nephrology service for the adult population in St. Petersburg includes: outpatient service; inpatient service – 183 beds in 24-hour inpatient departments of the city; dialysis service – 10 dialysis units in municipal medical organizations, 5 in federal institutions, and 8 centers/departments operating in the framework of private-public partnership. The number of patients on dialysis programme decreased by 10.5% to 1,839 in 2021. These changes are likely due to an increase in mortality among these patients in 2020 and 2021 which is a consequence not only of COVID-19 but also of the adverse impact of the pandemic on the health system. The proportion of patients treated as outpatients in private dialysis centres increased during the three-year period. The incidence of arteriovenous fistula formation in primary vascular access decreased from 33.2% to 14.2% in 2020 compared with 2019. At the same time, the use of temporary central venous catheters as primary vascular access for renal replacement therapy has increased significantly from 43.0% to 61.9%. The development of the nephrology service is largely determined by its funding. To compensate the costs of medical institutions in the city for conducting renal replacement therapy it is necessary to increase the tariffs of compulsory health insurance (CHI) by at least 50%. In the medical organizations of Saint-Petersburg municipal and federal subordination the share of "artificial kidney" devices that have used up their resource is 32.2%, and in a number of medical institutions it exceeds 50%.

Keywords: nephrology service of Saint-Petersburg; patients undergoing programmed hemodialysis; main indicators of the dialysis service of the city; COVID-19 pandemic

For citation: Belskikh A.N., Marukhov A.V., Konakova I.N., Zakharov M.V., Chubchenko N.V. Paradigms of megapolis nephrology in a changing world: status, problems and prospects of development of the nephrological service of Saint-Petersburg. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):9-17 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-9-17

ВВЕДЕНИЕ

Течение пандемии COVID-19 привело к критическому росту нагрузки практически на все основные отрасли системы здравоохранения в нашей стране и за рубежом [1, 2]. Не исключением стала и нефрологическая служба, одной из основных задач которой стало обеспечение возрастающей потребности в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) пациентам с острым повреждением почек (ОПП) [3–6] и терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) [7–11]. Вызовы пандемии, в целом, продемонстрировали устойчивость системы отечественного здравоохранения, что во многом обусловлено своевременным реагированием администраторов федерального и регионального уровней на стремительно меняющуюся эпидемиологическую обстановку, а также самоотверженными усилиями медицинских работников. Однако работа в новых условиях выявила ряд недостатков и обострила уже имеющиеся проблемы оказания медицинской помощи населению. Целью данной статьи является анализ деятельности различных звеньев городской нефрологической службы Санкт-Петербурга и рассмотрение перспективных путей ее совершенствования.

Структура нефрологической службы г. Санкт-Петербурга

В состав нефрологической службы для взрослого населения в Санкт-Петербурге входят:

1. Амбулаторная служба, основные силы и средства которой сосредоточены в городском нефрологическом центре (ГНЦ), входящем в состав СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница». В амбулаторно-поликлиническом отделении ГНЦ ведут прием 8 врачей-нефрологов. Пациентов на додиализном периоде консультируют два нефролога диализного отделения. Также отдельные ставки нефрологов выделены для ведения амбулаторного приема в центрах по лечению диабета, городских поликлиниках и федеральных медицинских организациях.

2. Стационарная служба (в том числе, дневные стационары). Наиболее крупным и оснащенным подразделением, обладающим значительным кадровым потенциалом и современной диагностической базой, оказывающим стационарную медицинскую помощь нефрологическим пациентам, является НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Наиболее крупное в системе городских стационаров отделение нефрологии (на 42 койки) развернуто в СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница». Также нефрологическое отделение входит в состав клиники нефрологии и эфферентной терапии ВМедА им. С.М. Кирова. Кроме этого, нефрологические койки выделены в ряде стационаров, в состав которых входят отделения амбулаторного диализа. Общее количество нефрологических коек для взрослого населения в круглосуточных стационарах города – 183.

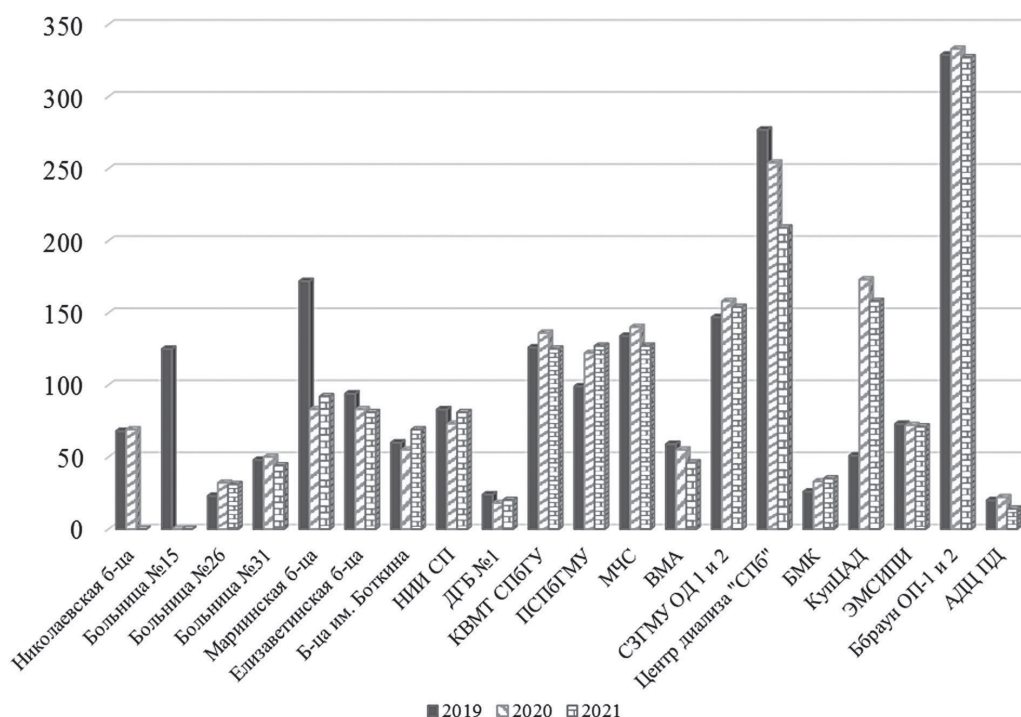


Рисунок 1. Динамика числа пациентов, находящихся на программном диализе в лечебных учреждениях города в период с 2019 по 2021 г.

Figure 1. Dynamics of the number of patients undergoing program dialysis in medical institutions of the city in the period from 2019 to 2021.

3. Диализная служба. Включает 10 отделений диализа в муниципальных медицинских организациях, 5 в федеральных учреждениях и 8 центров/отделений, функционирующих в рамках частного–государственного партнерства.

Анализ основных показателей работы диализной службы города

Одной из наиболее значимых и критических задач нефрологической службы является обеспечение пациентов с терминальной стадией ХБП программной заместительной почечной терапией (ЗПТ). Число пациентов, находящихся на программном диализе, снизилось в 2021 году на 10,5%, составив 1839 чел. (табл. 1).

Указанные изменения, вероятно, прежде всего связаны с повышением уровня летальности

среди пациентов данной категории в 2020 г. и 2021 г., что является следствием не только собственно заболевания COVID-19, но и неблагоприятного воздействия пандемии на систему здравоохранения, что особенно характерно для 2020 года.

На рис. 1 представлены изменения числа пациентов, находящихся на программном диализе в

Таблица 1 / Table 1
Динамика числа пациентов, находящихся на программном диализе в 2018–2021 гг.
Dynamics of the number of patients on program dialysis in 2018–2021

Отчетный год	2018	2019	2020	2021
Пациенты, чел.	2041	2132	2054	1839



Рисунок 2. Изменение соотношения числа пациентов, находящихся на амбулаторном диализе в медицинских организациях различной подчиненности с 2019 по 2021 г.

Figure 2. Change in the ratio of the number of patients on outpatient dialysis in medical organizations of various subordination, from 2019 to 2021.

лечебных учреждениях города в течение трехлетнего периода.

Необходимо отметить, что в течение трехлетнего периода изменилось соотношение числа пациентов, находящихся на программном диализе, что выражается в увеличении доли больных, проходящих амбулаторное лечение в частных диализных центрах (рис. 2).

Одной из основных причин данных изменений является существенно возросшая нагрузка на все подразделения, в том числе, отделения диализа, многопрофильных федеральных и муниципальных лечебных учреждений в период пандемии, связанная с оказанием специализированной помощи больным COVID-19, а также перепрофилирование ряда лечебных учреждений города.

Число пациентов, получающих в качестве программной заместительной почечной терапии перитонеальный диализ, существенно не меняется в течение трех последних лет. В 2021 году перитонеальный диализ проводили 150 больным, что составляет 8,2% от числа всех диализных больных. В настоящее время 7 медицинских организаций Санкт-Петербурга занимаются проведением перитонеального диализа. Распределение долей пациентов, получавших перитонеальный диализ в 2021 году, по лечебным учреждениям города представлено на рис. 3.

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на летальность среди диализных пациентов в 2020 и 2021 годах, значительно возросшую по сравнению с предыдущими годами (рис. 4).

Это особенно характерно для 2020 года, когда общая летальность среди диализных пациентов достигла беспрецедентных 24,1%, что во многом было связано с проблемами организации диагностики и лечения больных COVID-19, отсутствием эффективных протоколов ведения пациентов дан-

ной категории, схем маршрутизации диализных больных с новой коронавирусной инфекцией. Снижение в 2021 году летальности от COVID-19 до 5,3%, а общей летальности среди диализных пациентов до 15,3% является одним из признаков адаптации нефрологической службы, как и всей системы здравоохранения, к работе в условиях пандемии. При этом заболеваемость диализных пациентов с COVID-19 в 2021 году составила 21,2%, что не превышает показателей других регионов России. Частота летальных исходов среди диализных пациентов, заболевших COVID-19 в 2021 году, сопоставима с данными зарубежных источников и составила 23–25% [7, 12–14].

Проведение программного диализа пациентам с диагностированным COVID-19 организовано в двух стационарах города: СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» и ГБУЗ «Городская больница № 15». В соответствии с утвержденной маршрутизацией при выявлении признаков COVID-19 у пациента, находящегося на программном диализе, он направляется для продолжения лечения в одну из данных медицинских организаций по территориальному принципу.

Частота и структура формирования первичного сосудистого доступа

В 2021 году сохранялось влияние пандемии на такой важный аспект оказания программной ЗПТ, как формирование первичного сосудистого доступа. При этом количество операций формирования сосудистого доступа в течение трехлетнего периода, в целом, было стабильным (табл. 2).

Однако в период течения пандемии существенно изменилась структура первичных сосудистых доступов. В 2020 году существенно снизилась доля формирования наиболее безопасных постоянных видов первичного сосудистого доступа, к

Таблица 2 / Table 2

Частота формирования первичного сосудистого доступа в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга в 2019–2021 гг.

The frequency of formation of primary vascular access in medical institutions of St. Petersburg in 2019–2021

Лечебное учреждение	2019 г.	2020 г.	2021 г.
СПбГБУЗ «Городская больница №15»	87	146	102
СПбГБУЗ «Городская больница №26»	119	207	133
СПбГБУЗ «Городская больница №31»	49	53	59
СПбГБУЗ «Городская больница №40»	12	11	18
СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»	445	252	377
СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»	127	521	518
ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России	56	51	45
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ	43	132	157
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России	120	215	135
Всего	1058	1588	1544

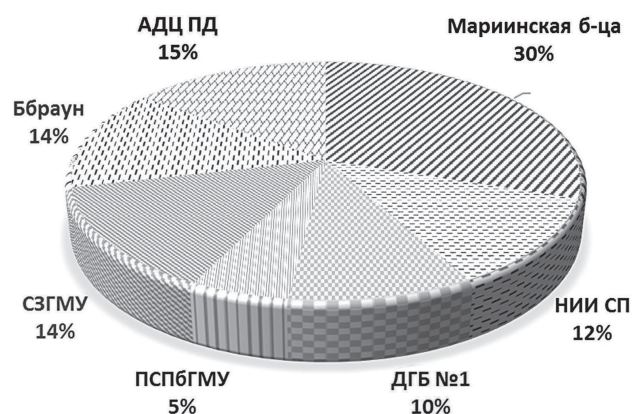


Рисунок 3. Распределение пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, по медицинским организациям.
Figure 3. Distribution of patients on peritoneal dialysis by medical organizations.

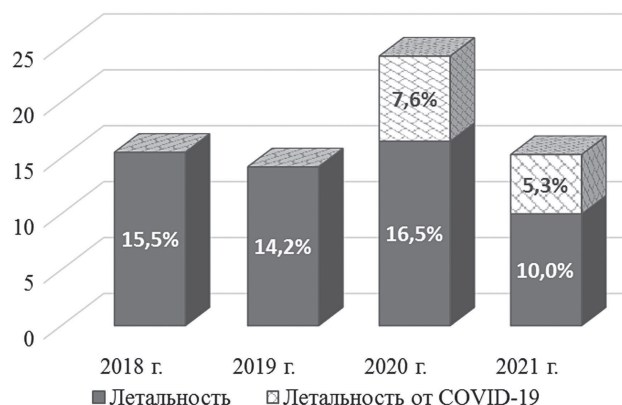


Рисунок 4. Влияние COVID-19 на летальность диализных больных.
Figure 4. The effect of COVID-19 on the mortality of dialysis patients.



Рисунок 5. Динамика структуры первичного сосудистого доступа в период 2019–2021 гг.
Figure 5. Dynamics of the structure of primary vascular access in the period 2019–2021.

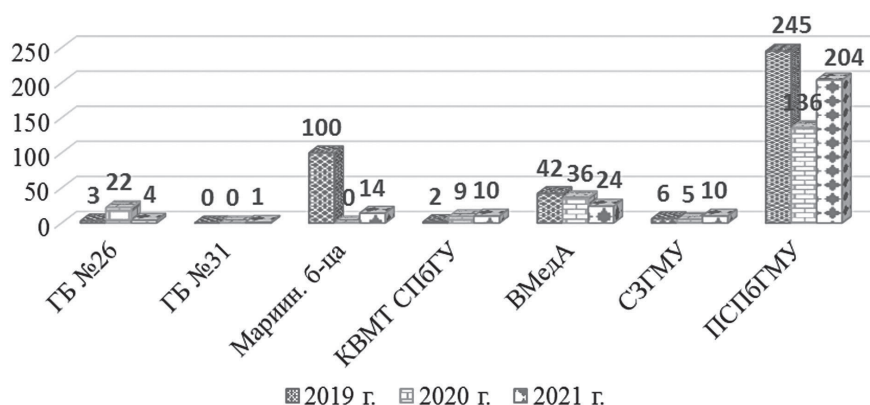


Рисунок 6. Частота выполнения нефробиопсий в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга в 2019–2021 гг.
Figure 6. Frequency of nephrobiopsies performed in St. Petersburg medical institutions in 2019–2021.

которым, прежде всего, относятся наложение артериовенозной фистулы, а также имплантация сосудистого трансплантата (протеза) и перманентного центрального венозного катетера. Так, частота формирования артериовенозных фистул в структуре первичного сосудистого доступа снизилась в 2020 году по сравнению с 2019 годом с 33,2 до 14,2%. При этом существенно увеличилась доля применения временных центральных венозных катетеров в качестве первичного сосудистого доступа для проведения ЗПТ с 43,0 до 61,9% (рис. 5). Данные изменения были связаны с ограничением плановой хирургической помощи в 2020 году на фоне проведения противоэпидемических мероприятий. А также, вероятно, с увеличением доли острого повреждения почек, осложняющего течение COVID-19, в структуре причин развития терминальной почечной недостаточности. В 2021 году неблагоприятная ситуация, характеризующаяся низкой частотой формирования постоянных видов первичных сосудистых до-

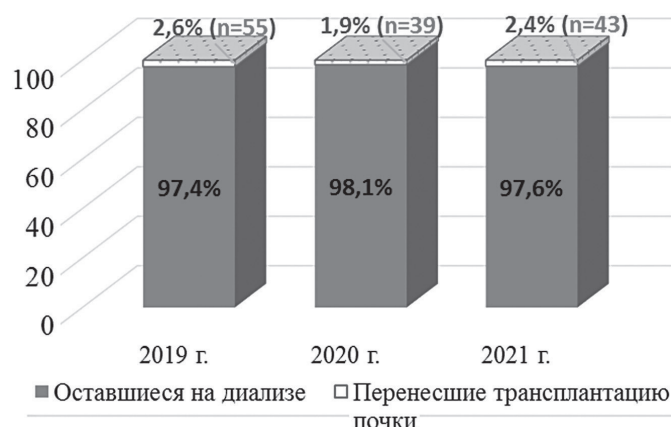


Рисунок 7. Соотношение числа пациентов, перенесших трансплантацию почки, и больных, находящихся на программном диализе, в 2019–2021 гг.

Figure 7. The ratio of the number of patients who underwent kidney transplantation and patients on program dialysis in 2019–2021.

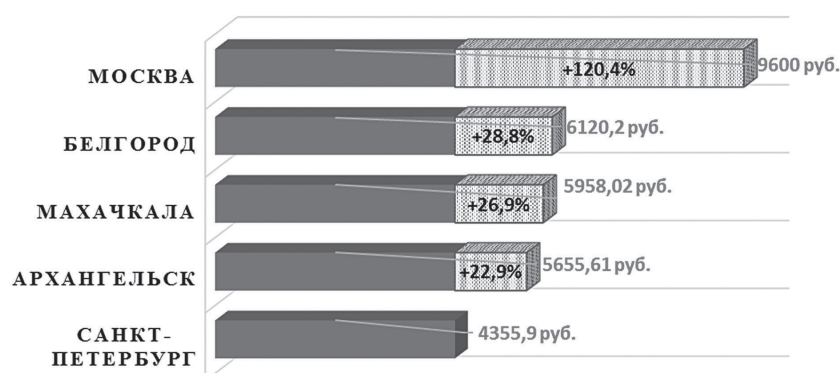


Рисунок 8. Сопоставление базового тарифа ОМС на проведение гемодиализа в 2021 году в Санкт-Петербурге с другими регионами России.

Figure 8. Comparison of the basic tariff of the CHI for hemodialysis in 2021 in St. Petersburg with other regions of Russia.

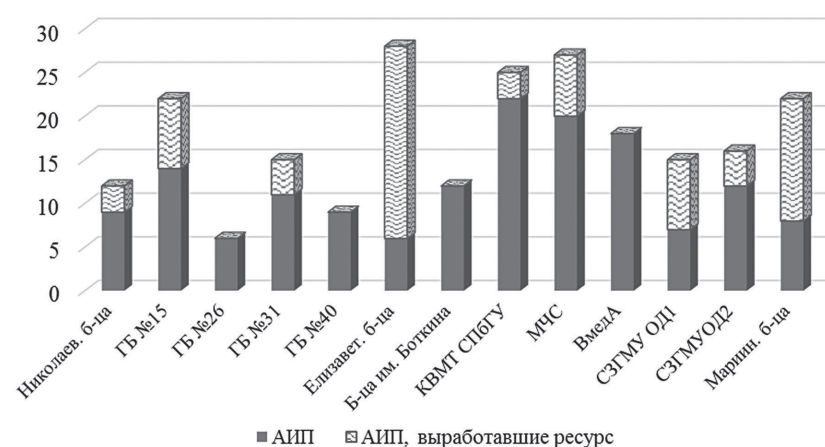


Рисунок 9. Соотношение АИП, выработавших ресурс, к общему количеству АИП в медицинских организациях Санкт-Петербурга муниципального и федерального подчинения.

Figure 9. The ratio of "artificial kidney" devices that have developed a resource to the total number of "artificial kidney" devices in medical organizations of St. Petersburg of municipal and federal subordination.

ступов, начала постепенно меняться: доля артериовенозных фистул увеличилась до 24,1%, доля временных центральных венозных катетеров несколько снизилась – до 59,4%. Однако данные показатели существенно хуже по сравнению с 2019 годом и, тем более, не соответствуют современной общепринятой концепции формирования первичных сосудистых доступов, согласно которой большая часть доступов должны быть представлены артериовенозными фистулами, сформированными у пациента с терминальной ХБП еще до появления необходимости проведения ему программного диализа.

Перспективы более благоприятного развития ситуации с формированием первичного сосудистого доступа в Санкт-Петербурге в 2022 году связаны с возможным улучшением эпидемиологической обстановки и повышением тарифов ОМС на данный вид медицинских услуг.

Анализ оказания нефрологической помощи пациентам с ХБП на додиализных стадиях

Проблема своевременного формирования постоянного сосудистого доступа непосредственно связана с вопросами организации оказания адекватной додиализной нефрологической помощи больным ХБП. Одним из основных подобных вопросов является повышение частоты планового начала программной заместительной почечной терапии, которое сопровождается лучшими исходами по сравнению с экстренным вводом в диализ. Важным аспектом, способствующим потенциальному решению данной проблемы, является удовлетворение необходимости повышения доступности нефрологической помощи пациентам в додиализном периоде. Для решения этой и

Таблица 3 / Table 3

**Объем финансирования медицинской помощи по профилям «Нефрология»
(в том числе диализ), «Онкология» и «Сердечно-сосудистые заболевания»
в системе Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга**

The amount of funding for medical care in the profiles of "Nephrology" (including dialysis), "Oncology" and "Cardiovascular diseases" in the system of the Territorial Fund of the MHI of St. Petersburg

Профиль медицинской помощи	Объем финансирования				
	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г. (8 мес.)
Нефрология	1 963 918 312	2 204 689 532	2 049 174 644	2 135 152 289	1 295 278 016
в том числе диализ	1 393 362 693	1 393 584 344	1 569 487 639	1 709 094 782	1 155 740 577
Онкология	2 719 146 165	3 540 729 261	7 448 789 248	14 984 950 862	9 651 035 447
Сердечно-сосудистые заболевания	4 973 267 817	6 696 761 405	6 844 595 873	5 895 451 066	2 365 546 712

Примечание. ОМС – обязательное медицинское страхование.

других задач, связанных с оказанием амбулаторной нефрологической помощи жителям региона в лечебных учреждениях города, имеются 35 ставок врача-нефролога. Фактически на момент начала 2022 года амбулаторный прием в Санкт-Петербурге ведут 24 нефролога. При этом в ряде лечебных учреждений прием нефрологом ведется только на договорной основе. С целью проведения стационарного лечения в шести медицинских организациях города развернуты 183 койки. Стоит отметить, что в городе имеются всего 14 коек дневного стационара, что, очевидно, недостаточно для решения задач, стоящих перед нефрологической службой. Регистр пациентов в додиализном периоде (III–IV стадии ХБП) ведется специалистами Городского нефрологического центра.

Состояние морфологической диагностики нефрологических заболеваний

Важным фактором, в определенной степени ограничивающим возможности лечебных учреждений города в диагностике нефрологической патологии, является наличие всего двух центров, способных проводить качественную морфологическую диагностику заболеваний почек: НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (на договорной основе). Именно этот фактор отражает частоту и распределение выполняемых нефробиопсий в медицинских организациях города (рис. 6).

Трансплантация почки в Санкт-Петербурге

Пандемия оказала существенное влияние и на развитие трансплантологии в Санкт-Петербурге. При этом наиболее выражено ее сдерживающее воздействие наблюдалось в 2020 году, тогда как в 2021 г. частота трансплантаций почки практически достигла «доковидного» уровня (рис. 7).

Несмотря на это, частота выполняемых трансплантаций остается крайне невысокой, что обу-

словлено, главным образом, основной проблемой отечественной трансплантологии – нехваткой донорских органов.

Финансирование городской нефрологической службы

Одним из решающих аспектов, определяющих развитие нефрологической службы города, безусловно, является ее финансирование. При этом в течение последних лет не наблюдалось значимого увеличения объема денежных средств, выделяемых на оказание нефрологической помощи, в отличие от ряда других направлений лечебно-профилактической отрасли здравоохранения (табл. 3).

Стоит отметить, что хотя около 80 % от объема финансирования нефрологической помощи составляют затраты на проведение ЗПТ, предусмотренная тарифным соглашением оплата гемодиализа по ОМС в Санкт-Петербурге до недавнего времени была неоправданно низкая. Так, базовый тариф на проведение гемодиализа в 2021 году в Санкт-Петербурге являлся одним из самых низких среди регионов России (рис. 8).

Для компенсации затрат лечебных учреждений города на проведение заместительной почечной терапии необходимо увеличение тарифов ОМС не менее чем на 50 %, что является одной из приоритетных задач на 2022–2023 гг. К моменту подготовки написания данной статьи на заседании Тарифной комиссии Территориального фонда ОМС утверждено решение об увеличении базового тарифа на проведение гемодиализа до 6583,00 руб. с 01.04.2022 года.

Состояние материально-технического обеспечения диализной службы

С вопросами финансирования нефрологической службы города непосредственно связана проблема необходимости обновления парка аппаратов для проведения ЗПТ. Так, в медицинских организациях Санкт-Петербурга муниципального и федерального подчинения доля аппаратов «ис-

кусственная почка» (АИП), выработавших ресурс, составляет 32,2 % (рис. 9).

Причем в ряде лечебных учреждений доля выработавших ресурс АИП превышает 50 %. Данные обстоятельства требуют привлечения внимания руководителей медицинских организаций к необходимости планирования закупки новых АИП. Следует отметить, что представители всех частных клинических центров, осуществляющих проведение ЗПТ в Санкт-Петербурге, заявляют об отсутствии у них проблемы замены устаревшей техники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основные задачи, стоявшие перед нефрологической службой города в 2021 году, были выполнены, несмотря на сохраняющуюся сложную эпидемиологическую обстановку. При этом имеются ряд проблем, решение которых соответствует приоритетным путям улучшения качества оказания нефрологической помощи в Санкт-Петербурге:

1. Повышение объема финансирования нефрологической службы, увеличение тарифов на лечение пациентов с патологией почек, выполнение нефробиопсии, проведение ЗПТ.

2. Повышение доступности и качества амбулаторной консультативно-диагностической помощи:

- введение дополнительных ставок врачей-нефрологов в поликлиниках и амбулаторных консультативно-диагностических отделениях стационаров.

3. Увеличение числа и коечной емкости нефрологических отделений в стационарах города.

4. Совершенствование диагностической базы амбулаторных и стационарных подразделений, оказывающих нефрологическую помощь:

- в том числе, повышение доступности выполнения сложных и дорогостоящих исследований (гистологических, иммуногистохимических).

5. Увеличение доли пациентов с терминальной стадией ХБП, вводимых в программный диализ в плановом порядке.

6. Развитие хирургии сосудистого доступа:

- артериовенозная фистула – основной доступ при введении пациента в программный диализ;
- развитие эндоваскулярной хирургии для формирования и реконструкции сосудистого доступа.

7. Обновление парка аппаратов «искусственная почка» в федеральных и муниципальных медицинских организациях.

8. Повышение территориальной и транспортной доступности диализа.

9. Совершенствование системы подготовки врачей-нефрологов.

Решение данных задач считаем приоритетом для организаторов здравоохранения и медицинских работников, отвечающих за оказание нефрологической помощи. Их выполнение необходимо для существенной оптимизации системы обеспечения медицинской помощью пациентов нефрологического профиля, конечной целью которой является улучшение результатов лечения и повышение их качества жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020;32(8):1613–1620. doi:10.1007/s40520-020-01616-x

2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71–76. doi:10.1016/j.ijsu.2020.02.034

3. Добронравов ВА, Ватазин АВ, Смирнов АВ, Батишин ММ, Бобкова ИН, Зулкарнаев АБ, Антонова ЕВ, Бутримова СШ, Буш МВ, Жукова ЛГ, Политов ДВ, Степанов ВН, Ткаченко ЕВ, Шумилина АА. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция Ассоциации нефрологов). *Нефрология* 2021;25(1):9–17. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17

[Dobronravov VA, Vatazin AV, Smirnov AV, Batiushin MM, Bobkova IN, Zulkarnaev AB, Antonova EV, Butrimova SS, Bush MV, Zhukova LG, Politov DV, Stepanov VN, Tkachenko EV, Shumilina AA. Renal service during the COVID-19 pandemic (Association of nephrologists position statement). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):9–17. (In Russ.)] doi:10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17

4. Ярустовский МБ, Шукевич ДЛ, Ушакова НД и др. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Анестезиология и реаниматология* 2020;(5):47–55. doi:10.17116/anaesthesiology202005147

[Yaroustovsky MB, Shukevich DL, Ushakova ND, Sokolov AA, Rey SI. Blood purification methods in complex treatment of patients with a new coronavirus infection. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology* 2020;(5):47–55. (In Russ.)] doi:10.17116/anaesthesiology202005147

5. 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

6. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(12):747–764. doi:10.1038/s41581-020-00356-5

7. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(11):1973–1983. doi:10.1093/ndt/gfaa261

8. Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(12):705–706. doi:10.1038/s41581-020-00349-4

9. Ateya AM. CKD patients: A high-risk category for severe COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(7):4086–4087. doi:10.1002/jmv.26929

10. Xu C, Zhang T, Zhu N, Han M. Characteristics of COVID-19 patients with preexisting CKD history. *Int Urol Nephrol* 2021;53(12):2567–2575. doi:10.1007/s11255-021-02819-5

11. Yang D, Xiao Y, Chen J et al. COVID-19 and chronic

renal disease: clinical characteristics and prognosis. *QJM* 2020;113(11):799–805. doi:10.1093/qjmed/hcaa258

12. Alberici F, Delbarba E, Manenti C et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int* 2020;98(1):20–26. doi:10.1016/j.kint.2020.04.030

13. Kular D, Chis Ster I, Sarnowski A et al. The Characteristics, Dynamics, and the Risk of Death in COVID-19 Positive Dialysis Patients in London, UK. *Kidney360* 2020;1(11):1226–1243. doi:10.34067/KID.0004502020

14. Yavuz D, Karagöz Özen DS, Demirağ MD. COVID-19: mortality rates of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2022;1–6. doi:10.1007/s11255-022-03193-6

Сведения об авторах:

Чл.-кор. РАН проф. Бельских Андрей Николаевич, д-р 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, заведующий кафедрой. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: d0c62@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0421-3797

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. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: maruxov84@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2673-8081

Конакова Ирина Николаевна

191014, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», городской нефрологический центр, руководитель. Тел.: +7 (812) 2757328; E-mail: inkonakova@yandex.ru

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. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: zamivlad@yandex.ru. ORCID:0000-0001-6549-3991

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. Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: nchubchenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3426-3576

About the authors:

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, professor Andrei N. Belskykh, MD, PhD, DMedSci

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 blood purification. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: d0c62@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0421-3797

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. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: maruxov84@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2673-8081

Irina N. Konakova, MD

191014, Russian Federation, Saint-Petersburg, 56 Liteyny Ave.. Saint Petersburg State Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital", City Nephrological Center, head. Phone: +7 (812) 2757328; E-mail: inkonakova@yandex.ru

Docent 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 blood purification, Deputy Head of the Department. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: zamivlad@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6549-3991

Natal'ya V. Chubchenko MD

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. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: nchubchenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3426-3576

Вклад авторов: Конакова И.Н. – сбор материала; Марухов А.В. – сбор и обработка материала, анализ; Марухов А.В., Чубченко Н.В., Захаров М.В. – написание текста статьи; Бельских А.Н., Захаров М.В., Марухов А.В. – редактирование текста статьи; Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи.

Contribution of the authors: Konakova I.N. – the collection of the material, statistical analysis, writing a text. Marukhov A.V. the collection and processing of the material; analysis; Marukhov A.V., Chubchenko N.V., Zakharov M.V. – writing a text; Belskikh A.N., Zakharov M.V. – 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 26.05.2022;
одобрена после рецензирования 01.09.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 26.05.2022;
approved after reviewing 01.09.2022;
accepted for publication 27.01.2023

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© М.О. Амирян, Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2023
УДК [616.61 : 612.015.3] :546.41-053.2.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-18-30

ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРОКСАЛУРИЯ I, II, III ТИПОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Маргарита Оганесовна Амирян¹✉, Жанна Гавриловна Левиашвили²,
Надежда Дмитриевна Савенкова³*

¹⁻³Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ margarita_amiryan@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-7998-2849>

² Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-0124>

³ Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены новейшие данные о классификации, патогенезе, клинико-генетическим особенностям, терапии первичной гипероксалурии I, II, III типов у детей с аутосомно-рецессивным типом наследования. На портале орфанных заболеваний ORPHA представлены гены, ответственные за развитие первичной гипероксалурии I типа AGXT (93598); II типа GRHPR (93599), III типа HOGA1 (93600). В результате всемирных генетических исследований установлены патогенез, особенности клинического фенотипа и генотипа первичной гипероксалурии. В основе патогенеза первичной гипероксалурии у детей лежит нарушение метаболизма глиоксилата в печени. Фермент AGT катализирует превращение L-аланина и глиоксилата в пируват и глицин, коферментом данной реакции выступает витамин B₆ (пиридоксин). Увеличение выработки эндогенного оксалата приводит к повышению концентрации оксалатов в крови и мочевой экскреции оксалатов с образованием почечных оксалатно-кальциевых кристаллов и рентгеноконтрастных конкрементов (моногидрат оксалата кальция – вевеллит, дигидрат оксалата кальция – веделлит). Риск прогрессирования при первичной гипероксалурии у детей I и II типов высокий. С увеличением уровня оксалатов в сыворотке крови и образования кристаллов оксалата кальция с отложением во многих органах и тканях развивается системный оксалоэ. Терапия первичной гипероксалурии у детей включает: гидратацию (3 л/м²/сут) и цитраты 100–150 мг/кг/сут (цитрат калия 0,3–0,5 ммоль/кг/сут), пиридоксин в дозе от 5 до 20 мг/кг/сут при витамин B₆-чувствительной форме первичной гипероксалурии I типа. Эффективно назначение oxalobacter formigenes и диеты. Осуществляется комбинированная трансплантация печени и затем почек или одновременная печень и почек у пациентов с ПГ I типа при B₆-нечувствительном и изолированная трансплантация печени при B₆-чувствительном вариантах. Своевременное молекулярно-генетическое исследование у детей с нефрокальцинозом позволяет установить клинико-генетический диагноз ПГ I, II, III типов, осуществить персонализированный подход к лечению и предиктивность–прогнозирование состояния здоровья в будущем.

Ключевые слова: первичная гипероксалурия, оксалаты, глиоксилат, фенотип ПГ, генотип ПГ, нефрокальциноз, нефролитиаз, дети

Для цитирования: Амирян М.А., Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Первичная гипероксалурия I, II, III типов у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2023;27(1):18-30. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-18-30

PRIMARY HYPEROXALURIA I, II, III TYPES IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)

Margarita O. Amiryan¹✉, Zhanna G. Leviashvili², Nadezhda D. Savenkova³

¹⁻³Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

¹ margarita_amiryan@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-7998-2849>

² Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-0124>

³ Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

ABSTRACT

This review presents the latest data on the classification, pathogenesis, clinical and genetic features, and therapy of primary hyperoxaluria types I, II, and III in children with autosomal recessive inheritance. ORPHA portal of orphan diseases presents genes responsible for primary hyperoxaluria type I AGXT (93598); type II and type II GRHPR (93599), type III HOGA1 (93600).

Worldwide genetic studies have established the pathogenesis, clinical phenotype and genotype features of primary hyperoxaluria. The pathogenesis of primary hyperoxaluria in children is based on impaired hepatic glyoxylate metabolism. The enzyme AGT catalyzes the conversion of L-alanine and glyoxylate to pyruvate and glycine, with vitamin B6 (pyridoxine) serving as a coenzyme for this reaction. Increased production of endogenous oxalate leads to increased blood oxalate concentrations and urinary oxalate excretion with the formation of renal calcium oxalate crystals and radiopaque concretions (calcium oxalate monohydrate – wevelite, calcium oxalate dihydrate – vedellite). High risk of progression to chronic kidney disease in primary hyperoxaluria in children of types I and II. Systemic oxalosis develops with increasing serum oxalate levels and the formation of calcium oxalate crystals with deposition in many organs and tissues. Therapy for primary hyperoxaluria in children includes: hydration (3l/m²/day) and citrates 100–150 mg/kg/day (potassium citrate 0.3–0.5 mmol/kg/day), pyridoxine at a dose of 5 to 20 mg/kg/day for vitamin B6 sensitive type I primary hyperoxaluria. Administration of oxalobacter formigenes and diet is effective. Combined liver and then kidney transplantation or simultaneous liver and kidney transplantation in patients with type I PH in B6-insensitive and isolated liver transplantation in B6-sensitive variants are performed. Timely molecular genetic testing in children with nephrocalcinosis makes it possible to establish a clinical and genetic diagnosis of type I, II, III PH, to carry out a personalised approach to treatment and to predict future health status.

Keywords: primary hyperoxaluria, oxalates, glyoxylate, PH phenotype, PH genotype, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, children

For citation: Amiryani M.O., Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Primary hyperoxaluria I, II, III types in children (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):18-30 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-18-30

Первичная гипероксалурия (ПГ) I, II, III типов – редкая болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования. ПГ I, II, III типов обусловлена мутациями в генах *AGXT* (ORPHA 93598, OMIM 259900); *GRHPR* (ORPHA 93599, OMIM 260000); *HOGA1* (ORPHA 93600, OMIM 613616) соответственно [1–10].

ПГ встречается у 1 из 58 000 человек [9–12]. ПГ I типа у детей является наиболее тяжелой формой, исходом в ХБП после 3 лет (80%). Пациенты с ПГ I типа в 50%, ПГ II типа в 10% прогрессируют до 5 стадии ХБП, в 28% – требуют заместительную почечную терапию в возрасте до 15 лет [9–12].

В основе патогенеза ПГ у детей лежит нарушение метаболизма глиоксилата в печени. Нормальный процесс метаболизма глиоксилата с участием ферментов печени: пролин-дегидрогеназа (PRODH2) → дельта-1-пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа 1 (1P5CDH) → глутамин-оксалоуксусная трансаминаза 2 (GOT2) → 4-гидрокси-2-оксоглутарат-альдолаза (HOGA1) → глиоксилат – и гидроксипируват-редуктаза (GRHPR) ↔ гидрокси-кислот-оксидаза 1 (HAO1) → аланин-глиоксيلاتная и серин-пируват-аминотрансфераза (AGXT) → лактатдегидрогеназа (LDHA) представлен на рис. 1, а, б [9]. Фермент AGT катализирует превращение L-аланина и глиоксилата в пируват и глицин, коферментом данной реакции выступает витамин B₆ (пиридоксин) [9]. Глиоксилат в основном синтезируется в печени, является непосредственным предшественником оксалата, продуцируется, преобразовывается и синтезируется в последовательном каскаде двумя основными путями [3–10]. Первый путь: глиоксилат образуется путем катаболизма гидроксипролина, обеспечивается коллагеном, полученным

из животного белка, преобразовывается и синтезируется под действием ферментов глиоксилат редуктаза/гидроксипируват редуктаза (GRHPR) в митохондриях и цитозоле (см. рис. 1) [3–10]. Второй путь продукции происходит за счет окисления гликолата, в основном при потреблении вегетарианской пищи, преобразовывается и синтезируется под действием пероксисомального фермента гликолатоксидазы в пероксисоме (см. рис. 1) [3–10].

В табл. 1 представлены ферменты, участвующие в метаболизме глиоксилата, и гены, кодирующие эти ферменты [9].

Характеристики клинического фенотипа и генотипа ПГ

ПГ I типа является наиболее частой и тяжелой формой. Частота I типа в структуре ПГ составляет около 80% [9, 13]. В 30% у пациентов диагностируют ПГ I типа на стадии терминальной почечной недостаточности (тПН) [9–15].

С увеличением уровня оксалатов в сыворотке крови нарастает образование кристаллов оксалата кальция, который откладывается во многих тканях, приводя к системному оксалозу [9, 10].

Фенотипически ПГ характеризуется болевым симптомом, гематурией, эпизодами мочевого инфекции, повышением мочевого экскреции оксалатов у детей, развитием кортикального нефрокальциноза по УЗИ с рецидивирующими оксалатно-кальциевыми конкрементами, прогрессированием в ХБП в раннем возрасте при I–II типе [15].

Напротив, у 50% пациентов с ПГ II типа и менее у 5–10% с ПГ III типа устанавливают исход в ХБП C4–5 [9, 13–16]. Характерными клиническими признаками ПГ являются нефрокальциноз и нефролитиаз (90%) [9]. Схема патогенеза первичной гипероксалурии представлена на рис. 2 (составлена по данным литературы) [9, 10, 16].



6

Первичная гипероксалурия I типа

ПГ I типа обусловлена мутациями в гене *AGXT*, картированном на хромосоме 2q37.3, кодирующем печеночный пероксисомальный фермент аланин-глиоксилат-аминотрансферазу (AGT) (см. рис. 2) [1, 2, 8, 9, 17–22].

Ген *AGXT* кодирует фермент AGT с молекулярной массой около 43 кДа. Идентифицировано более 200 гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *AGXT*, которые обнаружены во всех 11 экзонах [18, 20]. Мутации, обуславливают значительную или полную потерю активности фермента [16, 17]. Четыре мутации в гене *AGXT* (Gly170Arg, Ile244Thr, Phe152Ile и Gly41Arg) приводят к экспрессии белка AGT с частичным сохранением его активности [10, 20]. При ПГ I типа большая часть AGT локализуется в митохондриях, а не в пероксисомах. Выявлена

корреляция между генотипом и фенотипом для специфических мутаций гена *AGXT* [18, 20]. Дефицит или отсутствие печеночного витамин-В₆-зависимого пероксисомального фермента AGT приводит к повышенному синтезу оксалатов из глиоксилата [9, 10, 16, 18]. С учетом различной экспрессии белка AGT и его активности выделяют 3 генетических вида ПГ I типа, обусловленных отсутствием белка AGT и его каталитической активности (у 40 % пациентов); наличием белка AGT, но отсутствием его каталитической активности (у 15 % пациентов); наличием белка AGT и его каталитической активности на 50 % ниже нормальных значений [9, 10]. ПГ I типа вызвана отсутствием специфической для печени аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, экскреция гликолата с мочой повышена у большинства пациентов [9, 10, 22].

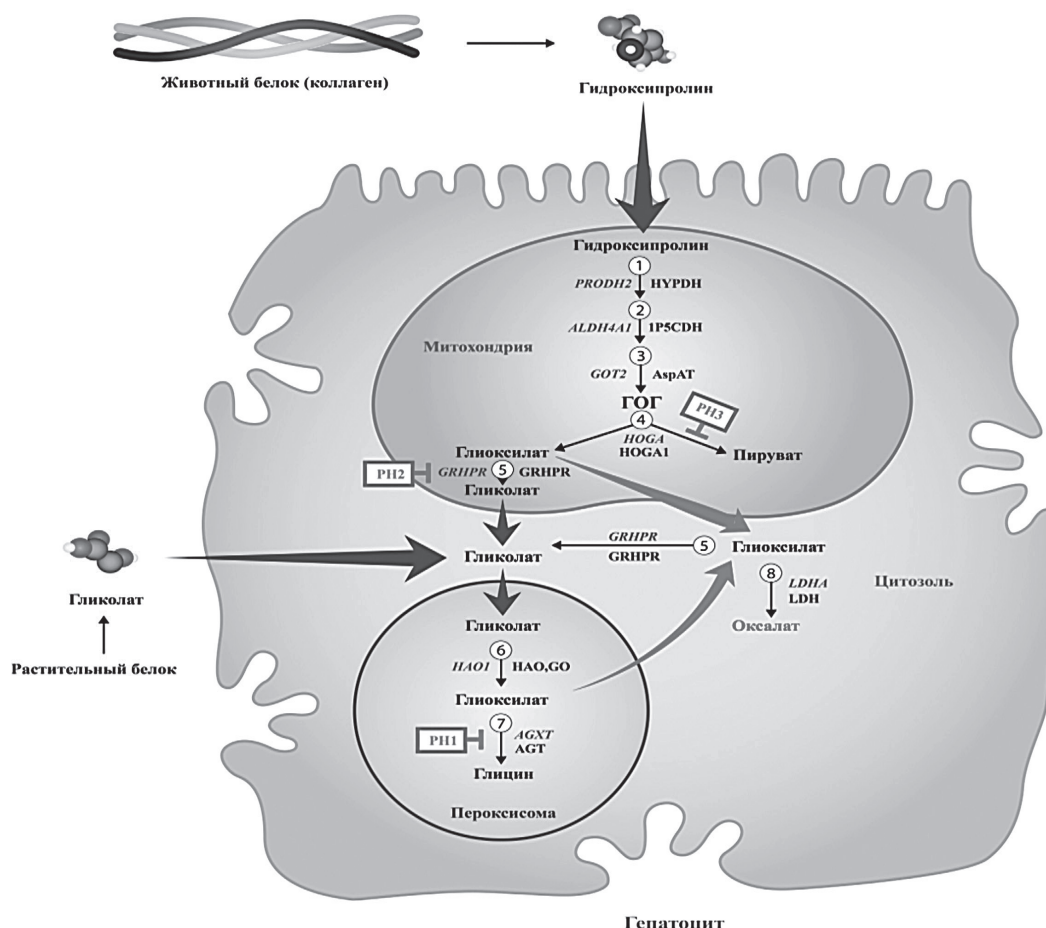


Рисунок 2. Схема патогенеза первичной гипероксалурии (гепатоцит). а – при ПГ I типа (PH 1) вследствие мутации в гене *AGXT*, кодируется печеночный пероксисомальный фермент аланин-глиоксилатаминотрансферазу (AGT) в пероксисоме; б – при ПГ II типа вследствие мутаций в гене *GRHPR*, кодирующем цитозольный фермент гидроксипируватредуктазу (HPR) и цитозольный/митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу (GR), катализирующие превращение гидроксипирувата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат в митохондриях; в – при ПГ III типа вследствие мутации в гене *HOGA1*, кодируется специфичный для печени митохондриальный фермент 4-гидрокси-2-оксиглутарат-альдолаза в митохондриях и цитозоле.

Figure 2. Scheme of pathogenesis of primary hyperoxaluria (hepatocyte) a) in type I PG (PH 1) due to a mutation in the *AGXT* gene, the hepatic peroxisomal enzyme alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT) is encoded in the peroxisome; b) in type II PG due to mutations in the *GRHPR* gene encoding cytosolic enzyme hydroxypyruvate reductase (HPR) and cytosolic/mitochondrial enzyme glyoxylate reductase (GR), catalyzing the conversion of hydroxypyruvate to D-glycerate and glyoxylate to glycolate in mitochondria; c) in type III PG due to mutation in the *HOGA1* gene, the liver-specific mitochondrial enzyme 4-hydroxy-2-oxyglutarate aldolase is encoded in the mitochondria and cytosol.

Таблица 2 / Table 2

Клиническая классификация первичной гипероксалурии I типа [9, 10]**Clinical classification of primary hyperoxaluria type I [9, 10]**

Форма	Манифестация
Инfantильная	С до 1 года
Ювенильная	Старше 1 года
Взрослая	18 лет и старше
После изолированной трансплантации почки	Возникает рецидив в трансплантате
Бессимптомная	При семейном скрининге

ПГ типа I инфантильная форма является тяжелой, наиболее распространенной (составляет от 70 до 80 %), характеризуется задержкой роста, дефицитом массы тела, отложениями кристаллов оксалата кальция в почках и/или камнями в почках, мочевом пузыре или уретре, рецидивирующие гематурия, частые и болезненные мочеиспускания, почечная колика, инфекции мочевыводящих путей у детей. Инфантильная форма манифестирует у детей в возрасте до 1 года и характеризуется наличием нефрокальциноза (91 %), недостаточной прибавкой массы тела (22 %), инфекциями ОМС (21 %) и прогрессированием в ХБП [9, 10, 14, 23]. ПГ I типа прогрессирует в терминальную ХБП, требующую заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом – тПН [9–10].

ПГ типа I ювенильная форма манифестирует у пациентов в детстве или подростковом возрасте (легкая форма), характеризуется рецидивирующими нефро- и уролитиазом (84 %), в мочевом пузыре или уретре, энурезом.

Первые симптомы ПГ I типа у детей клинически проявляются почечной коликой, гематурией, инфекцией мочевых путей, нефрокальцинозом в 41 %; реже двусторонней обструкцией мочевых путей с развитием острого повреждения почек. Оксалатно-кальциевые конкременты являются рентгеноконтрастными, обнаруживаются в обеих почках и мочевых путях [9, 10, 18, 19, 24]. У детей с ювенильной формой ПГ I типа в 20–50 % развивается прогрессирующее повреждение почек, ведущее к почечной недостаточности. При СКФ <40–45 мл/мин×1,73 м² уровни оксалата в плазме резко возрастают, и происходит внепочечное отложение оксалата кальция (СаОх), главным образом в костях, миокарде и центральной нервной системе [9, 10, 25], накапливаться в коже, сетчатке глаз, кровеносных сосудах. Все пациенты с ПГ I типа имеют риск развития тХБП, однако, описаны легкие или даже бессимптомные случаи [9, 10, 25].

После изолированной трансплантации почек у детей с ПГ могут возникать рецидивы бо-

лезни в трансплантате, по результатам биопсии обнаруживают отложение СаОх, что ухудшает прогноз почечного трансплантата [9, 10].

Бессимптомная форма, выявляемая при семейном скрининге, характеризуется уролитиазом с редким отхождением камней, ХБН в 50 %. По данным J. Narambat et al. (2010), из 155 пациентов у 20 диагностирована ПГ I типа, включая тех, у которых болезнь протекала бессимптомно) [20].

Первичная гипероксалурия II типа

Мутации в гене *GRHPR*, локализованном на хромосоме 9p13, кодирующем цитозольный фермент гидроксипируватредуктазу (HPR) и цитозольный/митохондриальный фермент глиоксилатредуктазу (GR), которые катализируют превращение гидроксипирувата в D-глицерат и глиоксилата в гликолат, ответственны за развитие ПГ II типа [22]. ПГ II типа сопровождается увеличением образования оксалатов и L-глицерата. ПГ II типа диагностируют в 10 % всех случаев [9, 10, 15]. Долгосрочный прогноз для детей с ПГ II типа более благоприятный, чем при ПГ I типа [26]. Развитие терминальной стадии почечной недостаточности устанавливают в возрасте старше 25 лет [9, 10, 15].

Первичная гипероксалурия III типа

ПГ III типа обусловлена мутациями в гене *HOGA1*, локализованном на хромосоме 10q24, кодирующей специфичный для печени митохондриальный фермент 4-гидрокси-2-оксиглутаратальдолазу. В результате мутации гена *HOGA1* выявляют гликолевую ацидурию и гипероксалурию, повышенную экскрецию гидроксиоксиглутарата (HOG) или глутамата (DHG) [6, 9, 10, 15].

ПГ III типа встречается примерно в 5 % случаев среди пациентов с ПГ [9]. Отсутствие ферментативной активности *HOGA1* увеличивает количество гидрокси-окси-глутарата (HOG), который просачивается из митохондрий в цитозоль, где ингибирует действие глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы (GRHPR; при ПГ II типа) (см. рис. 2). Ингибирование глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы приводит к образованию оксалатов из глиоксилата, что сопровождается значительной гипероксалурией (>1 ммоль/1,73 м²/сут) [9, 10]. Дети с ПГ III типа обычно имеют рецидивирующие конкременты в мочевой системе в раннем возрасте [9, 10, 27–29], что требует инвазивных методов удаления камней. Клинический фенотип ПГ III типа у детей характеризуется: повышенным уровнем оксалатов в плазме, гипероксалурией, гликолевой ацидурией, гиперкальциурией, гиперурикозурией [8, 9].

Различия среди ПГ III и ПГ I, II типов заключаются в снижении выраженности клинических

симптомов с течением времени [3, 28, 29]. У детей с ПГ III типа реже прогрессирует тХБП [9, 10] в отличие от ПГ I типа (приблизительно 90–100% риском развития тХБП с течением времени) [9, 10] и ПГ II типа (около 20% риска развития тХБП) [6].

Первичная гипероксалурия без обнаружения мутаций в генах AGXT, GRHPR, HOGA. Приблизительно в 5% у пациентов с ПГ не удается обнаружить мутации в генах *AGXT*, *GRHPR* или *HOGA1* [9].

Диагностика ПГ I, II, III типов основана на [8–10, 30] (табл. 4):

1. *Ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек и мочевого пузыря* выявляет кортикальный нефрокальциноз, конкременты в мочевых путях, при терминальной стадии почечной недостаточности – диффузный нефрокальциноз (кортикальный и медуллярный) у пациентов с ПГ.

2. *Повышении мочевого экскреции оксалатов* – более 1 ммоль/1,73 м²/сут, в трех последовательных суточных сбора мочи (в норме <0,5 ммоль/1,73 м²/сут). Некоторые пациенты с ПГ I типа в семейных исследованиях могут иметь нормальную или слегка повышенную экскрецию оксалата с мочой (0,5–1,0 ммоль/1,73 м²/сут).

3. *Повышении уровня оксалата в крови* – более <7,4 мкмоль/л. По данным S-A. Hulton (2016), уровень оксалата в крови не повышен, если нет значительного нефрокальциноза или снижения СКФ [30]. Уровень оксалата в крови увеличивается по мере снижения СКФ, значения >100 мкмоль/л оксалатов характерно для ПГ, однако, нет четкого порога, позволяющего отличить пациентов с ПГ от пациентов с ХБП другой этиологии. При сохранной функции почек уровень оксалата в крови не повышается. Уровни оксалатов в крови и значения насыщения СаОх (>1) в крови значительно выше у пациентов с ПГ I типа, чем у здоровых людей. При уровнях оксалатов в крови >30 мкмоль устанавливают СКФ <45 мл/мин/1,73 м² в отличие от пациентов без ПГ I, у которых повышение уровня оксалатов происходит только при СКФ <8 мл/мин/1,73 м².

4. *Повышении уровня гликолата в крови* – у пациентов ПГ I типа.

5. *Повышении оксалат/креатининового индекса* (табл. 3).

6. *Скрининге органических кислот в суточной моче* – глицериновая кислота, 4-гидрокси-глутамат. Для большинства пациентов с ПГ II этот тест является диагностическим, хотя есть редкие сообщения о нормальной экскреции глицериновой кислоты в генетически подтвержденных случаях ПГ II типа. Повышенный уровень мочевой 4-гидрокси-глутамат (НОГ) является скрининговым метаболитом ПГ III типа.

7. *Повышении экскреции L-глицериновой кислоты с мочой.* У пациентов с ПГ II почечными конкрементами и/или нефрокальцинозом высокая экскреция L-глицериновой кислоты >28 ммоль/моль креатинина (часть обычного скрининга органических кислот).

8. *Повышении отношения оксалата к креатинину, отношения гликолата к креатинину, L-глицерата к креатинину мочи* (табл. 3).

9. *Оценке экскреции кальция, фосфатов, магния в суточной моче.*

10. *Молекулярно-генетическом исследовании, выявлении мутаций в генах AGXT, GRHPR, HOGA.*

Нормальные значения показателей мочевого экскреции оксалата, гликолата, L-глицериновой кислоты, гидрокси-оксо-глутарата приведены по В. Beck, В. Норре (2016) в табл. 3 [4, 20].

Таблица 3 / Table 3

Нормальное значение показателей мочевого экскреции оксалата, гликолата, L-глицериновой кислоты, гидрокси-оксо-глутарата [4, 20]

Normal value of indicators of urinary excretion of oxalate, glycolate, L-glyceric acid, hydroxy-oxo-glutarate according [4, 20]

Показатели мочевого экскреции за 24 ч	Нормальные значения *
Экскреция оксалата с мочой	<0,50 ммоль или <45 мг/1,73 м ² /сут (для всех возрастов)
Экскреция гликолата с мочой	<0,50 ммоль или <45 мг/1,73 м ² /сут (для всех возрастов)
Экскреция L-глицериновой кислоты с мочой	<5 мкмоль/л (для всех возрастов)
Экскреция НОГ	<40 мкмоль/л 1,73 м ² /сут
Отношение оксалата к креатинину мочи	В возрасте 0–6 мес: <325–360 ммоль/моль В возрасте 7–24 мес: <132–174 ммоль/моль В возрасте 2–5 лет: <98–101 ммоль/моль В возрасте 5–14 лет: <70–82 ммоль/моль В возрасте > 16 лет: <40 ммоль/моль
Отношение гликолата к креатинину мочи	В возрасте 0–6 мес: <363–425 ммоль/моль В возрасте 7–24 мес: <245–293 ммоль/моль В возрасте 2–5 лет: <191–229 ммоль/моль В возрасте 5–14 лет: <166–186 ммоль/моль В возрасте > 16 лет: <99–125 ммоль/моль
Отношение L-глицерата к креатинину мочи	В возрасте 0–6 мес: 14–205 ммоль/моль В возрасте 7–24 мес: 14–205 ммоль/моль В возрасте 2–5 лет: 14–205 ммоль/моль В возрасте 5–14 лет: 23–138 ммоль/моль В возрасте > 16 лет: <138 ммоль/моль

Показатели мочевой экскреции (суточный 24-часовой сбор мочи) у детей входят в первичный скрининг диагностики. Увеличение эндогенного оксалата, печеночного синтеза приводит к повышению концентрации оксалатов в крови и увеличению мочевой экскреции оксалатов с образование почечных оксалатно-кальциевых кристаллов и формированием высокорентгеноконтрастных конкрементов (моногидрат оксалата кальция – вевеллит, дигидрат оксалата кальция – веделлит, гладкой поверхностью), высоким риском прогрессирования в ХБП при ПГ I и II типах.

Уникальные структурно-композиционные характеристики выявлены в конкрементах у детей с ПГ – отсутствие фосфора, однородная минеральная плотность (1224 ± 277 мг/см³) и однородный элементный состав по сравнению с конкремента-

ми у детей без генетической предрасположенности [32]. При высоком уровне оксалатов в крови (более 7,4 мкмоль/л) прогрессирует поражение почек (при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² уровень оксалатов в плазме >30 мкмоль/л), снижается клиренс оксалатов с мочой и происходит мультисистемное отложение оксалатов, у пациентов с ПГ развивается системный оксалоз. У детей с ПГ отмечаются симптомы: боль в костях, множественные переломы, остеосклероз. Системный оксалоз поражает участки быстрого роста костей с развитием поперечных полупрозрачных симметричных тяжей с фиксированными склеротическими краями, с последующим кистозным разрежением костей, приводящим к множественным патологическим переломам на поздних стадиях болезни [30, 33].

При системном оксалозе отмечаются

эритропоэтин-резистентная анемия, рефрактерная к лечению, вторичная по отношению к отложению оксалатов в костном мозге; атрофия зрительного нерва и ретинопатия; отложение оксалатов в пародонте: резорбция корня, обнажение пульпы, подвижность зубов и зубная боль; периферическая невропатия; отложение в миокарде с дефектами проводимости и измененной сердечной сократимостью: блокада сердца, аритмии, миокардит и кардиоэмболический инсульт; в сосудах (генерализованная васкулопатия с цереброваскулярным инфарктом), спазм сосудов; синовиальной оболочке (синовит), артропатия; ногтях и костях (подногтевые отложения оксалатов), гепатоспленомегалия; на коже багровые пятна (livedo reticularis); периферическая гангрена; кожная сыпь, вызванная отложениями кальция в коже (метастатическая кальцификация) (табл. 5) [9, 10, 16, 34].

При этом печень, которая осуществляет повышенный синтез оксалатов, значительно не страдает.

Развитие системного оксалоза при ПГ у детей обуславливает неблагоприятный исход. В 28–40% педиатрические пациенты с ПГ I типа нуждаются в заместительной почечной терапии. Пациенты с ПГ показывают низкие показатели

Таблица 4 / Table 4

Нормальное значение показателей мочевой экскреции (суточный, 24-часовой сбор мочи) у детей разного возраста [31]

Normal values of urinary excretion (daily 24-hour urine collection) in children of different ages [31]

Показатели	Возраст и пол	Нормальные значения
Кальций	< (менее) 1 года	менее 5 мг/кг/день
	> (более) 1 года	Менее 4 мг/кг/день
Оксалат	Новорожденные	Менее 0,5 ммоль/1,73 м ² /сут
	1 мес–8 лет	1,2+/- 0,4 мг/кг/сут
	8–12 лет	1+/- 0,5 мг/кг/сут или менее 40 мг/1,73 м ² /сут или менее 0,5 ммоль/1,73 м ² /сут
	Старше 12 лет	
Цистин	Взрослые	Менее 24–48 мг/сут или менее 60 мг/1,73 м ²
	Цистин/креатинин индекс ммоль/г	Менее 100 ммоль/г креатинин Гомозиготы: более 1200 ммоль/г креатинина Гетерозиготы: 300–700 ммоль/г креатина
Цитрат	Цитрат/креатинин индекс мг/г:	
	Девочки	Более 300 мг/г креатина
	Мальчики	Более 125 мг/г креатина
	Взрослые	более 180 мг/г креатинина
Мочевая к-та	Новорожденные	40+/- 17 ммоль/кг/сут, конвертация мочевой к-ты 1 мг/дл= 59,48 ммоль/л
	Младше 8 лет	11 +/- 5 мг/кг/сут
	8–12 лет	10+/- 5 мг/кг/сут
	Старше 12 лет	7+/- 5 мг/кг/сут или менее 815мг/1,73 м ² /сут
Магний	н/р	0,4+/- 2 мг/кг/сут
	Младше 8 лет	2,5+/- 1 мг/кг/сут
	8–12 лет	1,9+/- 1 мг/кг/сут
	Старше 12 лет	1,8 +/- 1 мг/кг/сут
Фосфор	Новорожденные	5–50 мг/кг/сут
	Младше 8 лет	30+/- 10 мг/кг/сут
	8–12 лет	30+/- 5 мг/кг/сут
	Старше 12 лет	20+/- 6 мг/кг/сут
Креатинин	Новорожденные	8–12 мг/кг/сут
	1 мес–1 год	12–14 мг/кг/сут
	1–5 лет	20 мг/кг/сут
	Старше 7 лет	23–27 мг/кг/сут

выживаемости: 86 и 76 % через 1 и 5 лет от начало заместительной почечной терапии по сравнению с 97 и 92 % у пациентов без ПГ I соответственно [20, 36]. Пациентам с ПГ и СКФ <60 мл/мин/1,73 м² следует регулярно измерять оксалаты в крови и контролировать глазное дно. Пациентам с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² следует провести ЭКГ, эхокардиографии рентгенографии костей, по показаниям [9, 10, 35].

Дифференциальный диагноз проводится среди первичной и вторичной гипероксалурии. Рекомендовано обследовать детей с нефролитиазом/нефрокальцинозом, почечными конкрементами для исключения ПГ. Обследование включает оценку ренальной функции почек (СКФ по формуле Schwartz), определение в крови уровней: Ca, P, Mg, мочевой кислоты, ПТГ, витамина D, pH мочи и крови, мочевые индексы: Ca/Cr, мочевая кислота/ Cr, оксалат/ Cr, цитрат/ Cr, суточная экскреция мочи (Ca, P, Mg, мочевая кислота, оксалат, цитрат), аминокислотный профиль мочи (исключаем цистиноурию), определение химического состава камней. Вторичные причины гипероксалурии: короткая кишка, панкреатическая недостаточность, отравление этиленгликолем, лекарства (орлистат, высокая доза витамина C) [36]. Выявление по УЗИ кортикального нефрокальциноза в раннем детском возрасте, гиперкальциурии, гипероксалурии, легкой гипергликолической ацидурии, гиперурикозурии и рецидивирующих оксалатно-кальциевых конкрементов являются основными идентифицирующими признаками ПГ [3–10].

Терапия ПГ у детей

На ранних стадиях ПГ детям назначают диету, жидкость, цитраты, витамин B₆, для сохранения функции почек и предотвращения нефролитиаза [8–10].

Детям с ПГ рекомендуют прием жидкости (3 л/м²/сут), в жидкости не ограничивать [8]. Рекомендуют ограничивать в рационе продукты, богатые оксалатами (например, темный шоколад, клубника, шпинат, ревень, сладкий картофель, орехи, свекла, гречневая крупа, черный перец, петрушка, чай) [8, 37].

По данным H. Dill et al. (2022), у пациентов, получающих диету с ограничением оксалат-содержащих продуктов, отмечено снижение оксалатов примерно на одну десятую (63 мг) от содержания оксалатов пациентов на диете с высоким содержанием оксалатов [38]. Вместе с тем, существуют аргументы против, основанные на том, что основным источником оксалатов у пациентов с ПГ I типа является их эндогенная продукция в печени [9, 10]. Считают, что в строгом ограничении оксалат-содержащей пищи нет необходимости, потому что кишечная абсорбция оксалатов снижена у пациентов с ПГ [30]. Потребление Ca умеренное, в пределах суточной потребности (в зависимости от возраста: 600–1200 мг/сут), не оказывает существенного влияния на абсорбцию оксалатов.

Для увеличения растворимости оксалата кальция и предотвращения кристаллизации назначают перорально цитраты [8, 9, 30]. Введение цитра-

Таблица 5 / Table 5

Системный оксалоз [35] Systemic oxalosis [35]

Орган	Клинические симптомы	Диагноз
Почки	Камни, медуллярный или диффузный нефрокальциноз, кортикальный нефрокальциноз	УЗИ ОМС, КТ (кортикальный нефрокальциноз может быть пропущен при УЗИ)
Кости	Переломы, боли в костях, задержка роста	Рентгенологически: плотные или прозрачные метафизарные тяжи на ростковой хрящевой пластинке, уплотнения позвонков, остеопения, эпифизарные ядра (мишеневидные) эпифизов коленных суставов
Глаза	Нарушение зрения, специфические отложения коричневого цвета на сетчатке	Глазное дно
Артерии	Обызвествления мелких сосудов	
Миокард	Сердечная недостаточность, аритмия, блокада сердца, гипертрофия левого желудочка, систолическая и диастолическая дисфункция	ЭКГ, эхокардиография КТ: кальцификаты
Щитовидная железа	Гипотиреоз	УЗИ щитовидной железы, функциональные тесты щитовидной железы
Кожа	(Болезненные) кожные узелки, некроз кожи, гангрена, кожные поражения, подобные кальцифилаксии, зуд	Биопсия кожи
Нервы	Ишемическая невропатия	Клиническая оценка
Мышцы	Миопатия из-за отложения CaOx	Биопсия, КТ
Кишечник	Длительный оксалоз: отложения CaOx в стенке кишечника	КТ
Суставы	Артрит (поздний признак)	Рентген, КТ

та калия (в дозировке 0,1–0,15 г/кг или 0,3–0,5 ммоль/кг в день) увеличивает растворимость оксалата кальция, а также тормозит кристаллизацию, образуя комплексы с кальцием. При снижении функции почек и риске гиперкалиемии можно назначить цитрат натрия. Пирофосфат ингибирует кристаллурию оксалата калия (дозировка 20–30 мг/кг/день) у детей ПГ [8, 10, 30].

Витамин B₆, предшественник PLP – кофактора AGT назначают (в дозе 5–20 мг/кг/сут) у пациентов с ПГ I с сохраненной функцией почек [8, 9, 30]. Пиридоксин увеличивает экспрессию, каталитическую активность и пероксисомальную выработку AGT, восстанавливая функцию фермента, утраченную при ПГ I типа [15]. Выделяют чувствительные и нечувствительные к витамину B₆ формы ПГ. Пиридоксин приводит к снижению содержания оксалатов в моче в 30% у пациентов ПГ I с чувствительностью к витамину B₆, особенно у пациентов с генотипами Gly170Arg и Phe152Ile (с. 508G> A и с.454T> A), однако, у чувствительных к пиридоксину пациентов в конечном итоге развивается тПН [7, 9, 10]. Реакция на пиридоксин вариабельна, и у некоторых пациентов может нормализоваться содержание оксалатов в моче [39]. Следует избегать более высоких доз витамина B₆, поскольку синдромы сенсорной нейропатии описаны у взрослых, принимающих более 200 мг/кг в день [9]. Пациентам с ПГ II типа не показано в терапии использовать витамин B₆, так как не нарушена каталитическая активность фермента AGT (см. рис. 2) [9, 10]. Следует ограничить потребления витамина D и исключить витамин C – предшественники оксалатов. Эффективно назначение *oxalobacter formigenes*, которая способна метаболизировать оксалаты [30]. Процедурами урологического выбора являются эндоскопическое лечение, уретерореноскопия, гибкая уретерореноскопия и чрескожная нефролитотомия [7, 9, 10]. Эндоскопическое удаление конкрементов имеет преимущество перед экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией (ЭУВЛ). ЭУВЛ не показана у пациентов с ПГ, так как оксалатно-кальциевые камни трудно фрагментировать [7, 40, 41], повторное лечение может вызвать повреждение паренхимы, кроме того, повреждение почек, вызванное ударной волной, способствует отложению оксалата кальция у пациентов с ПГ [7, 40, 41].

В лечении пациентов с ПГ I и ПГ II типов с тХБП С5 обоснована заместительная почечная терапия гемодиализом. Как только уровень оксалатов в плазме превышает 30 мкмоль/л, показан агрессивный гемодиализ для предотвращения оксалоза, даже если СКФ остается выше, чем при

обычном начале гемодиализа. Перитонеальный диализ сам по себе не обеспечивает необходимого клиренса оксалатов.

Трансплантация печени восстанавливает активность фермента аланин-глиоксилаттрансаминазы в печени, обеспечивая детоксикацию глиоксилата и предотвращая дальнейший оксалоз. Сроки и тип трансплантации печени устанавливают по уровню оксалата в крови, возрасту, массе тела, чувствительности к пиридоксину, СКФ, системному внепочечному отложению оксалатов [27].

Печень является единственным органом, ответственным за детоксикацию глиоксилата с помощью фермента AGT, поэтому показано выполнение трансплантации печени детям с ПГ I, при уровне оксалата в крови >30 мкмоль/л [8–10, 42–44]. Изолированная трансплантация печени у пациентов с ПГ I при сохраненной функции почек устраняет метаболический дефект до возникновения системных осложнений оксалоза и тХБП. Трансплантация печени рекомендуется при СКФ менее 50–60 мл/мин/1,73 м² [30]. Изолированная трансплантация печени корригирует метаболический дефект до того, как возникнет значительное повреждение почек. Выбор комбинированной трансплантации печени и почек осуществляют в ХБП [27]. При изолированной трансплантации почки у детей с ПГ с терминальной стадией почечной недостаточности отмечают отложение оксалатов в трансплантате [30]. В настоящее время поэтапная трансплантация печени, затем несколько месяцев период диализа с последующей трансплантацией почки [30, 42] являются высокоэффективным методом лечения ПГ I типа, которая ограничена из-за нехватки донорских органов и пожизненной потребности в иммуносупрессии [42–44]. Комбинированная трансплантация печени и почек продлевает жизнь детей с ПГ I типа [8]. Гепаторенальную трансплантацию у детей планируют при СКФ менее 40 мл/мин/1,73 м², так как происходит резкое снижение экскреции оксалатов, повышение уровня оксалатов в крови >30 мкмоль/л, развитие системного оксалоза. Комбинированная гепаторенальная трансплантация рекомендована маленьким детям с ПГ I типа. После комбинированной гепаторенальной трансплантации содержание оксалатов в моче может оставаться повышенным в течение многих лет из-за медленного повторного растворения системного оксалата кальция. Эти пациенты должны продолжать потреблять большое количество жидкости, поддерживаемое применением ингибиторов кристаллизации, чтобы защитить трансплантированную

почку от дальнейшего повреждения оксалатом кальция [30].

При изолированной почечной и поэтапной комбинированной трансплантации печени и почек у детей с ПГ показана диета с ограничением продуктов, содержащих оксалаты, с потреблением большого количества жидкости, применением ингибиторов кристаллизации для растворения оксалата кальция [8, 42–44]. Комбинированная трансплантация печени, затем почек или одновременная трансплантация печени и почек у пациентов с ПГ I типа с B_6 -нечувствительными генотипами дает эффект, изолированная трансплантация печени является альтернативным подходом при B_6 -чувствительных формах. По данным E.L. Metry et al. (2021), выполнение комбинированной трансплантации у отдельных пациентов с ПГ I с мутациями, чувствительными к B_6 , может быть безопасным альтернативным подходом в случае почечной недостаточности [44].

Трансплантация генетически модифицированных аутологичных гепатоцитов является привлекательным терапевтическим вариантом при ПГ I. Генетически модифицированные PNI-iPSC успешно обеспечили гепатоцитоподобные клетки (HLC), которые демонстрировали значительную экспрессию AGT как на уровне РНК, так и на уровне белка после процесса специфичной для печени дифференцировки. Эти результаты открывают путь к клеточной терапии ПГ I путем трансплантации генетически модифицированных аутологичных HLC [42–44].

Современные методы терапии разрабатываются по нескольким направлениям: Субстрат-редукционная терапия/substrate reduction therapy (SRT), заместительная терапия/replacement therapy, терапия регулятором шаперон-протеостаза/chaperone-proteostasis regulator therapy (CPRT), противовоспалительная терапия/anti-inflammation therapy, растворение оксалатов/oxalate removal.

Подходы различаются по своей применимости к различным формам заболевания [9, 10].

Субстрат-редукционная терапия/ Substrate reduction therapy (SRT) включает терапевтические средства, блокирующие активность ферментов, предшествующих выработке гликоксилата. SRT на основе РНКи в настоящее время проходят продвинутое фазы клинических испытаний, предотвратят прогрессирование пациентов с PNI с сохраненной функцией почек или умеренной ХБП до C5 стадии, требующей комбинированной трансплантации печени и почки.

Терапия с уменьшением количества субстрата включает: ингибиторы, направленную РНК-

интерференцию, подавление генов с помощью технологии CRISPR/Cas9. Целью терапии является подавление генов с помощью технологии CRISPR/Cas9 (снижение активности гликолатоксидазы; снижение активности гидроксипролин-дегидрогеназы; снижение активности печеночной лактатдегидрогеназы).

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили терапию, основанную на РНК-интерференции (РНКи), которая значительно снижает синтез эндогенных оксалатов и кардинально меняет алгоритм лечения пациентов с ПГ (2020 г.) [45]. В мировой практике успешно применяется препарат по технологии РНК-интерференции (РНКи), предназначенный для терапии ПГ I в любом возрасте [9, 10].

К препаратам, ингибирующим глиоксидат, относится «Лумисаран» (одобрен FDA), ингибирующим лактатдегидрогеназу «Недосаран» (фаза II); «Стирипентол» (фаза II) – антиконвульсивный препарат, блокирующий последнюю стадию производства оксалата, ЧК-336 (фаза I) [46–56]. В доклинических и клинических исследованиях показано, что подкожно назначаемый препарат «Lumasiran/Люмасиран» таргетирован против матричной РНК гена гидроксилированной оксидазы (HGO1), кодирующего гликолатоксидазу. Подавление экспрессии гена *HGO1* приводит к сдерживанию печеночного синтеза фермента гликолатоксидазу, субстрата для продукции оксалата. В итоге снижаются уровни оксалата в моче и плазме. По результатам данного исследования препарат признан воздействующим на патогенез ПГ I типа [46–56].

Заместительная терапия включает: генную, клеточную, заместительную ферментативную терапию. Заместительная ферментная терапия увеличивает концентрацию активного фермента. Препараты пероральной ферментной терапии: «Нефер», «Оксазим», «Релоксалаза» [7].

Шаперон-протеостаза регуляторная терапия (противовоспалительная терапия, антифиброзная терапия, целью которой является предотвращение образования кристаллизации). Эффектом является снижение клеточного ответа на кристаллы оксалата с помощью противовоспалительных, антифиброзных и предотвращающих кристаллизацию препаратов. Оксалатно-кальциевая кристаллизация в почечном тракте вызывает механическое повреждение клеток и хроническую воспалительную реакцию, которая в конечном итоге может привести к фибро-

зу почек, способствует прогрессированию ХБП [46–56]. Макрофагами удаляют небольшие отложения СаОх за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза и фагоцитоза [46–56]. Внутриклеточные кристаллы СаОх повреждают фаголизосому и активируют инфламмасому NLRP3. Активация инфламмасы стимулирует созревание и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, формируя гранулемы за счет взаимодействия с лимфоцитами и макрофагами. Это приводит к стимуляции воспаления и высвобождению про-фиброзных факторов [51, 54–56].

К препаратам, восстанавливающим функцию активности фермента, относятся – «Пиридоксин» (витамин В₆), «Бетаин» [7].

Растворение оксалатов (колонизация пробиотиком, растворяющим оксалаты, введение рекомбинантной микробиальной оксалатдекарбоксилазы) [57–59].

Колонизация кишечника пробиотиками, разлагающими оксалаты, или пероральное введение рекомбинантных микробных/растительных ферментов может снизить уровень оксалатов у пациентов с ПГ. Оба подхода в настоящее время находятся в стадии разработки. Компания «OxThera AB» провела 2/3 фазы исследования пробиотика «Oxabact», содержащего *Oxalobacter formigenes*, оксалат-разлагающие бактерии, присутствующие в микробиоте человека [57–59]. Модифицированный препарат «Oxabact OC5» снизил содержание оксалата в крови и улучшил клиническое течение заболевания у пациента с диализной зависимостью ПГ I [53]. Фермент оксалатдекарбоксилаза [54] и препарат бактериальной оксалатдекарбоксилазы релоксалиаза находятся в испытании [57–60]. К препаратам, способствующим кишечной дегидратации оксалатов, относится пробиотик «Оксабакт» [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены на портале ORPHA гены, ответственные за развитие орфанной болезни – первичной гипероксалурии I типа *AGXT* (93598), II типа *GRHPR* (93599), III типа *HOGA1* (93600).

В результате всемирных генетических исследований установлены патогенез, особенности клинического фенотипа и генотипа первичной гипероксалурии. В основе патогенеза первичной гипероксалурии у детей лежит нарушение метаболизма глиоксилата в печени. Фермент AGT катализирует превращение L-аланина и глиоксилата в пируват и глицин, коферментом выступает витамин В₆ (пиридоксин). Увеличение выработки эндогенного оксалата приводит к повышению концентрации оксалатов в крови и увеличению моче-

вой экскреции оксалатов с образование почечных оксалатно-кальциевых кристаллов и формированием высокорентгеноконтрастных конкрементов (моногидрат оксалата кальция – вееллит, дигидрат оксалата кальция – веделлит). Отмечается высокий риск прогрессирования в хроническую болезнь почек при первичной гипероксалурии у детей I и II типов. С увеличением уровня оксалатов в сыворотке крови и образования кристаллов оксалата кальция с отложением во многих органах и тканях развивается системный оксало́з.

Терапия первичной гипероксалурии у детей включает: гидратацию (3л/м²/сут) и цитраты 100–150 мг/кг/сут (цитрат калия 0,3–0,5 ммоль/кг/сут), пиридоксин в дозе от 5 до 20 мг/кг/сут при витамин В₆-чувствительной форме первичной гипероксалурии I типа. Эффективно назначение *oxalobacter formigenes* и диеты. Осуществляется комбинированная трансплантация печени и затем почек или одновременная печень и почек у пациентов с ПГ I типа при В₆-нечувствительном и изолированная трансплантация печени при В₆-чувствительном вариантах. Современные методы: субстрат-редукционная, заместительная регулятором шаперон-протеостаза, противовоспалительная, с пробиотиком, растворяющим оксалаты, терапия. Своевременное молекулярно-генетическое исследование у детей с нефрокальцинозом позволяет установить клинико-генетический диагноз ПГ I, II, III типов, осуществить персонализированный подход к лечению и предиктивность – прогнозирование состояния здоровья в будущем.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=416
2. <https://www.omim.org/entry/259900?search=Primary%20Hyperoxaluria&highlight=hyperoxaluria%20primary>
3. Cochat P, Jamieson N, Acquaviva-Bourdain C. Primary Hyperoxaluria in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein. Springer, 2016; 2:1389–1406
4. Beck B, Hoppe B. Primary Hyperoxaluria. *Pediatric Kidney Disease*. Eds: D.F. Geary, F. Schaefer. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016; 39. doi:10.1007/978-3-662-529720
5. Hillebrand P, Hoppe B. Plasma oxalate levels in primary hyperoxaluria type I show significant intra-individual variation and do not correlate with kidney function. *Pediatr Nephrol* 2020; (35): 1227–1233. doi.org/10.1007/s00467-020-04531-5
6. Ventzke A, Feldkötter M, Wei A et al. Systematic assessment of urinary hydroxyl – oxo-glutarate for diagnosis and follow-up of primary hyperoxaluria type III. *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (12): 2263–2271. doi: 10.1007/s00467-017-3731-3
7. Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria - historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol* 2022;19 (3):137–146. doi: 10.1038/s41585-021-00543-4
8. Савенкова НД, Левиашвили ЖГ, Андреева ЭФ, Семенова ОА, Папаян КА. Наследственные болезни почек у детей. НД Савенкова, ред. ООО «Издательство Левша. Санкт-

Петербург», СПб., 2020; 440 с

Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Andreeva EF, Semenova OA, Papayan KA. Hereditary kidney disease in children. Edited by N.D. Savenkova St. Petersburg: Levsha Publishing House LLC. St. Petersburg", 2020; 440 s. (In Russ.)

9. Belostotsky R, Frishberg Y. Novel therapeutic approaches for the primary hyperoxalurias. *Pediatr Nephrol* 2021; (36): 2593–2606. doi.org/10.1007/s00467-020-04817-8

10. Belostotsky R, Frishberg Y. Catabolism of Hydroxyproline in Vertebrates: Physiology, Evolution, Genetic Diseases and New siRNA Approach for Treatment. *International journal of molecular sciences* 2022;23(2):1005. https://doi.org/10.3390/ijms23021005

11. GeYC, Zhan RC, Wang L et al. Characteristics of genotype of monogenic nephrolithiasis in Chinese pediatric patients with nephrolithiasis. *Chinese medical journal* 2021;101(38):3115–3120. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20210210-00404

12. Приходина ЛС, Захарова ЕЮ, Nagel M и др. Клинико-генетическая гетерогенность первичной гипероксалурии 1-го типа. *Клиническая нефрология* 2011;4:63–69

Prikhodina LS, Zakharova EYu, Nagel M et al. Clinical and genetic heterogeneity of type 1 primary hyperoxaluria. *Clinical Nephrology* 2011;4:63–69 (in Russ.)

13. Fargue S, Acquaviva Bourdain C. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J* 2022;15 (Suppl 1):i4–i8. Published 2022 May 17. doi:10.1093/ckj/sfab217

14. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C et al. Primary hyperoxaluria type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5):1729–1736. doi.org/10.1093/ndt/gfs078

15. Singh P, Chebib FT, Cogal AG, Gavrillov DK, Harris PC, Lieske JC. Pyridoxine Responsiveness in a Type 1 Primary Hyperoxaluria Patient With a Rare (Atypical) AGXT Gene Mutation. *Kidney Int Rep* 2020;5(6):955–958. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.004

16. Hillebrand P, Hoppe B. Plasma oxalate levels in primary hyperoxaluria type I show significant intra-individual variation and do not correlate with kidney function. *Pediatr Nephrol* 2020; (35): 1227–1233. doi.org/10.1007/s00467-020-04531-5

17. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Справочник. Левша, СПб, 2015. www.levshaprint.ruc 104
Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Handbook of hereditary syndromes with kidney disease in children Spravochnik. Levsha, SPb, 2015. www.levshaprint.rus 104

18. Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum Mutat* 2009; 30(6):910–917. doi: 10.1002/humu.21021

19. Байко СВ. Первичная гипероксалурия: диагностика, лечение, исходы. *Практическая медицина* 2020;18(6):49–57. doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-49-57

Bayko S.V. Primary hyperoxaluria: diagnosis, treatment, outcomes. *Practical medicine* 2020;18(6):49–57. (in Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2020-6-49-57

20. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int* 2010;77(5):443–449. doi: 10.1038/ki.2009.435

21. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA et al. Predictors of incident ESRD among patients with primary hyperoxaluria presenting prior to kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):119–126. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.02810315

22. Dawn S, Milliner DM, Wilson Lynwood H. Smith Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: Comparative features of types I and II. *Genetic disorders—development* 2001;59(1): 31–36. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00462.x

23. Guillaume A, Chiodini B, Adams B et al. The Struggling Odyssey of Infantile Primary Hyperoxaluria. *Front Pediatr* 2021;9:615183. doi: 10.3389/fped.2021.615183

24. Fatima A, Mohamed A, Moustapha H, Karim O. Molecular Diagnosis of Primary Hyperoxaluria Type 1 and Distal Renal Tubular Acidosis in Moroccan Patients With Nephrolithiasis and/or Nephrocalcinosis. *Cureus* 202214(3):e23616. https://doi.org/10.7759/cureus.23616

org/10.7759/cureus.23616

25. Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA et al. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2015; 87(3):623–631. doi:https://doi.org/10.1038/ki.2014.298

26. Cregeen DP, Williams EL, Hulton S et al. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. *Hum Mutat* 2003;22(6):497. doi:https://doi.org/10.1002/humu.9200

27. Milliner DS, Harris PC, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 3. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;2015. 1993–2022

28. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013; 369(7):649–658. doi: 10.1056/NEJMra1301564

29. Beck BB, Baasner A, Buescher A et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet* 2013;21(2):162–172. doi: 10.1038/ejhg.2012.139

30. Hulton SA. The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *Int J Surg* 2016; 6:649–654. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.10.039

31. Janzen N, Moreno L, Bekheirnia MR. A Handbook of Pediatric Kidney Stones. Texas Childrens Hospital, 2016, 49

32. Du Y, Roger VB, Mena J, Kang M, Stoller ML, Ho SP. Structural and chemical heterogeneities of primary hyperoxaluria kidney stones from pediatric patients. *J Pediatr Urol* 2021;17(2):214.e1–214.e11. doi:10.1016/j.jpuro.2020.11.023

33. Chiddarwar P, Ethiraj D, Kanase ND, Indiran V. Imaging of primary hyperoxaluria with classical renal and skeletal changes. *QJM* 2021;114(6):407–409. doi: 10.1093/qjmed/hcab027

34. Buisseret D, Lhoir S, Delle Fave M, Postolache L. Crystal-line retinopathy : A case of primary hyperoxaluria. *J Fr Ophtalmol* 2022; 45(1):152–153. doi: 10.1016/j.jfo.2021.05.018

35. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27(5):1729–1736. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfs078

36. Ben-Shalom E, Garrelfs SF, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria: the pediatric nephrologist's point of view. *Clin Kidney J* 2022;15(1):i23–i28. doi: 10.1093/ckj/sfab231

37. Wang BJ, Xia JM, Wang Q, Yu JL, Song Z, Zhao H. Diet and Adaptive Evolution of Alanine-Glyoxylate Aminotransferase Mitochondrial Targeting in Birds. *Mol Biol Evol* 2020;37:786–798. doi: 10.1093/molbev/msz266

38. Dill H, Martin-Higueras C, Hoppe B. Diet-related urine collections: assistance in categorization of hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2022;50(2):141–148. doi:10.1007/s00240-021-01290-2

39. Gupta A, Somers MJG, Baum MA. Treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Clin Kidney J* 2022;15(1):i9–i13. doi:10.1093/ckj/sfab232

40. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:468–477. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.06820613

41. Kohli H, Kurtz MP. Primary hyperoxaluria type 1: urologic and therapeutic management. *Clin Kidney J* 2022;15(1):i14–i16. doi:10.1093/ckj/sfab187

42. Perera MT, Sharif K, Lloyd C et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26:354–359. doi:10.1007/s00467-009-1394-4

43. Metry EL, van Dijk LMM, Peters-Sengers H et al. Transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2021;36(8):2217–2226. doi: 10.1007/s00467-021-05043-6

44. Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H et al. Long-Term Transplantation Outcomes in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Included in the European Hyperoxaluria Consortium (Oxal-Europe) Registry. *Kidney international reports* 2021;7(2):210–220. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.006

45. Bacchetta J, Wood KD. Primary hyperoxaluria type 1: time for prime time? *Clin Kidney J* 2022;15(1):i1–i3. doi:10.1093/ckj/sfab233

46. Hoppe B, Koch A, Cochat P et al. Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first in human phase 1 study of nedosiran in primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2021. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.015

47. Baum MA, Langman CB, Cochat P et al. PHYOX2: Nedosiran reduced urinary oxalate excretion in patients with primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2021 32 Available online: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2021/program-abstract.aspx?controIld=3627285>

48. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021;384(13):1216–1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712

49. Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: First Approval. *Drugs* 2021;81(2):277–282. doi: 10.1007/s40265-020-01463-0

50. Kempf C, Pfau A, Holle J, Muller-Schluter K et al. Stiripentol fails to lower plasma oxalate in dialysis-dependent PH 1 patient. *Pediatr Nephrol* 2020; 35:1787–1789

51. Maestro S, Weber ND, Zabaleta N et al. Novel vectors and approaches for gene therapy in liver diseases. *JHEP Rep* 2021;3(4):100300. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100300

52. Cochat P, Sellier-Leclerc AL, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J. Interferent RNA treatment: Example of primary hyperoxaluria. *Nephrol Ther* 2021;17:23–26. doi: 10.1016/j.nephro.2020.02.002

53. Ermer T, Eckardt KU, Aronson PS, Knauf F. Oxalate, inflammation, and progression of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(4):363–371. doi: 10.1097/MNH.0000000000000229

54. Anders HJ, Suarez-Alvarez B, Grigorescu M et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney Int* 2018;93:656–669. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.022>

55. Komada T, Muruve DA. The role of inflammasomes in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:501–520. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0158-z>

56. Knauf F, Asplin JR, Granja I et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2013;84:895–901. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.207>

57. Taguchi K, Okada A, Kitamura H et al. Colony-stimulating factor-1 signaling suppresses renal crystal formation. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1680–1697. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060675>

58. Milliner D, Hoppe B, Groothoff J. A randomised phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria. *Urolithiasis* 2018; 46:313–323. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0998-693a>

59. Pape L, Ahlenstiel-Grunow T, Birtel J et al. Oxalobacter formigenes treatment combined with intensive dialysis lowers plasma oxalate and halts disease progression in a patient with severe infantile oxalosis. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1121–1124. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04463-9>

60. Xiang J, Chen Z, Xu F et al. Outcome of liver-kidney transplantation in patients with primary hyperoxaluria: an analysis of the scientific registry of transplant recipients database. *BMC Gastroenterology* 2020;208. doi: [org/10.1186/s12876-020-01349-1](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01349-1)

Список сокращений:

ПГ – первичная гипероксалурия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХБП – хроническая болезнь почек
тПН – терминальная хроническая болезнь почек
PRODHD – пролиндегидрогеназа
1P5CDH – дельта-1-пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа
GOT2 – глутамин-оксалоуксусная трансаминаза
HOGA1 – 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдолаза
HAO1 – гидроксикислотоксидаза 1
GRHP – гидроксипируватредуктаза
AGXT – аланин-глиоксилатная и серин-пируватаминотрансфераза

LDHA – лактатдегидрогеназа

CaOX – оксалат кальция

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗИ ОМС – ультразвуковое исследование органов малого таза

КТ – компьютерная томография

ЭКГ – электрокардиография

ЭУВЛ – ударно-волновая литотрипсия

Сведения об авторах:

Асс. Амирян Маргарита Оганесовна

194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: margarita_amiryan@outlook.com. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук

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

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук

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

About the authors:

Ass. Amiryan Margarita Oganessovna MD

194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Tel.: (812) 4165266; E-mail: margarita_amiryan@outlook.com. ORCID: 0000-0002-7998-2849

Prof. Leviashvili Zhanna Gavrilovna, MD, PhD, DMedSci

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

Prof. Savenkova Nadezhda Dmitrievna, MD, PhD, DMedSci

194100, Russia, St. Petersburg, st. Lithuanian, d.2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: (812) 4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

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 conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 04.07.2022;
одобрена после рецензирования 29.09.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 04.07.2022;
approved after reviewing 29.09.2022;
accepted for publication 27.01.2023

© И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова, 2023
УДК 616.12-008.331.1-053.2-07-08

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-31-40

ДИАГНОСТИКА, МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

*Ильхамджан Асамович Каримджанов¹✉, Гулшан Холдоровна Исканова²,
Нигора Амануллаевна Исраилова³*

¹⁻³ Кафедра детских болезней №2, Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

¹ dr.ilhomjon@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

² gulshan1972iskanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3577-499X>

³ nigora99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1234-9475>

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены материалы об актуальности АГ у детей в настоящее время. Распространенность АГ у детей в возрасте 6–18 лет с избыточной массой тела и ожирением составляет 27–47 %, в то же время вторичная артериальная гипертензия остается доминирующей, особенно у детей младше 5 лет. АГ является основным фактором риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Начало этих заболеваний может происходить в детском или юношеском возрасте. Использование современных методов для мониторинга и контроля АД имеет решающее значение для улучшения управления АГ и предотвращения повреждения органов-мишеней. Круглосуточные измерения АД являются важным инструментом в определении прогноза и лечения детей с АГ. АГ у детей может быть классифицирована как первичная или эссенциальная, если нет идентифицируемой причины, или как вторичная АГ, когда она возникает из-за конкретной причины. Частота первичной артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, то время как вторичная артериальная гипертензия преобладает в раннем и детском возрасте. Вторичные причины АГ также зависят от возраста пациента. Так у 34–79 % больных с вторичными формами артериальной гипертензии выявляются паренхиматозные заболевания почек и нарушение их структуры. Выявляются такие признаки АГ, как головная боль, визуальные нарушения, головокружения и носовые кровотечения. Одышка при физической нагрузке, паралич лица и судороги указывают на поражение органов-мишеней. У детей с ожирением, диабетом, почечной недостаточностью, коарктацией аорты / восстановленной коарктацией и получающих лекарства, вызывающие АГ, следует измерять АД при каждом визите к врачу. Терапевтические изменения образа жизни являются ранним методом терапии при лечении АГ у детей. ИАПФ, БКК, БРА и тиазидные диуретики являются наиболее эффективными препаратами при АГ у детей.

Ключевые слова: дети; артериальная гипертензия; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; терапевтические изменения образа жизни

Для цитирования: Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Диагностика, мониторинг и лечение артериальной гипертензии у детей. *Нефрология* 2023;27(1):31-40. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-31-40

DIAGNOSTICS, MONITORING AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Ilhamdzhan A. Karimdzhanov¹✉, Gulshan Kh. Iskanova², Nigora A. Israilova³

¹⁻³ Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2

¹ dr.ilhomjon@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

² gulshan1972iskanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3577-499X>

³ nigora99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1234-9475>

ABSTRACT

The review presents material on the current relevance of AH in children. The prevalence of AH in overweight and obese children aged 6–18 years is 27–47 %, while secondary arterial hypertension remains dominant, especially in children younger than 5 years. AH is a major risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease in adults. The onset of these diseases may occur in childhood or adolescence. The use of modern methods to monitor and control BP is crucial for improving the management of AH and preventing damage to target organs. Twenty-four-hour BP measurements are an important tool in determining the prognosis and treatment of children with AH. AH in children can be classified as primary or essential if there is no identifiable cause, or as secondary AH when it arises from a specific cause. The incidence of primary arterial hypertension increases with age, whereas secondary arterial hypertension predominates in early childhood. The secondary causes of AH also depend on the age of the patient. Thus 34–79 % of patients with secondary forms of arterial hypertension have renal parenchymal dis-

ease and impaired renal structure. Signs of AH include headache, visual disturbances, dizziness and nosebleeds. Dyspnoea on exercise, facial paralysis and seizures indicate target organ damage. In children with obesity, diabetes, renal insufficiency, aortic coarctation/repared coarctation and those receiving medication causing AH, BP should be measured at every visit to the physician. Therapeutic lifestyle changes are an early therapy in the treatment of AH in children. IAPs, BCAAs, BRAs and thiazide diuretics are the most effective drugs for AH in children.

Keywords: children; arterial hypertension; angiotensin-converting enzyme inhibitor; therapeutic lifestyle modification

For citation: Karimdzhanov I.A., Iskanova G.Kh., Israilova N.A. Diagnostics, monitoring and treatment of arterial hypertension in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):31-40 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-31-40

Актуальность проблемы

АГ (артериальная гипертензия) у детей становится все более серьезной проблемой детской нефрологии. Вторичная АГ (ВАГ) в основном почечного происхождения, ранее была преобладающей в этиологии АГ у детей, в настоящее же время вследствие эпидемии ожирения во всем мире, преобладает первичная АГ (ПАГ) [1, 2].

По данным разных авторов, распространенность АГ у детей в возрасте 6–18 лет с избыточной массой тела и ожирением составляет 27–47% [3]. В то же время, ВАГ остается доминирующей, особенно у детей младше 5 лет. АГ является основным фактором риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Начало этих заболеваний может происходить в детском или юношеском возрасте [4].

Дети, у которых выявляется повышенное АД, подвержены АГ и риску развития АГ во взрослом периоде. АГ также приводит к прогрессированию почечной недостаточности, это важный факт, учитывая высокую частоту паренхимальной и рено-васкулярной АГ у детей с хронической болезнью почек (ХБП). Ранняя диагностика АГ и лечение имеют первостепенное значение. Своевременное распознавание АГ у ребенка, определение этиологии с помощью специальных исследований и соответствующая терапевтическая тактика способствуют охвату лечением ребенка с АГ [5].

Американская академия педиатрии (ААП) опубликовала свои последние рекомендации по

скринингу и лечению АГ у детей и подростков в сентябре 2017 г. Это обновление Четвертого Отчета, опубликованного в 2014 году, и основные отличия в этих правилах заключаются в том, что термин «пре АГ» был заменен на термин «повышенное АД» и включены новые нормативные таблицы значений АД у детей и подростков с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением [6].

Определение артериальной гипертензии. Под артериальной гипертензией (АГ) у детей понимают стойкое повышение артериального давления (АД) выше 95-го перцентиля для конкретного возраста и пола ребенка (табл. 1). АГ у детей отличается от АГ у взрослых тем, что определение АГ у взрослых основывается на его влиянии на повреждение органов-мишеней (ПОМ), тогда как у детей определение АГ проводится согласно статистическим показателям среди населения. Соответственно детская АГ определяется как среднее систолическое и/или диастолическое АД, равное или превышающее 95-й перцентиль по возрасту, полу и росту.

Критерии диагностики «повышенного артериального давления», артериальной гипертензии 1-й и 2-й степени представлены в табл. 1.

Как и в предыдущих рекомендациях, нормальным уровнем артериального давления у детей до 13 лет считаются уровни систолического и диастолического АД меньше 95-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и перцентиля роста.

Таблица 1 / Table 1

Показатели нормального, повышенного артериального давления и артериальной гипертензия 1-й и 2-й степени у детей Levels of normal, high blood pressure and arterial hypertension of the 1st and 2nd degree in children [6]

Определение	Дети 1–12 лет	Дети и подростки 13 лет и старше
Нормальное АД	<90-го перцентиля	<120/<80 мм рт. ст.
Повышенное АД	≥90-го перцентиля – <95-го перцентиля или 120/80 мм рт. ст. – <95-го перцентиля	120/<80–129/<80 мм рт.ст. (применяются меньшие значения)
АГ 1-й степени	≥95-го перцентиля – <95-го перцентиля	130/80–139/89 мм рт. ст. + 12 мм рт. ст. или 130/80–139/89 мм рт. ст. (применяются меньшие значения)
АГ 2-й степени	≥95-го перцентиля + 12 мм рт. ст. или ≥ 140/90 мм рт. ст.	≥140/90 мм рт. ст. (применяются меньшие значения)

Таблица 2 / Table 2

**Этиология артериальной гипертензии
в зависимости от возраста****Etiology of arterial hypertension depending
on age [6]**

Возраст	Этиология
Неонатальный период до 1 года	Стеноз почечной артерии, коарктация аорты, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, паренхиматозные заболевания почек
От 1 до 5 лет	Паренхиматозные болезни почек, реноваскулярные заболевания, эндокринные причины, коарктация аорты; ЭАГ
От 5 до 10 лет	Паренхиматозные болезни почек; ПАГ; реноваскулярные заболевания; эндокринные причины; коарктация аорты
От 10 до 20 лет	ПАГ; заболевания паренхимы почек; реноваскулярные заболевания, эндокринные причины, коарктация аорты

У подростков 13 лет и старше нормальными уровнями АД предложено считать менее 120/80 мм рт. ст. Этиология АГ представлена в табл. 2.

Согласно данным литературы, распространенность АГ у детей составляет 1–5 % и зависит от обследованного населения и использованных методов измерения АД [1, 7].

Этиологические факторы

АГ у детей может быть классифицирована как первичная (ПАГ) или эссенциальная, если нет идентифицируемой причины, или как вторичная (ВАГ), когда она возникает из-за конкретной причины. Частота ПАГ увеличивается с возрастом, то время как ВАГ преобладает в раннем и детском возрасте. В последующем общим правилом является то, что чем младше ребенок и чем тяжелее АГ, тем больше вероятность вторичной АГ [8].

Вторичные причины АГ также зависят от возраста пациента. Так, у 34–79 % больных с вторичными формами артериальной гипертензии выявляются паренхиматозные заболевания почек и нарушение их структуры (гломерулонефрит, гидронефроз, рубцевания почек, дисплазии и кистозные заболевания почек), одновременно в этом возрасте встречаются реноваскулярная ВАГ и коарктация аорты. В большинстве случаев из-за структурных аномалий почек вторичными являются реноваскулярная АГ в неонатальном периоде вследствие катетеризации пупочной артерии в 12–13 % случаев и АГ вследствие поражений почечной паренхимы [8, 9].

Та же тенденция продолжает наблюдаться и у детей более старшего возраста, однако, ПАГ постепенно встречается чаще в этот период. В подростковом возрасте ПАГ становится самой частой причиной, особенно у детей с ожирением и легкой АГ [10, 11].

Моногенная артериальная гипертензия

Моногенные формы АГ хотя встречаются редко, должны рассматриваться в плане дифференциальной диагностики у больных с ранним началом тяжелой АГ. Они могут иметь семейный анамнез у родственников с ранним началом и трудно контролируемой АГ. Моногенная АГ связана с низкой активностью ренина плазмы (РП) и различными нарушениями электролитов, кислот и оснований. Они обусловлены одиночными генетическими мутациями. Явный избыток минералокортикоидов, синдром Гордона, синдром Лидлла и глюкокортикоидный альдостеронизм являются примерами моногенной АГ [12, 13].

Сбор анамнеза и обследование больного с АГ должны быть сосредоточены на выявлении возможной этиологии и поиске осложнений заболевания. Только среднетяжелая или устойчиво высокая АГ вызывают симптомы болезни. Как правило, большинство пациентов с ПАГ остаются бессимптомными и выявляются во время профилактических осмотров [14].

Таблица 3 / Table 3

**Клинические признаки, выявляемые
при осмотре больных с АГ****Clinical signs detected during examination
of patients with hypertension**

Клинические признаки	Возможная этиология
Рост, вес, ИМТ	ЭАГ, хроническая болезнь почек
Бледность	Хроническая болезнь почек
Сыпь в области скуловых дуг и переносицы	Системная красная волчанка
Пятна на коже «кофе с молоком»	Нейрофиброматоз тип 1, туберозный склероз
Дисморфические проявления	Синдром Bardet-Biedl, Turnera, синдром William
Лунообразное лицо	Синдром Кушинга, ожирение тела
Генерализованное ожирение	Синдром Кушинга
Черный акантоз	Метаболический синдром/ЭАГ
Гирсутизм, акне	Метаболический синдром/ЭАГ, поликистоз яичников, синдром Кушинга
Короткое туловище	Хроническая болезнь почек
Остеодистрофия	Хроническая болезнь почек
Тахикардия	Гипертиреозидизм, феохромоцитома
Отсутствие или слабость пульса на бедренной артерии	Коарктация аорты
Кардиомегалия	Поражение органов мишеней
Шум	Коарктация аорты
Объемное образование в брюшной полости	Опухоль Вильямса, нейробластома, феохромоцитома
Пальпируемые почки	Поликистоз почек, гидронефроз, мультикистоз
Шум на брюшной аорте	Стеноз почечной артерии

В настоящее время выявляются такие признаки АГ, как головная боль, визуальные нарушения, головокружения и носовые кровотечения. Одышка при физической нагрузке, паралич лица и судороги указывают на поражение органов-мишеней (ПОМ) [15].

Гематурия, олигурия, полиурия, никтурия, отеки, утомляемость и задержка роста – все это указывает на почечную этиологию АГ. Наследственные заболевания почек, такие как поликистоз почек, наличие в анамнезе рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей или аномалии мочевого тракта, предполагают как причину рубцевания почек, обструктивную уропатию или рефлюкс-нефропатию [1, 16]. Больные часто имеют семейный анамнез АГ, гиперлипидемию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания или инсульт. Эндокринные заболевания феохромоцитомы, множественная эндокринная неоплазия 2-го типа, синдром фон Гиппеле–Линдау, нейрофиброматоз и моногенные формы АГ имеют также положительный семейный анамнез [17]. В табл. 3 представлены клинические проявления, выявляемые при осмотре ребенка с АГ.

Методы, используемые для измерения АД у детей

В соответствии с действующими рекомендациями [6] АД необходимо измерять ежегодно у всех детей 3 лет и старше. У всех лиц с такими факторами риска по АГ как ожирение, диабет, почечная недостаточность, коарктация аорты / восстановленная коарктация и получающих препараты, вызывающие АГ, следует измерять АД при каждом визите к врачу. У детей младшего возраста, недоношенных и детей с малой массой тела в анамнезе и которым требовалась интенсивная терапия в неонатальном периоде, у больных с заболеваниями сердца, почек, повышенным внутричерепным давлением и принимающих препараты, вызывающие АГ, необходимо измерять АД.

Во время измерения АД выбор точного размера манжеты имеет первостепенное значение. Это должно быть место, где надувная ширина манжеты составляет не менее 40% окружности плеча в середине между олекраноном и акромионом. Длина манжеты должна покрывать 80–100% окружности руки. Маленький размер манжеты завышает АД, и теоретически слишком большой размер манжеты недооценивает АД. Если недоступен подходящий размер манжеты, следует использовать следующий больший по величине ее размер. Если при аускультативном или осциллометрическом измерении АД оказывается выше 90-го перцентиля, необходимо провести еще два

измерения, и их среднее значение использовать для определения категории артериального давления больного.

Осциллометрические измерения АД должны быть подтверждены аускультативным методом измерения АД. Допплерографические исследования часто помогают измерить систолическое АД, особенно у новорожденных и младенцев. С целью диагностики у больного с АГ необходимо АД измерить 3 раза. Полученные данные АД должны сравниваться с опубликованными таблицами в руководстве по скринингу и лечению АГ у детей и подростков, предложенную ААП, которое включает 50-, 90-й и 95-й перцентили АД для возраста, пола и роста. [6].

Если у больного обнаружено повышенное АД, необходимо повторить измерение АД через полгода. В первой стадии АГ необходима переоценка АД через 1–2 нед. При постоянно высоком АД следует еще два раза измерить АД у больного и планировать дальнейшее лечение. Больным, у которых выявлена вторая стадия АГ, необходимо установить этиологию и поражение органов-мишеней в течение одной недели или немедленно при наличии клинических симптомов. Показана возрастающая роль СМАД в диагностике, оценке и лечении АГ у детей. Это необходимо для диагностики «АГ на белый халат» и маскированной АГ [18, 19].

Также рекомендуется выполнять СМАД для подтверждения АГ у детей и подростков, у которых клинические показатели АД находятся в категории повышенного АД в течение 1 года, а также у тех, у кого была обнаружена АГ 1 степени при трех визитах к врачу.

Диагноз АГ следует подтвердить до начала терапии, а также больным с диабетом 1 типа, ХБП и реципиентам трансплантации почек, у которых, как известно, выявляется аномальная циркадная вариабельность АД. Известно, что у больных с ХБП и после трансплантации почек наблюдается уменьшение ночного погружения или даже обратное ночное погружение с более высоким ночным АД и, следовательно, СМАД в этих случаях является незаменимым, и таким больным его следует проводить ежегодно. СМАД также рекомендуется при оценке рефрактерной АГ для контроля АД у пациентов с ПОМ, а также у пациентов с симптомами гипотонии [20, 21].

Исследования, которые необходимо проводить при АГ у детей

Обследование ребенка с АГ имеет важное значение, так как в детском возрасте преобладают вторичные причины АГ. В то же время, ис-

следования необходимо тщательно планировать, учитывая наиболее вероятную этиологию, чтобы не подвергать ребенка ненужным диагностическим процедурам. Кроме выявления возможной основной этиологии, необходимо также провести обследование для выявления осложнений АГ, а именно, поражение органов-мишеней. Мониторинг поражения органов-мишеней должен проводиться через равные промежутки времени, частота зависит от степени АГ и степени поражения. Диагностическая оценка может быть отложена или проводиться одновременно с началом лечения, у больных с симптомами АГ 1 и 2 степени [22, 23].

Первичное обследование всех детей с АГ должно включать определение уровней креатинина, электролитов, газов крови, общий анализ мочи, соотношение белок–креатинин в моче, ультразвуковое исследование почек с доплеровским исследованием и эхокардиограммой. В настоящее время электрокардиография не рекомендуется для выявления гипертрофии левого желудочка [24].

Креатинин сыворотки крови поможет определить почечную дисфункцию, в то время как электролиты и газы крови могут указывать на моногенную форму АГ. Общий анализ мочи служит для выявления как гломерулонефрита, так и протеинурии. Ультразвуковое исследование почек выявляет такие аномалии, как кистозная болезнь, гидронефроз, нефрокальциноз, почечные образования, маленькие / сморщенные почки и т.д. Эти данные могут быть ориентиром для установления диагноза. Если у ребенка с ожирением обнаруживаются легкая АГ и положительный семейный анамнез по АГ, но в анамнезе нет АГ и результатов обследования, указывающих на вторичную причину, в этих случаях ПАГ будет наиболее вероятной этиологией [25].

В табл. 4 представлены исследования, которые могут быть проведены у больных детей с АГ.

Поражение органов мишеней у детей с АГ

После установления диагноза и возможной этиологии АГ необходимо провести скрининг на ПОМ. Эти исследования включают эхокардиографию, офтальмологическое обследование, исследование толщины интима–медиа сонной артерии и микроальбуминурию. Последние два исследования у детей в настоящее время не рекомендуются в качестве рутинных исследований.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является известным предиктором ишемической болезни сердца, инсульта, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти. Оценка ГЛЖ посредством эхокардиографического измерения

массы левого желудочка является важным компонентом мониторинга ПОМ и должна проводиться периодически всем детям с АГ. Изменения сетчатки глаз, вызванные АГ, являются маркером повреждения сосудов вследствие гипертензии и должны быть подтверждены офтальмологом у всех детей с АГ [1, 26, 27].

Лечение АГ у детей

Лечение АГ у детей включает как медикаментозные, так и немедикаментозные меры. Немедикаментозные меры, названные терапевтическими изменениями образа жизни (ТИОЖ) в Четвертом Отчете, важны для всех больных с любым спектром детской АГ, включая пациентов с повышенным АД [28].

Больных с 1 степенью АГ вначале можно лечить только с помощью ТИОЖ, фармакологическую терапию начинать только в том случае, если АД не снижается с помощью вышеуказанных мер. Фармакологическая терапия показана вначале пациентам с АГ 2 стадии и пациентам с АГ 1 стадии с признаками ПОМ [29].

Терапевтические изменения образа жизни пациентов с артериальной гипертензией

Терапевтические изменения образа жизни (ТИОЖ) являются важными мерами по пропаганде здорового образа жизни у всех больных с АГ, но в большей степени у пациентов с ЭАГ. Одним из этих мер может быть достаточно для контроля АД у детей с повышенным АД и 1 степенью АГ [30]. Они также помогают контролировать другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как ожирение и гиперлипидемия. ТИОЖ

Таблица 4 / Table 4

Специальные исследования методы исследования у детей, позволяющие предположить этиологию артериальной гипертензии

Special research methods in children, suggesting the etiology of arterial hypertension

ЭАГ	Липидный профиль, глюкоза натощак, мочева кислота
Реноваскулярная АГ	ПРА, альдостерон, КТ/МР-ангиография аорты и почечных артерий
Феохромоцитома	Катехоламины плазмы (адреналин и норадреналин), метанефины плазмы КТ/МР живота, МИБГ-сцинтиграфия
Нейробластома	Моча на гомованилиновую и ванилин-миндальную кислоту, КТ/МР
Рефлюкс нефропатия	ДМСК, цистограмма
Гломерулонефрит	СЗ, СЗ, АНА, дсДНК, АГБМ, АНЦА
Гипертиреоз	Функциональные тесты щитовидной железы
Синдром Кушинга	АКТГ, кортизол плазмы, стероиды в суточной моче

включают снижение веса, увеличение количества упражнений, модификацию диеты и уменьшение стресса [30]. Многие хорошо контролируемые исследования показали определенную связь между ожирением и АГ независимо от возраста, пола и этнической принадлежности. Эта связь прослеживается как для систолической, так и для диастолической АГ [15].

Механизмы этой связи включают задержку солей и воды, связанную с инсулинорезистентностью, повышенную симпатическую активность нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также измененную реактивность сосудов. Учитывая связь между потреблением натрия и высоким АД, необходимо ограничение соли в пище всем больным с АГ, и это должно сопровождаться более высоким потреблением калия, кальция и магния [32, 33]. Ожирение также связано с диабетом 1 типа, дислипидемией, обструктивным апноэ во сне и психологическими расстройствами, и из этого следует, что потеря веса связана с контролем АД у людей с избыточным весом и ожирением, необходимо планировать программу снижения веса, включающую как диетический контроль, так и упражнения. Влияние упражнений на контроль АД независимо от их влияния на вес также хорошо известно. Аэробные упражнения и силовые тренировки оказались полезными в снижении АД до 10 мм рт. ст. ТИОЖ рекомендуют включать умеренные и сильные аэробные упражнения по 30–60 мин 3–5 раз в неделю. Сильные аэробные упражнения у больных с неуправляемой 2 степенью АГ следует применять ограниченно [34].

Также следует учитывать потенциальные преимущества уменьшения стресса при АГ, особенно потому, что они неинвазивны и вызывают меньше изменений в образе жизни, тем самым способствуя приверженности лечению.

Медикаментозная терапия АГ у детей

Показаниями к началу медикаментозной антигипертензивной терапии у детей с АГ являются: 1 степень АГ, не отвечающая на ТИОЖ; 2 степень АГ; симптоматическая АГ; наличие ПОМ, сопутствующих заболеваний – диабет, гиперлипидемия, тяжелое ожирение [6].

В табл. 5 представлены антигипертензивные препараты, одобренные для применения у детей. Наиболее важным фактором при выборе класса лекарственного средства является основной механизм АГ в соответствии с этиологией. Также следует учитывать удобство дозирования, простоту применения, профиль побочных эффектов и наличие сопутствующих заболеваний. У детей

в качестве препаратов первого ряда используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные диуретики (ТД). Из них наиболее часто используются ИАПФ и БКК [35].

Медикаментозное лечение следует начинать с подходящего препарата в более низких дозах и постепенно увеличивать дозы по мере необходимости до уровня средних доз. Если на этом этапе АД не контролируется должным образом, можно увеличить дозу препарата до максимально переносимого уровня. Хотя монотерапия имеет преимущество, она сопряжена с риском побочных реакций на препараты при приеме высоких доз [6].

Второй подход заключается в переходе на другой класс препаратов. Это называется последовательной монотерапией. Третий подход заключается в добавлении другого класса лекарств, который дополнял бы действие исходного лекарства (дополнительная терапия). Хотя при таком подходе теряется преимущество монотерапии, вероятность побочных реакций сведена к минимуму, а шансы на успешное контролирование АД максимальны [36, 37].

Однако существуют определенные обстоятельства, при которых предпочтение отдается определенному классу препарата. Например, у больных с острым гломерулонефритом с перегрузкой объемом жидкости мочегонное средство будет логично первым выбором, за которым следует расширение сосудов с помощью БКК. ИАПФ и БРА являются первой линией терапии АГ при протеинурии у детей с ХБП и сахарным диабетом из-за наличия у них антипротеинурического эффекта [38].

При ХБП у детей без протеинурии ИАПФ и БРА могут быть более эффективными, поскольку, как было показано, они, возможно, увеличивают выживаемость почек за счет комбинации снижения внутриклубочкового давления за счет селективного расширения эфферентной артериолы клубочка и противовоспалительного и антифибротического действия [39].

При феохромоцитоме требуется комбинированная терапия альфа- и бета-блокаторами, обычно феноксibenзамином. ИАПФ остаются наиболее эффективной терапией при реноваскулярной АГ, хотя они противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий [40].

В отдельных клинических ситуациях следует избегать назначения некоторых классов препаратов. Так, неселективные бета-адреноблокаторы противопоказаны при астме и застойной сердечной недостаточности вследствие возможно-

Таблица 5 / Table 5

Антигипертензивные препараты, используемые у детей
Antihypertensive drugs used in children [6,29]

Препарат	Доза	Частота приема
Ингибиторы АПФ		
Каптоприл	0,1–0,3 мг/кг/доза начальная, максимум 6 мг/кг/сут	2–3 раза в сут
Эналаприл	0,1 мг/кг/доза начальная, максимальная 1 мг/кг/сут	1–2 раза в сут
Блокаторы рецепторов ангиотензина		
Лозартан	0,7–1,4 мг/кг/сут	1 раз в сут
Бета-блокаторы		
Пропранолол	0,25–1 мг/кг/начальная доза, максимум 5 мг/кг в сут	2 раза в сут
Атенолол	0,5–2 мг/кг в сут, максимум 100 г в сут	1 раз в сут
Блокаторы кальциевых каналов		
Нифедипин	0,2–0,3 мг/кг/сут, максимум 3 мг/кг/сут	3–4 раза в сут
Амлодипин	0,1–0,4 мг/кг/сут, максимум 10 мг в сут	1 раз в сут
Диуретики		
Фуросемид	0,5–2,0 мг/кг/сут	2–4 раза в сут
Спиронолактон	1 мг/кг/сут	1–2 раза в сут
Хлоротиазид	10–20 мг/кг/сут	2 раза в сут
Бендрофлуметиазид	50–400 мкг/кг, максимум 10 мг	1 раз в сут
Альфа-блокаторы		
Празозин	0,01–0,1 мг/кг/сут	3 раза в сут
Доксазозин	0,5–4 мг/сут, максимум 16 мг в сут	1 раз в сут
Вазодилататоры		
Миноксидил	0,2 мг/кг/сут, максимум 1 мг/кг/сут	1–2 раза в сут
Гидралазин	0,1–0,5 мг/кг/сут, максимум 3 мг/кг/сут	4–6 раз в сут

сти инициирования бронхоспазма. Применения бета-блокаторов следует избегать у инсулинозависимых диабетиков, поскольку они маскируют симптомы гипогликемии. У спортсменов бета-адреноблокаторы могут снижать работоспособность, а диуретики менее эффективны при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин/1,73 м [41].

В первые 3–6 мес после трансплантации почки также избегают применения ИАПФ. Их также не применяют у больных ХБП 4 и 5 стадий, поскольку они могут дополнительно снизить СКФ до степени, когда необходим диализ. И наоборот, у некоторых больных с прогрессирующей почечной недостаточностью, которым требуется диализ и которые получают ИАПФ, прекращение приема препарата может улучшить работу почек до степени, когда диализ может быть отложен [18].

Препараты класса ИАПФ и БРА действуют путем обратимого ингибирования АПФ. Это ведет к расширению сосудов и уменьшению задержки солей и воды за счет снижения альдостерона. Благодаря ренопротекторным, протеинурическим свойствам ИАПФ являются препаратами выбора при обструктивной уропатии, рефлюкс-нефропатии, протеинурических состояниях, диабетической нефропатии, ХБП 1–3 стадий и сопутствующей застойной сердечной недостаточности. Каптоприл и эналаприл являются наиболее изученными препаратами в педиатрической практике [42].

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), согласно их названию, мешают связывать ангиотензин II к его рецептору. В результате возникает расширение сосудов, которое снижает АД. У этой группы препаратов есть дополнительное преимущество в том, что они не вырабатывают субстанцию Р и, следовательно, не вызывают неприятный кашель, иногда связанный с терапией ИАПФ. Лозартан является наиболее изученным средством у детей [43].

Блокаторы кальциевых каналов, β-адренергические антагонисты и диуретики

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) препятствуют поступлению кальция в гладкие мышцы, что приводит к периферической вазодилатации и снижению сосудистого сопротивления. Они эффективны при объемно-расширенных состояниях с низким содержанием ренина и вызванной циклоспорином гипертензии, при которой гипертензия опосредуется афферентным сужением артериол. Однако они могут увеличивать протеинурию, а также отек, поэтому не должны быть препаратами первой линии при протеинурических состояниях. Амлодипин и нифедипин наиболее часто используются в педиатрической практике [44].

β-адренергические антагонисты блокируют сердечные рецепторы, приводя к отрицательным хронотропным и инотропным эффектам. Они снижают симпатический тонус и подавляют секрецию ренина. Их использование ограничено

из-за значительных побочных эффектов, включая постуральную гипотензию, снижение сердечного резерва, брадикардию, утомляемость. Пропранолол и атенолол являются наиболее изученными агентами у детей [45].

Диуретики снижают АД за счет увеличения выведения натрия и воды, следовательно, они наиболее эффективны в качестве дополнительной терапии при состояниях объемных перегрузок [46]. Существуют три категории диуретиков: петлевые, тиазидные и калийсберегающие. Петлевые диуретики (фуросемид) блокируют канал Na^+ ; K^+ ; 2Cl^- в толстой восходящей ветви петли Генле, что приводит к сильному диурезу, в связи с чем они являются препаратами первой линии при остром постстрептококковом гломерулонефрите. Они вызывают гипонатриемию, гипокалиемию и метаболический алкалоз с гиперкальциурией. Тиазидные диуретики (хлоротиазид, гидрохлоротиазид, метолазон) ингибируют ко-транспортёр хлорида натрия в дистальных извитых канальцах. Они полезны при избытке минералокортикоидов, моногенной артериальной гипертензии, в качестве дополнения к вазодилаторам и для борьбы с гипокалиемией, связанной с приемом петлевых диуретиков [47].

Оптимальный уровень АД

Терапия АГ должна быть нацелена на достижение оптимального АД ниже 90-го перцентиля или ниже 130/80 мм рт. ст. у подростков 13-летнего возраста или старше в зависимости от того, какое значение ниже. Желательно, чтобы это было на основе показаний СМАД вместо обычных измерений в клинике. Для пациентов с ХБП целевым уровнем АД должен быть уровень среднего АД ниже 50-го перцентиля методом СМАД [48]. Однако в некоторых случаях при резистентной АГ меры по изменению образа жизни и назначение не менее трех препаратов, включая диуретик, в адекватных дозах не снижают САД и ДАД до целевых уровней. Это почти всегда указывает на ВАГ. На этом этапе следует рассмотреть возможность добавления вазодилаторов, таких как миноксидил. Недавние исследования показали, что добавление спиронолактона, антагониста рецепторов альдостерона, помогает в борьбе с резистентной гипертензией. Для больных с тяжелой олигурией или анурией в терминальной стадии почечной недостаточности и на диализе двусторонняя нефрэктомия может быть единственным вариантом контроля АД [49]. При тяжелой АГ, осложненной острой дисфункцией органа-мишени, а именно, гипертонической энцефалопатией, застойной сердечной недостаточностью, возникают неотложные состо-

яния, которые необходимо лечить в условиях отделений интенсивной терапии. Цель лечения – это немедленное снижение АД для снижения ПОМ, но не слишком быстро, чтобы вызвать гипоперфузию жизненно важных органов [50].

Таким образом, измерение АД у новорожденных и детей раннего возраста требует навыков и соответствующего оборудования. У детей с высокими показателями АД при длительном наблюдении может наблюдаться АГ и во взрослом периоде. Этиология АГ зависит от возраста, в частности патология паренхимы почек является преобладающей причиной АГ в раннем детстве, в то же время как ожирение является преобладающей причиной у детей старшего возраста. Терапевтические изменения образа жизни являются ранним методом терапии при лечении АГ у детей. ИАПФ, БКК, БРА и тиазидные диуретики являются наиболее эффективными препаратами при АГ у детей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Савенкова НД. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62:(4):43–48. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48
2. Savenkova ND. Renal Arterial Hypertension in children and adolescents : Causes, Classification, diagnosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2017;62(4):43–48. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48
3. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and prehypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007;150(6):640–644. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.01.052
4. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost HP, Wiegand S, Siegfried W et al. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. *Am J Cardiol* 2015;115:1587–1594. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.063
5. Агапитов ЛИ, Черепнина ИВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64:(4):114–127. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127
6. Agapitov LI, Cherepnina IV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension in children and adolescents, overview of new clinical guidelines of the American Academy of Pediatrics. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2019; 64:(4):114–127 (in Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-114-127
7. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;(4S1):3–32. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2009-4S1-3-32>
8. Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Russian recommendations (second revision). *Cardiovascular therapy and prevention* 2009;(4S1):3–32. (in Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2009-4S1-3-32>
9. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140–20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
10. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and prehypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007;150(6):640–644. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.01.052

8. Baracco R, Kapur G, Mattoo T, Jain A, Valentini R, Ahmed M et al. Prediction of primary vs secondary hypertension in children. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(5):316–321. doi: 10.1111/j.1751-1771.76.2012.00603.x
9. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens* 2015; 28(1):73–80. doi: 10.1093/ajh/hpu083
10. Flynn JT. Hypertension in the neonatal period. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(2):197–204. doi: 10.1097/MOP.0b013-32834-8329
11. Коровина НА, Творогова ТМ, Кузнецова ОА. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра. *ПМЖ* 2007; 1:2–9
- Коровина НА, Творогова ТМ, Кузнецова ОА. Primary arterial hypertension in pediatric practice. *PMJ* 2007; 1:2–9. (In Russ.)
12. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Шабунин МА и др. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение II. Синдром Лиддл. *Нефрология* 2009; 13(1):98–106. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-98-106>
- Kaukov IG, Smirnov AV, Shabunin MA et al. Rarely diseases in the practice of «adult» nephrologist: the state associated with hypokalemia. Communication II. Liddle syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009; 13(1):98–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2009-13-1-98-106>
13. Юкина МЮ, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Платонова НМ. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия: Лекция для врачей. *Альманах клинической медицины* 2016; 44(4):501–512. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512
- Yukina MYu, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Platonova NM. Secondary (Endocrine) Hypertension: Lecture. *Almanac of Clinical Medicine* 2016; 44(4):501–512. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512
14. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens* 2015; 28(1): 73–80. doi: 10.1093/ajh/hpu083
15. Falkner B, DeLoach S, Kei-й SW, Gidding SS. High risk blood pressure and obesity increase the risk for left ventricular hypertrophy in African-American adolescents. *J Pediatr* 2013; 162(1):94–100. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.009
16. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007; 298(8): 874–879. doi: 10.1001/jama.298.8.874
17. Litwin M, Feber J. Origins of Primary Hypertension in Children. 2020; 76:1400–1409. doi: 10.1161/Hypertensionaha.120.14586Hypertension
18. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20:1995–2007
19. Lurbe E, Redon J. The role of ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension and evaluation of target organ damage. In: Flynn JT, Ingelfinger JR, Portman RJ, eds. *Pediatric hypertension*. Humana Press, 2011; 517–528
20. Salice P, Ardissino G, Zanchetti A, Ghiglia S. Age-dependent differences in office(OBP) vs ambulatory blood pressure monitoring(ABPM) in hypertensive children and adolescents. *J Hypertens* 2010; 28:423–424. doi: 10.1097/01.hjh.0000379493.32284.8
21. Леонтьева ИВ, Агапитов ЛИ. Суточное мониторирование артериального давления в дифференциальной диагностике артериальной гипертензии у подростков. *Российский кардиологический журнал* 2000; 4(24):18–23
- Leontieva IV, Agapitov LI. 24-hour blood pressure monitoring in the differential diagnosis of arterial hypertension in adolescents. *Russian Journal of Cardiology* 2000; 4(24):18–23. (In Russ.)
22. Urbina EM, Lande MB, Hooper SR, Daniels SR. Target Organ Abnormalities in Pediatric Hypertension. *J Pediatrics* 2018; 202:14–22. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.026
23. Каримджанов ИА, Исканова ГХ, Исраилова НА. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. *Нефрология* 2019; 23(5):47–55. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55>
- Karimdzhanov IA, Iskanova GK, Israilova NA. Chronic kidney disease in children: problems of arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23(5):47–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55>
24. Killian L, Simpson JM, Savis A, Rawlins D, Sinha MD. Electrocardiography is a poor screening test to detect left ventricular hypertrophy in children. *Arch Dis Child* 2010; 95(10):832–836. doi: 10.1136/adc.2009.168377
25. Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. *Frontiers in Pediatrics* 2017; 5:197. doi: 10.3389/fped.2017.00197
26. Khoury M, Urbina E. Cardiac and Vascular Target Organ Damage in Pediatric Hypertension. *Front Pediatr* 2018; 24(6): 148. doi: 10.3389/fped.2018.00148
27. Савенкова НД, Григорьева ОП. Педиатрические проблемы стратификации тяжести стадий, сердечно-сосудистых осложнений и почечного прогноза хронической болезни почек по классификациям NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012). *Нефрология* 2021; 25(3):9–19. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-9-19>
- Savenkova ND, Grigoreva OP. Pediatric problems of stratification of the severity of stages, cardiovascular complications and renal forecast of chronic kidney disease by NKF-K / DOQI (2002) and KDIGO (2012) classifications. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021; 25(3):9–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-9-19>
28. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576. doi: 10.1542/peds.2004-2345
29. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017; 27:1719–1742. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.04.001
30. Yuan WL, Kakinami L, Gray-Donald K, Czernichow S, Lambert M, Paradis G. Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(7): 936–941. doi: 10.1016/j.jand.2013.03.010
31. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Qureshi MM, Buendia JR, Daniels SR. Dietary approaches to stop hypertension(DASH) eating pattern and risk of elevated blood pressure in adolescent girls. *Br J Nutr* 2012; 108(9): 1678–1685. DOI: 10.1017/S000711451100715X.
32. Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV, Fang J, Ayala C, Hong Y, et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 130:611–619. doi: 10.1007/s11906-013-0382-z
33. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 2006; 48:861–869. doi: 10.1161/01.HYP.0000245672.27270.4a
34. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in prepubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2396–2406. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.030
35. Wühl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 66:768–776. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00802.x
36. Swinford RD, Portman RJ. Measurement and treatment of elevated blood pressure in the pediatric patient with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11(2):143–161. doi: 10.1053/j.arrt.2004.02.001
37. Halbach S, Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. *Curr Hypertension Rep* 2015; 17(1):503. doi: 10.1007/s11906-014-0503-3
38. Tran AH, Urbina EM. Hypertension in children. *Curr Opin Cardiol* July 2020; 35(4):376–380. doi:10.1097/HCO.0000000000000744
39. Haddstein C, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pedi-*

atr Nephrol (Berlin, Germany) 2008;23(3):363–371. doi: 10.1007/s00467-007-0643-7

40. Zuber SM. Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and treatment. SM. Zuber, V. Kantorovich, K. Pacak. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 2011; 40(2): 295–311. doi: 10.1016/j.ecl.2011.02.002

41. Ferguson MA, Flynn JT. Rational use of antihypertensive medications in children. *Pediatr Nephrol* 2013; 29:979–988. doi: 10.1007/s00467-013-2510-z

42. Wells T, Frame V, Soffer B et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002;42(8):870–880. doi: 10.1177/009127002401102786

43. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003;143:89–97. doi: 10.1016/S0022-3476(03)00279-8

44. Von Vigier RO, Francini LMD, Bianda ND, Pfister R, CasaultaAebischer C, Bianchetti MG. Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens* 2001;15:387–391

45. Азовский ДК, Лекманов АУ, Шадчнев АП. Применение β-блокаторов у детей в ОРИТ – результаты интерактивного опроса, краткий обзор и собственное мнение. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2020;17(3):53–60. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-53-60

Azovskiy DK, Lekmanov AU, Shadchnev AP. The use of β-blockers in children in ICU – results of the interactive survey, a brief overview and own opinion. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2020;17(3):53–60. (In Russ.)

46. Avner ED et al eds. Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer Reference, New York 2016; 2061–2064

47. Blowey DL. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)* 2016;31(12):2223–2233. doi: 10.1007/s00467-016-3334-4

48. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub2

49. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redo'n J, Zanchetti A, Bo'hm M et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–1357. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151

50. Adelman RD, Coppo R, Dillon MJ. The emergency management of severe hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 422–427. doi: 10.1007/s004670050787

Сведения об авторах:

Проф. Каримджанов Ильхамджан Асамович, д-р мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкент-

ская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 903515346, E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>.

Доц. Исканова Гулшан Холдоровна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 903706440, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com

Асс. Исраилова Нигора Амануллаевна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 90 1757180, E-mail: nigora99@gmail.com

About the authors:

Prof. Ilhamdzhon A. Karimdzhanov, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi St., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2, Tel. (+998) 903515346 E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

Associate professor Gulshan Kh..Iskanova, MD, PhD Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2, Tel. (+998) 903706440, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-3577-499X>

Assistant Nigora A.Israilova, MD, PhD Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2, Tel. (+998) 90 1757180, E-mail: nigora99@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1234-9475>

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый 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 conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 05.11.2021; одобрена после рецензирования 16.02.2022; принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 05.11.2021; approved after reviewing 16.02.2022; accepted for publication 27.01.2023

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© А.А. Виноградов, Н.В. Чеботарева, А.Е. Бугрова, А.Г. Бржозовский, Т.Н. Краснова, С.В. Моисеев, А.С. Кононихин, 2023
УДК [616.61-008.6-053.1-021.3] : 616-003.261

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-41-47

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ПОДОЦИТОПАТИЯМИ

*Анатолий Александрович Виноградов^{1✉}, Наталья Викторовна Чеботарева²,
Анна Евгеньевна Бугрова³, Александр Геннадьевич Бржозовский⁴,
Татьяна Николаевна Краснова⁵, Сергей Валентинович Моисеев⁶,
Алексей Сергеевич Кононихин^{4,7}*

^{1,5} Кафедра внутренних болезней, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

^{2,6} кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ лаборатория нейробиологии, Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля, Москва, Россия;

^{4,7} лаборатория масс-спектрометрии и омических технологий, Сколковский институт науки и технологии, Москва, Россия

¹ anatoliy_vinogradov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7529-0215>

² natasha_tcheb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

³ anna.bugrova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4568-7507>

⁴ agb.imbp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1128-1795>

⁵ krasnovamgu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

⁶ avt420034@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

⁷ a.kononikhin@skoltech.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2238-3458>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Первичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), наряду с мембранозной нефропатией (МН), представляют собой заболевания с первичным повреждением подоцитов, проявляющиеся высокой протеинурией и нефротическим синдромом. В то время как при первичной МН механизмы достаточно хорошо изучены, патогенез первичного ФСГС до настоящего времени неизвестен, в связи с чем актуальной задачей является поиск биомаркеров, которые могли бы расширить наши представления о его патогенетических механизмах. **ЦЕЛЬ:** определить особенности протеомного профиля мочи пациентов с первичными подоцитопатиями – ФСГС в сравнении с МН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 48 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ХГН, протекающего с нефротическим синдромом – 32 мужчины и 16 женщин. У 18 пациентов наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м². Всем пациентам проведена биопсия почки и верифицирован морфологический диагноз: 31 пациент – ФСГС, в качестве группы сравнения включено 17 больных с МН. Исследование протеома мочи проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных ФСГС по сравнению с группой МН было отмечено повышенное содержание 22 различных белков, наиболее значимыми являлись апо-липопротеин А-I, гемопексин, витронектин, фактор роста пигментного эпителия, компоненты системы комплемента (С3, С4b, факторы В и Н), ретинол- и витамин D-связывающие белки, альфа-2-HS-гликопротеин, богатый гистидином гликопротеин, плазменный протеазный ингибитор С1. При МН была выявлена повышенная экскреция с мочой С2 компонента комплемента, альфа-цепи фибриногена, остеопопона и SH3-связывающего домена протеина 3, богатого глутаминовой кислотой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Протеомный профиль мочи при ФСГС в отличие от МН отражает активацию одновременно нескольких патологических процессов – повреждения подоцита, вовлечение париетальных эпителиальных клеток, тубуло-интерстициального повреждения и накопления экстрацеллюлярного матрикса. Также отмечена активация комплемента по альтернативному и классическому пути.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз, протеомика мочи, масс-спектрометрия

Для цитирования: Виноградов А.А., Чеботарева Н.В., Бугрова А.Е., Бржозовский А.Г., Краснова Т.Н., Моисеев С.В., Кононихин А.С. Особенности протеомного профиля мочи у больных с первичными подоцитопатиями. *Нефрология* 2023;27(1):41-47. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-41-47

URINE PROTEOME PROFILE IN PRIMARY PODOCYTOPATHIES

*Anatoliy A. Vinogradov^{1✉}, Natalia V. Chebotareva², Anna E. Bugrova³,
Alexander G. Brzhozovskij⁴, Tatyana N. Krasnova⁵, Sergey V. Moiseev⁶,
Alexey S. Kononikhin⁷*

^{1,5} Department of Internal Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,

^{2,6} Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Laboratory of Neurochemistry, Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel, Moscow, Russia

^{4,7} Laboratory of Mass Spectrometry and Omix Technologies, Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

¹ anatoliy_vinogradov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7529-0215>

² natasha_tcheb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

³ anna.bugrova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4568-7507>

⁴ agb.imbp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1128-1795>

⁵ krasnovamgu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

⁶ avt420034@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

⁷ a.kononikhin@skoltech.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2238-3458>

ABSTRACT

BACKGROUND. Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and membranous nephropathy (MN) are diseases with primary podocyte damage with high proteinuria and nephrotic syndrome. While the mechanisms in primary MN are well understood, the pathogenesis of primary FSGS is still unknown, and therefore, the search for biomarkers that could expand our understanding of its pathogenetic mechanisms. **THE AIM:** to determine the urine proteomic profile of patients with primary podocytopathies – FSGS in comparison with MN. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 48 patients with a morphologically confirmed diagnosis of CGN occurring with nephrotic syndrome – 32 men and 16 women. In 18 patients, a decrease in glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m² was observed. The histological diagnosis was confirmed by biopsy: 31 patients had FSGS, 17 patients with MN were included as a comparison group. The study of the urinary proteome was carried out by high performance liquid chromatography/mass spectrometry. **RESULTS.** In patients with FSGS, compared with the MN group, an increased content of 22 different proteins was noted, the most abundant were apolipoprotein A-I, hemopexin, vitronectin, pigment epithelial growth factor, components of the complement system (C3, C4b, factors B and H), retinol – and vitamin D-binding proteins, alpha-2-HS-glycoprotein, histidine-rich glycoprotein, plasma C1 protease inhibitor. In MN, increased urinary excretion of the complement component C2, fibrinogen alpha chain, osteopontin, and the SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein 3, was detected. **CONCLUSION.** The proteomic profile of urine in FSGS, compared to MN, reflects the activation of variety of pathological processes – podocyte damage, involvement of parietal epithelial cells, tubulo-interstitial damage, accumulation of extracellular matrix, and complement activation process.

Keywords: chronic glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis, urinary proteomics, mass spectrometry

For citation: Vinogradov A.A., Chebotareva N.V., Bugrova A.E., Brzhozovsky A.G., Krasnova T.N., Moiseev S.V., Kononikhin A.S. Urine proteome profile in primary podocytopathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):41-47 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-41-47

ВВЕДЕНИЕ

Первичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), наряду с мембранозной нефропатией (МН), представляют собой заболевания с первичным повреждением подоцитов (первичные подоцитопатии), проявляющиеся высокой протеинурией и нефротическим синдромом [1, 2]. ФСГС в отличие от мембранозной нефропатии часто имеет резистентное к терапии течение и неблагоприятный прогноз с быстрым прогрессированием почечной дисфункции [2–4]. Если при первичной мембранозной нефропатии установлено значение продукции антител к подоцитарным антигенам, например, к рецептору фосфолипазы A2 (aPLA2R) на поверхности подоцитов, то патогенез первичного ФСГС до настоящего времени неизвестен. В связи с чем актуальной задачей является поиск биомаркеров, которые могли бы расширить наши представления о патогенетических механизмах ФСГС.

Подходы, основанные на масс-спектрометрии (МС), являются наиболее объективными и чувствительными инструментами, которые уже предоставили большую часть известной в настоящее время информации о содержании пептидов и белков в моче в различных нефропатиях [5–7]. В отличие от биопсии почки протеомный анализ мочи

является безопасным вариантом и имеет хорошие перспективы для разработки неинвазивных методов диагностики. Исследование мочи имеет ряд преимуществ по сравнению с протеомным анализом крови [8]. Протеом мочи содержит в основном (до 70%) белки и пептиды почечного происхождения [9, 10]. В целом, этот подход является наиболее подходящим для поиска потенциальных биомаркеров и патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболеваний почек.

Целью нашего исследования было охарактеризовать изменения протеомного состава мочи у больных фокальным сегментарным гломерулосклерозом в сравнении с мембранозной нефропатией для определения специфических патогенетических звеньев и мочевых биомаркеров этих подоцитопатий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом хронического гломерулонефрита (ХГН) (n=48), протекающего с нефротическим синдромом, были набраны для исследования на базе Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева, 32 мужчины

и 16 женщин, в возрасте от 19 до 75 лет, медиана – 48 лет (34,3; 58,3). Критериями исключения являлись: активная мочевиная инфекция, сахарный диабет, морбидное ожирение, тяжелая артериальная гипертензия, заболевания печени, поражение почек в рамках ревматических системных заболеваний, хроническая болезнь почек 5 стадии. Всем пациентам в порядке стандартного обследования была выполнена биопсия почки: у 31 пациента установлен морфологический вариант ФСГС, в качестве группы сравнения в анализ включили 17 больных с мембранозной нефропатией. Нарушение функции почек (рСКФ СКД-EPI < 60 мл/мин/1,73 м²) было у 18 пациентов, сохранная функция почек – у 30 (рСКФ СКД-EPI > 60 мл/мин/1,73 м²).

Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Хромато-масс-спектрометрический анализ мочи

Анализ смеси триптических пептидов, полученной в результате нескольких этапов пробоподготовки мочи, проводили на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) «Dionex Ultimate 3000» («Thermo Fisher Scientific», США), соединенной с масс-спектрометром «TIMS TOF Pro» («Bruker Daltonics», США), с использованием метода сбора данных с помощью параллельного накопления и последовательной фрагментации (PASEF), метод ионизации пептидов – электроспрей (ESI). Полученные данные были проанализированы с использованием программного обеспечения PEAKS Studio 8.5.

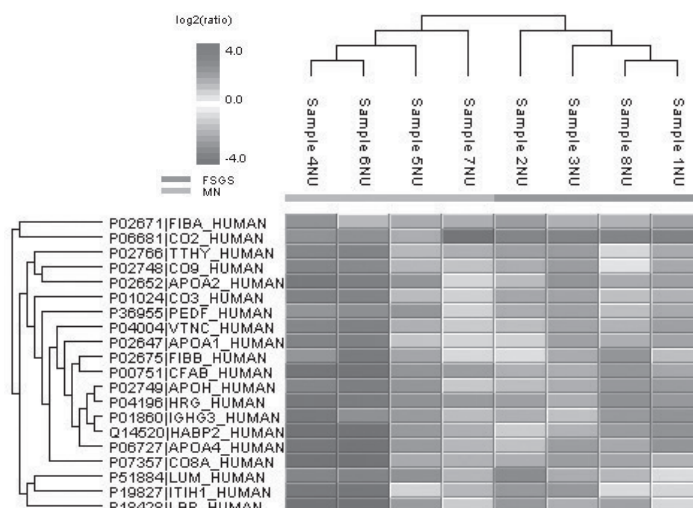


Рисунок. Пример кластеризации образцов мочи по уровню белков при фокальном сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) и мембранозной нефропатии (МН).

Figure. Example of protein clustering of urine samples in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and membranous nephropathy (MN).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного протеомного анализа мочи у больных с двумя формами первичных подоцитопатий при ФСГС можно выделить группы белков, отражающих различные патологические процессы (табл. 2).

На рисунке представлены различия в экскреции белков при двух изученных подоцитопатиях (полуколичественный метод) (рисунок).

К белкам-кандидатам, специфичным преимущественно для повреждения подоцитов при ФСГС, относятся апо-липопротеин А-I (Апо-I), гемопексин, витронектин и фактор роста пигментного эпителия (Pigment epithelium-derived factor или PEDF). В моче у больных с мембранозной нефропатией, протекающей с нефротическим синдромом, экскреция этих

белков с мочой значимо не изменялась. Увеличение в моче сывороточной параоксоназы и арилэстеразы 1 является следствием потери этих ферментов через поврежденную гломерулярную базальную мембрану (ГБМ).

Мы обнаружили повышение экскреции с мочой компонентов компонента С3, С4b, а также факторов В и Н, что отражает участие системы компонента в повреждении ткани почки у больных с ФСГС.

Появление в моче ретинол- и витамин-D-связывающих белков является следствием тубулоинтерстициального воспаления и повреждение тубулярного эпителия, которое развивается вторично по отношению к клубочкам. Кластерин –

Таблица 1 / Table 1
Клиническая характеристика больных
Clinical characteristics of patients

Показатели	ФСГС ¹ (n=31)	МН ² (n=17)
Возраст, годы	43 (27,5; 58,5)	51 (47; 57)
Пол (мужской), n (%)	19 (61,3)	13 (76,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (74,2)	13 (76,5)
Протеинурия, г/сут	3,41 (2,5; 5)	3,57 (2,88; 4,71)
Альбумин сыворотки, г/л	26,5 (20,5; 33,25)	26,6 (23,3; 30,6)
Общий белок сыворотки, г/л	48,8 (40,75; 58,05)	47,6 (45,1; 53,9)
Креатинин, мкмоль/л	105,03 (78,21; 151,0)	93,7 (81,37; 116,6)
рСКФСКД-EPI ³ , мл/мин/1,73 м ²	67,16 (41,6; 97,21)	78,77 (59,93; 89,2)
Количество больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	13 (41,9)	5 (29,4)

¹ Фокальный сегментарный гломерулосклероз; ² мембранозная нефропатия, ³ расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI.

В таблице представлена медиана показателей, в скобках – 1-й и 3-й квартили.

¹ Focal segmental glomerulosclerosis; ² Membranous nephropathy; ³ Estimated glomerular filtration rate using the CKD-EPI formula.

The table shows the median of indicators, in brackets – the 1st and 3rd quartiles.

Таблица 2 / Table 2

Белки, дифференцирующие фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембранозную нефропатию (МН)

Proteins differentiating focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), membranous nephropathy (MN)

Белок	Код по базе Uniprot	ФСГС	МН
Альфа-2HS-гликопротеин	P02765 FETUA	↑	
Ангиотензиноген	P01019 ANGT	*	
Аполипопротеин А-I	P02647 APOA1	↑	
Аполипопротеин А-II	P02652 APOA2	*	
Аполипопротеин А-IV	P06727 APOA4	↑	
Бета-2-гликопротеин 1	P02749 APOH	↑	
Кластерин	P10909 CLUS	↑	
Компонент комплемента C2	P06681 CO2		↑
Компонент комплемента C3	P01024 CO3	↑	
Компонент комплемента C4-B	P0C0L5 CO4B	*	
Компонент комплемента C8, альфа-цепь	P07357 CO8A	↑	
Компонент комплемента C9	P02748 CO9	*	
Фактор В системы комплемента	P00751 CFAB	↑	
Фактор Н системы комплемента	P08603 CFAN	↑	
Фибриноген, альфа-цепь	P02671 FIBA		↑
Фибриноген, бета-цепь	P02675 FIBB	↑	
Фибриноген, гамма-цепь	P02679 FIBG	↑	
Гемопексин	P02790 HEMO	↑	
Гликопротеин, богатый гисти-дином	P04196 HRG	↑	
Гиалуронан-связывающий белок 2	Q14520 HABP2	↑	
Константный домен тяжелой цепи иммуноглобулина гамма 3	P01860 IGHG3	↑	
Константный домен тяжелой цепи иммуноглобулина гамма 4	P01861 IGHG4	*	
Ингибитор интер-альфа-трипсина, тяжелая цепь Н1	P19827 ITIH1	*	
Ингибитор интер-альфа-трипсина, тяжелая цепь Н2	P19823 ITIH2	*	
Липополисахарид-связывающий белок	P18428 LBP	↑	
Люмикан	P51884 LUM	*	
Остеопонтин	P10451 OSTP		↑
Пепсин А-3	P0DJD8 PEPA3		*
Фактор роста пигментного эпителия	P36955 PEDF	↑	
Плазменный протеазный ингибитор С1	P05155 IC1	↑	
Плазминоген	P00747 PLMN	*	
Протромбин	P00734 THRB	*	
Ретинол-связывающий белок 4	P02753 RET4	↑	
Сывороточная параоксоназа/арилэстераза 1	P27169 PON1	↑	
SH3-связывающий домен протеина 3, богатый глутаминовой кислотой	Q9H299 SH3L3		↑
Транстиретин	P02766 TTHY	*	
Витамин-D-связывающий белок	P02774 VTDB	↑	
Витронектин	P04004 VTNC	↑	

↑ Белки с повышенным уровнем содержания в образцах мочи одной из групп сравнения, наиболее потенциальные маркеры; * вероятные маркеры.

↑ proteins with an increased level in urine samples of one of the comparison groups, the most potential markers; * probable markers.

защитный белок, действующий подобно белкам теплового шока и уменьшающий степень воспалительной инфильтрации клетками.

Одновременно с процессами интерстициального воспаления активируются механизмы накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и тубулоинтерстициального фиброза. Фибриноген, альфа-2-HS-гликопротеин, богатый гистицином гликопротеин, плазменный протеазный ингибитор С1 можно отнести к группе белков, отвечающих за активные процессы накопления ЭЦМ, экспрессию рецепторов на клетках, обмен белков ЭЦМ. Гиалуронан-связывающий белок 2 и тяжелые цепи Н1 и Н2 ингибитора интер-альфа-трипсина (Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain Н1 и Н2), по-видимому, отражают активацию процессов гломерулосклероза.

В моче у больных с МН по сравнению с больными с ФСГС было обнаружено повышение С2-компонента комплемента, альфа-цепи фибриногена, остеопонтина и SH3-связывающего домена протеина 3, богатого глутаминовой кислотой (SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования наибольшее количество белковых молекул было выявлено у больных с ФСГС. При этом можно выделить несколько групп белков, свидетельствующих об активации различных звеньев повреждения. Первая группа белков отражает процесс вовлечения подоцитов. В нашем исследовании повышение уровня *ApoA-1*, небольшого белка (28 кДа), компонента липопротеидов высокой плотности (ЛПНП), в моче у больных с ФСГС позволяет также предполагать потенциальную роль этого белка в патогенезе ФСГС. В исследовании N. Puig-Gay и соавт. повышение *ApoA-1b* в моче отмечалось непосредственно перед появлением протеинурии у больных с рецидивом ФСГС в трансплантате независимо от срока развития заболевания [11]. Этот белок отсутствует в моче у здоровых людей и большинства пациентов с клубочковой протеинурией [12, 13]. Его наиболее интенсивная экспрессия у больных с ФСГС с возвратом в трансплантате выявлена в щеточной каемке тубулярных клеток [14].

Мы установили увеличение концентрации в моче ферментов *параоксоназы* и *арилэстеразы 1*, препятствующих окислению ЛПНП. Было показано, что концентрация параоксоназы снижается в сыворотке крови у детей и взрослых с нефротическим синдромом за счет потери с мочой [15, 16]. Однако их значение при ФСГС требует уточнения.

Среди протеомных биомаркеров ФСГС в моче

мы установили повышение уровня *гемопексина*, который представляет собой гликопротеин, обладающий самым высоким сродством к гему [17]. Гемопексин в настоящее время рассматривается как один из возможных циркулирующих сывороточных факторов идиопатического ФСГС. Гемопексин связывает свободный метгемоглобин, далее распознается CD91 на гепатоцитах или макрофагах в селезенке, печени и костном мозге [18]. На культуре клеток показано, что гемопексин может индуцировать перераспределение актинового цитоскелета в подоцитах и развитие протеинурии [17–19].

Повышение экскреции с мочой у больных с ФСГС *витронектина* также представляет интерес, так как витронектин активирует интегрины, посредством которых подоциты фиксируются на ГБМ. В случаях ФСГС потеря витронектина может отражать процесс отслоения подоцитов от ГБМ [20].

Фактор роста пигментного эпителия (PEDF) в эксперименте способствует перераспределению актина, разрушает цитоскелет и способствует апоптозу подоцитов с развитием протеинурии независимо от причины нефропатии [21], хотя есть и противоположные данные о том, что PEDF может выполнять защитную функцию в подоцитах [22]. Его появление в моче также свидетельствует об активном процессе подоцитарного повреждения, но его роль как патогенетического фактора ФСГС требует дальнейшего уточнения.

Процессы активации комплемента недостаточно хорошо изучены при ФСГС в отличие от других морфологических форм ХГН, однако, мы обнаружили значимое повышение экскреции с мочой компонентов комплемента *C3*, *C4b*, а также *факторов В* и *Н*. Наши данные согласуются с результатам исследования J. Huang и соавт., которые показали возможность системной активации комплемента у больных с ФСГС с повышением уровня *C3a*, *C5a* и *C5b-9* в плазме крови и моче [23]. Согласно другим исследованиям, активация альтернативного пути комплемента при ФСГС была ассоциирована с плохим прогнозом [24–26].

Не менее важным компонентом прогрессирующего заболевания и отсутствия ответа на терапию являются тубулоинтерстициальное воспаление и повреждение тубулярного эпителия при ФСГС. Мы полагаем, что эти процессы отражают повышение *ретинол-* и *витамин-D-связывающих белков* в моче. Ретинол-связывающий белок свободно фильтруется через ГБМ и реабсорбируется в канальцах. Наряду с липокалином, ассоциированным с нейтрофильной желатиназой, молекулой повреждения почек 1, N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазой ретинол-связывающий белок свидетельствует о

тяжести тубулоинтерстициального повреждения при ФСГС [27]. Пациенты с очень высоким уровнем этого белка в моче чаще всего хуже отвечают на иммуносупрессивную терапию [28]. К показателям тубулоинтерстициального воспаления и фиброза можно отнести и витамин-D-связывающий белок [29–31].

Одновременно с процессами интерстициального воспаления активируются механизмы накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Об интенсивности этих процессов свидетельствует выделение с мочой у больных с ФСГС фибриногена, альфа-2-HS-гликопротеина (фетуина А), богатого гистидином гликопротеина, плазменного протеазного ингибитора C1 [32–38]. С другой стороны, *гиалуронан-связывающий белок 2* и *тяжелые цепи H1 и H2 ингибитора интер-альфа-трипсина* участвуют в активации париетальных эпителиальных клеток – основных профиброгенных клеток в клубочках и служат мощным стимулом для процессов гломерулосклероза [39–41].

При мембранозной нефропатии, выбранной в качестве группы сравнения, была выявлена повышенная экскреция с мочой C2-компонента комплемента, альфа-цепи фибриногена, остеопонтина и SH3-связывающего домена протеина 3, богатого глутаминовой кислотой. Так, в ряде опубликованных исследований было показано увеличение экспрессии остеопонтина в клетках канальцевого эпителия почечной ткани у пациентов с мембранозной нефропатией, отражая интерстициальное воспаление [42, 43]. В работе С. Wu и соавт. в модели мембранозной нефропатии на мышах было выявлено повышение экспрессии 149 генов в ткани почки, среди них был ген SH3-связывающего домена протеина 3, богатого глутаминовой кислотой [44]. Роль остальных белков, выявленных нами при МН, требует дальнейшего исследования на большей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, протеомный профиль мочи у больных с ФСГС отражает активацию одновременно нескольких патологических процессов – повреждения подоцита, активацию париетальных эпителиальных клеток, запускающих гломерулосклероз, активного интерстициального воспаления, тубулярного повреждения и накопление экстрацеллюлярного матрикса. Согласно профилю экскретируемых белков, при подоцитопатиях не менее важную роль играет активация комплемента по альтернативному и классическому пути. Часть белкового спектра можно отнести к защитным механизмам, направленным на уменьшение инфильтрации интерстиция и повреждения клеток клубочка.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
REFERENCE

1. Praga M, Morales E, Herrero JC et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):52–58. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70257-x
2. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):534–542. doi: 10.1016/0272-6386(95)90120-5
3. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23(6):773–783. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80128-4
4. Wehrmann M, Bohle A, Held H et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990;33(3):115–122
5. Cunningham R, Ma D, Li L. Mass Spectrometry-based Proteomics and Peptidomics for Systems Biology and Biomarker Discovery. *Front Biol (Beijing)* 2012;7(4):313–335. doi: 10.1007/s11515-012-1218-y
6. Di Meo A, Pasic MD, Yousef GM. Proteomics and peptidomics: moving toward precision medicine in urological malignancies. *Oncotarget* 2016;7(32):52460–52474. doi: 10.18632/oncotarget.8931
7. Feist P, Hummon AB. Proteomic challenges: sample preparation techniques for microgram-quantity protein analysis from biological samples. *Int J Mol Sci* 2015;16(2):3537–3563. doi: 10.3390/ijms16023537
8. Filip S, Pontillo C, Peter Schanstra J et al. Urinary proteomics and molecular determinants of chronic kidney disease: possible link to proteases. *Expert Rev Proteomics* 2014;11(5):535–548. doi: 10.1586/14789450.2014.926224
9. Mischak H, Delles C, Vlahou A, Vanholder R. Proteomic biomarkers in kidney disease: issues in development and implementation. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(4):221–232. doi: 10.1038/nrneph.2014.247
10. Decramer S, Gonzalez de Peredo A, Breuil B et al. Urine in clinical proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2008;7(10):1850–1862. doi: 10.1074/mcp.R800001-MCP200
11. Puig-Gay N, Jacobs-Cacha C, Sellarès J et al. Apolipoprotein A-Ib as a biomarker of focal segmental glomerulosclerosis recurrence after kidney transplantation: diagnostic performance and assessment of its prognostic value – a multi-centre cohort study. *Transpl Int* 2019;32(3):313–322. doi: 10.1111/tri.13372
12. Gomo ZA, Henderson LO, Myrick JE. High-density lipoprotein apolipoproteins in urine: I. Characterization in normal subjects and in patients with proteinuria. *Clin Chem* 1988;34(9):1775–1780
13. Jacobs-Cachá C, Puig-Gay N, Helm D et al. A misprocessed form of Apolipoprotein A-I is specifically associated with recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Sci Rep* 2020;10(1):1159. doi: 10.1038/s41598-020-58197-y
14. Jacobs-Cachá C, Puig-Gay N, Vergara A et al. A Specific Tubular ApoA-I Distribution Is Associated to FSGS Recurrence after Kidney Transplantation. *J Clin Med* 2021;10(10):2174. doi: 10.3390/jcm10102174
15. Hashemi M, Sadeghi-Bojd S, Raeisi M, Moazeni-Roodi A. Evaluation of paraoxonase activity in children with nephrotic syndrome. *Nephrourol Mon* 2013;5(5):978–982. doi: 10.5812/numonthly.12606
16. Soyoral YU, Aslan M, Emre H et al. Serum paraoxonase activity and oxidative stress in patients with adult nephrotic syndrome. *Atherosclerosis* 2011;218(1):243–246. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.037
17. Lennon R, Singh A, Welsh GI et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(11):2140–2149. doi: 10.1681/ASN.2007080940
18. Pukajło-Marczyk A, Zwolińska D. Involvement of Hemopexin in the Pathogenesis of Proteinuria in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Clin Med* 2021;10(14):3160. doi: 10.3390/jcm10143160
19. Kapojos JJ, Poelstra K, Borghuis T et al. Regulation of plasma hemopexin activity by stimulated endothelial or mesangial cells. *Nephron Physiol* 2004;96(1):P1–10. doi: 10.1159/000075574
20. Shen J, Zhu Y, Zhang S et al. Vitronectin-activated $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ integrin signalling specifies haematopoietic fate in human pluripotent stem cells. *Cell Prolif* 2021;54(4):e13012. doi: 10.1111/cpr.13012
21. Huang N, Zhang X, Jiang Y et al. Increased levels of serum pigment epithelium-derived factor aggravate proteinuria via induction of podocyte actin rearrangement. *Int Urol Nephrol* 2019;51(2):359–367. doi: 10.1007/s11255-018-2026-3
22. Fujimura T, Yamagishi S, Ueda S et al. Administration of pigment epithelium-derived factor (PEDF) reduces proteinuria by suppressing decreased nephrin and increased VEGF expression in the glomeruli of adriamycin-injected rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1397–1406. doi: 10.1093/ndt/gfn659
23. Huang J, Cui Z, Gu QH et al. Complement activation profile of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *PLoS One* 2020;15(6):e0234934. doi: 10.1371/journal.pone.0234934
24. Liu J, Xie J, Zhang X et al. Serum C3 and Renal Outcome in Patients with Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Sci Rep* 2017;7(1):4095. doi: 10.1038/s41598-017-03344-1
25. Thurman JM, Wong M, Renner B et al. Complement Activation in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *PLoS One* 2015;10(9):e0136558. doi: 10.1371/journal.pone.0136558
26. Zoshima T, Hara S, Yamagishi M et al. Possible role of complement factor H in podocytes in clearing glomerular subendothelial immune complex deposits. *Sci Rep* 2019;9(1):7857. doi: 10.1038/s41598-019-44380-3
27. Zhang Q, Jiang C, Tang T et al. Clinical Significance of Urinary Biomarkers in Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Med Sci* 2018;355(4):314–321. doi: 10.1016/j.amjms.2017.12.019
28. Mastroianni Kirsztajn G, Nishida SK, Silva MS et al. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron* 2000;86(2):109–114. doi: 10.1159/000045727
29. Bennett MR, Pordal A, Haffner C et al. Urinary Vitamin D-Binding Protein as a Biomarker of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Biomark Insights* 2016;11:1–6. doi: 10.4137/BMI.S31633
30. Mirković K, Doorenbos CR, Dam WA et al. Urinary vitamin D binding protein: a potential novel marker of renal interstitial inflammation and fibrosis. *PLoS One* 2013;8(2):e55887. doi: 10.1371/journal.pone.0055887
31. Choudhary A, Mohanraj PS, Krishnamurthy S, Rajappa M. Association of Urinary Vitamin D Binding Protein and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin with Steroid Responsiveness in Idiopathic Nephrotic Syndrome of Childhood. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020;31(5):946–956. doi: 10.4103/1319-2442.301201
32. Bukosza EN, Kornauth C, Hummel K et al. ECM Characterization Reveals a Massive Activation of Acute Phase Response during FSGS. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):2095. doi: 10.3390/ijms21062095
33. Medjeral-Thomas NR, Trolldborg A et al. Protease inhibitor plasma concentrations associate with COVID-19 infection. *Oxf Open Immunol* 2021;2(1):iqab014. doi: 10.1093/oxfimm/iqab014
34. Priebatsch KM, Kvensakul M, Poon IK, Hulett MD. Functional Regulation of the Plasma Protein Histidine-Rich Glycoprotein by Zn²⁺ in Settings of Tissue Injury. *Biomolecules* 2017;7(1):22. doi: 10.3390/biom7010022
35. Siwy J, Zürgb P, Argiles A et al. Noninvasive diagnosis of chronic kidney diseases using urinary proteome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(12):2079–2089. doi: 10.1093/ndt/gfw337
36. Zhao M, Li M, Li X et al. Dynamic changes of urinary proteins in a focal segmental glomerulosclerosis rat model. *Proteome Sci* 2014;12:42. doi: 10.1186/1477-5956-12-42
37. Catanese L, Siwy J, Mavrogeorgis E et al. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Proteomes* 2021;9(3):32. doi: 10.3390/proteomes9030032
38. Fischer DC, Schaible J, Wigger M et al. Reduced serum fetuin-A in nephrotic children: a consequence of proteinuria? *Am J Nephrol* 2011;134(4):373–380. doi: 10.1159/000331061
39. Mambetsariev N, Mirzapoiazova T, Mambetsariev B et al. Hyaluronic Acid binding protein 2 is a novel regulator of vascular integrity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(3):483–490. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.200451
40. Kaul A, Singampalli KL, Parikh UM et al. Hyaluronan, a double-edged sword in kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2021.

Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00467-021-05113-9

41. Merchant ML, Barati MT, Caster DJ et al. Proteomic Analysis Identifies Distinct Glomerular Extracellular Matrix in Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(8):1883–1904. doi: 10.1681/ASN.2019070696

42. Mezzano SA, Droguett MA, Burgos ME et al. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000;57(1):147–158. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00830.x

43. Mezzano SA, Barria M, Droguett MA et al. Tubular NF-kappaB and AP-1 activation in human proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2001;60(4):1366–1377. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00941.x

44. Wu CC, Chen JS, Huang CF et al. Approaching biomarkers of membranous nephropathy from a murine model to human disease. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:581928. doi: 10.1155/2011/581928

Сведения об авторах:

Аспирант Виноградов Анатолий Александрович
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1. Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней. Тел.: (985)1179371; E-mail: anatoliy_vinogradov@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7529-0215>

Проф. Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук
119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева. Тел.: (905)5434250, E-mail: natasha_tcheb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Старший научный сотрудник Бугрова Анна Евгеньевна, канд. биол. наук
119334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4. Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, лаборатория нейробиологии. Тел.: (926)5626590; E-mail: anna.bugrova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4568-7507>

Научный сотрудник Бржозовский Александр Геннадьевич, канд. биол. наук
121205, Россия, Москва, Большой бульвар, д. 30, стр. 1. Сколковский институт науки и технологий, Центр наук о жизни, лаборатория масс-спектрометрии и омиксных технологий. Тел.: (916)7705168; E-mail: agb.imbp@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1128-1795>

Доц. Краснова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1. Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней. Тел.: (985)2952711; E-mail: krasnovamgu@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Проф. Моисеев Сергей Валентинович, д-р мед. наук
119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: (916)6864166, E-mail: avt420034@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Кононихин Алексей Сергеевич, канд. физ.-мат. наук
121205, Россия, Москва, Большой бульвар, д. 30, стр. 1. Сколковский институт науки и технологий, Центр наук о жизни, ла-

боратория масс-спектрометрии и омиксных технологий. Тел.: (916)7854781; E-mail: a.kononikhin@skoltech.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-3458>

About the authors:

Postgraduate student Vinogradov Anatoly Aleksandrovich, MD
119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky pr-t., 27, bldg. 1. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Department of Internal Medicine. Phone: (985)1179371; E-mail: anatoliy_vinogradov@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7529-0215>

Prof. Chebotareva Natalya Viktorovna, MD, PhD, DMedSci
119048 Russia, Moscow, 8 Trubeckaya st., Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology. Phone: (905)5434250; E-mail: natasha_tcheb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Senior staff scientist Bugrova Anna E., PhD
119334, Russia, Moscow, 4 Kosygina st., Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, Laboratory of neurochemistry. Phone: (926)5626590; E-mail: anna.bugrova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4568-7507>

Staff scientist Alexander G. Brzhozovskiy, PhD
121205, Russia, Moscow, Bolshoy Boulevard, 30, p.1. Skolkovo Institute of Science and Technology, Center of Life Sciences, Laboratory of Mass Spectrometry and Omics Technologies. Phone: (916)7705168; E-mail: a.brzhozovskiy@skoltech.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1128-1795>

Associate Professor Tatyana N. Krasnova, MD, PhD
119991, Russia, Moscow, 27 Lomonosovsky Ave., build. 1. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine. Phone: (985)2952711; E-mail: krasnovamgu@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Prof. Moiseev Sergey Valentinovich, MD, PhD, DMedSci
119048 Russia, Moscow, 8 Trubeckaya st., Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology. Phone: (916)6864166, E-mail: avt420034@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Senior staff scientist Alexey S. Kononikhin, PhD
121205, Russia, Moscow, Bolshoy Boulevard, 30, p.1. Skolkovo Institute of Science and Technology, Center of Life Sciences, Laboratory of Mass Spectrometry and Omics Technologies. Phone: (916)7854781; E-mail: a.kononikhin@skoltech.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-3458>

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

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

Данное исследование поддержано грантом Российского научного фонда №21-74-20173.

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

Статья поступила в редакцию 12.03.2022;
одобрана после рецензирования 01.07.2023;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 12.03.2022;
approved after reviewing 01.07.2023;
accepted for publication 27.01.2023

© Т.А. Ягупова, О.Н. Курочкина, О.А. Минченкова, Ю.И. Севальнева, П.А. Бубнова, А.В. Соколов, К.А. Вишневский, 2023
УДК [616.61-036.12-06 :546.185-08

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-48-60

СЕЛАМЕРЕКС: ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ В РЕГИОНЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

*Татьяна Анатольевна Ягупова¹✉, Ольга Николаевна Курочкина²,
Ольга Александровна Минченкова³, Юлия Ивановна Севальнева⁴,
Полина Александровна Бубнова⁵, Анатолий Витальевич Соколов⁶,
Константин Александрович Вишневский⁷*

¹ Отделение нефрологии, Коми республиканская клиническая больница, г. Сыктывкар, Россия;

² кафедра терапии, медицинский институт, Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, г. Сыктывкар, Россия;

³ «Фесфарм-Коми», отделение диализа, г. Сыктывкар, Россия;

⁴ отделение нефрологии и гемодиализа, «Нефросовет», г. Сыктывкар, Россия;

⁵ Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, медицинский институт, г. Сыктывкар, Россия;

⁶ Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, медицинский институт, г. Сыктывкар, Россия;

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

¹ yagupovata@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1759-7769>;

² olga_kgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1595-7692>

³ ol_min.arx@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4738-4780>;

⁴ y.i.sevalneva@nefrosov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8801-8886>;

⁵ bubnova-polina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9817-6941>;

⁶ sheldonthesupermann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4229-9584>

⁷ vishnevskii2022@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Гиперфосфатемия при ХБП широко распространена, является независимым фактором смертности на всех стадиях ХБП, после трансплантации, снижает эффективность нефропротекции, ведет к сосудистой кальцификации, стимулирует гиперпаратиреоз. Достижение целевой фосфатемии – трудная задача и строится на сочетании гипофосфатной диеты, эффективного диализа, борьбы с гиперпаратиреозом и назначения фосфат-связывающих препаратов (ФСП). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Целью является оценка эффективности терапии севеламером в реальной клинической практике в составе гипофосфатемической стратегии с уточнением условий и мер, при которых она максимальна. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В восьмимесячное исследование в регионе, где отсутствуют ограничения по доступу к бескальциевым ФСП, после периода «отмывки» включены 127 пациентов: титруется доза севеламера до достижения фосфатемии ниже 1,58 ммоль/л параллельно с индивидуальными мероприятиями в рамках четырехкомпонентной гипофосфатемической стратегии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** От стартовой дозы в 3–6 таблеток/сут у 38 пациентов произошло её повышение (+1016±760 мг), у 28 пациентов – снижение (–1427±1059 мг). К третьему месяцу терапии доля пациентов с фосфатемией <1,58 ммоль/л достигла 70 %, <1,78 ммоль/л – 90 %. Величина снижения зависела от исходной фосфатемии, уровня ПТГ (максимальна в диапазоне 150–600 пг/мл), медленнее происходит у мужчин. В ходе терапии произошло снижение потребности в антигиперпаратиреотидной терапии при отсутствии динамики в уровне паратгормона. В моделях множественного регрессионного анализа независимыми факторами, связанными с фосфатемией на фоне лечения, были доза севеламера, доза диализа, исходный уровень фосфатов и паратгормона; величина снижения фосфатемии независимо была связана с дозой севеламера, дозой диализа, исходным уровнем паратгормона, оценкой податливости лечению. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Севеламер в умеренной хорошо переносимой дозе в составе индивидуализированной стратегии коррекции гиперфосфатемии способен обеспечить достижение целевой фосфатемии (<1,58 ммоль/л) в 70 % случаев, относительно безопасного уровня (<1,78 ммоль/л) – в 90 %.

Ключевые слова: фосфат-связывающие препараты, севеламер, гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз

Для цитирования: Ягупова Т.А., Курочкина О.Н., Минченкова О.А., Севальнева Ю.И., Бубнова П.А., Соколов А.В., Вишневский К.А. Селамерекс: практика применения в регионе и перспективы оптимизации терапии. *Нефрология* 2023;27(1):48-60. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-48-60

SELAMEREX: REGIONAL REAL-WORLD PRACTICE AND PERSPECTIVE OF THERAPY OPTIMISATION

*Tatyana A. Yagupova¹✉, Olga N. Kurochkina², Olga A. Minchenkova³,
Yulia I. Sevalneva⁴, Polina A. Bubnova⁵, Anatoly V. Sokolov⁶, Konstantin A. Vishnevskii⁷*

¹ Nephrology unit, Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar, Komi Republic, Russia² Department of Therapy, Medical Institute, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Komi Republic, Russia³ "Fespharm-Komi", dialysis unit, Syktyvkar, Komi Republic, Russia⁴ unit of nephrology and hemodialysis, "Nephrosovets", Syktyvkar, Komi Republic, Russia⁵ Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Komi Republic,⁶ Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Komi Republic, Russia⁷ Internal diseases, clinical pharmacology and nephrology department, North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia¹ yagupovata@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1759-7769>² olga_kgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1595-7692>³ ol_min.arx@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4738-4780>⁴ y.i.sevalneva@nefrosovets.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8801-8886>⁵ bubnova-polina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9817-6941>⁶ sheldonthesupermann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4229-9584>⁷ vishnevskii2022@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>

ABSTRACT

BACKGROUND. Hyperphosphatemia in CKD is spread widely, represents as independent factor of mortality at all stages of CKD, after transplantation, reduces the effectiveness of nephroprotection, leads to vascular calcification, stimulates hyperparathyroidism. Achieving the phosphatemia target is a difficult task and is based on a combination of a hypophosphate diet, effective dialysis, the antihyperparathyroidic measures and the phosphate-binders (PBs). **THE AIM.** The aim is to evaluate the effectiveness of sevelamer therapy in real clinical practice as part of a hypophosphatemic strategy with clarification of the conditions and measures under which it is optimal. **PATIENTS AND METHODS.** In an eight-month study in a region where there are no restrictions on access to calcium-free PBs, 127 patients were included in the study after the "washing period": the of sevelamer doses were titrated until phosphatemia reaches below 1.58 mmol/l in parallel with individual measures of four-component hypophosphatemic strategy. **RESULTS.** From the starting dose of 3-6 tablets/day, 38 patients experienced either dose increase ($+1016 \pm 760$ mg) or in 28 patients – decrease (-1427 ± 1059 mg). By the third month of therapy, the proportion of patients with phosphatemia <1.58 mmol/l reached 70 %, <1.78 mmol/l – 90 %. The decrease magnitude depended on the initial phosphatemia, the level of PTH (maximum in the range of 150-600 pg/ml), occurs more slowly in men. During therapy, there was a decrease in the need for antihyperparathyroid therapy in the absence of dynamics in the parathyroid hormone level. In multiple regression analysis models, the independent factors associated with phosphatemia during treatment were sevelamer dose, dialysis dose, baseline phosphate and parathyroid hormone levels; the magnitude of phosphatemia reduction was independently associated with sevelamer dose, dialysis dose, baseline parathyroid hormone level, and assessment of treatment compliance. **CONCLUSION.** Sevelamer in a moderate well-tolerated doses as part of an individualized hyperphosphatemia correction strategy is able to achieve target phosphatemia (<1.58 mmol/L) in 70 % of cases, and relatively safe level (<1.78 mmol/L) – in 90 %.

Keywords: phosphate-binders, sevelamer, hyperphosphatemia, hyperparathyroidism

For citation: Yagupova T.A., Kurochkina O.N., Minchenkova O.A., Sevalneva Yu.I., Bubnova P.A., Sokolov A.V., Vishnevsky K.A. Selamerex: practice of application in the region and prospects for optimizing therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):48-60 (In Russ.).doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-48-60

Гиперфосфатемия, появляясь у ряда пациентов уже с ранних стадий ХБП [1], достигает распространенности в 20 % к четвертой [2] и 50–75 % – к пятой стадии болезни¹. Она является независимым фактором повышения общей и сердечно-сосудистой смертности на всех стадиях ХБП и в посттрансплантационном периоде [3,4]. Повышение уровня фосфора снижает нефропротективный эффект блокады РААС у пациентов со второй – четвертой стадиями ХБП. Различия в темпах прогрессирования ХБП между группами лечебной и плацебо становились незначимыми уже при фосфатемии выше 1,3 ммоль/л – величины, не выходящей за диапазон, принятый за норму [5]. Фосфатемия выше 1,8 ммоль/л повышает риск тяжелого атеросклероза периферических артерий (требующего оперативного лечения) на 81 % [6] и риск быстрой утраты функции артериовенозной

фистулы [7]. Высокий уровень фосфатов ведет к кальцификации и возрастанию жесткости сосудистой стенки [8] и кальцификации клапанов на додиализных стадиях ХБП [9]. Гиперфосфатемия оказывает прямое, независимое от кальция и кальцитриола действие на ПЩЖ, увеличивая секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) [10]. Несмотря на то обстоятельство, что исследований, напрямую показывающих эффект *снижения* фосфатемии на *улучшение* твердых исходов, не проведено, мы вполне можем рассчитывать на улучшение клинических исходов при снижении и особенно нормализации уровня фосфатов в крови [11].

К сожалению, достижение этой цели представляет собой трудную задачу. Терапевтическая стратегия, направленная на борьбу с гиперфосфатемией, представляет собой сочетание гипофосфатной диеты с исключением неорганических фосфатных пищевых добавок, эффективного в отношении

¹ DOPPS practice monitor-hemodialysis. <https://dopps.org/DPM-HD/> доступ 19.07.2022

достаточно высокомолекулярных веществ диализа, проводимого достаточное количество времени для межсекторального перемещения фосфатов, борьбы с гиперпаратиреозом и назначения фосфат-связывающих препаратов (ФСП). В последние годы к ФСП добавлены и препараты – ингибиторы всасывания фосфатов в кишечнике [12].

Привычная для нас диета приводит к поступлению в кровь примерно 1000 мг фосфата в сутки [13], и уже это превышает рекомендуемую потребность для взрослого в 700 мг/сут. Содержание фосфатов резко увеличивается при использовании в предпродажной подготовке продуктов питания фосфат-содержащих пищевых добавок – до 1500–2200 мг/сут [14]. При этом выведение фосфатов за стандартный четырехчасовой сеанс гемодиализа не превышает 600–1200 мг из-за преимущественно внутриклеточного содержания фосфатов и медленного межсекторального переноса [15, 16]. Необходимыми становятся препараты для удержания фосфатов в кишечнике – ФСП и/или ингибиторы транспорта фосфатов, но и их эффект не превышает 250–350 мг/сут дополнительного удаления.

Многообразие факторов, определяющих уровень фосфатов в крови диализных пациентов, затрудняет убедительную демонстрацию эффективности ФСП в достижении улучшения твердых исходов. Серия ранее опубликованных систематических обзоров рандомизированных клинических исследований с мета-анализом, в том числе, и сетевым мета-анализом, не подтвердивших преимуществ в выживаемости пациентов у какого-либо ФСП против плацебо, неизменно указывала только на преимущество севеламера против кальций-содержащих ФСП (Ca-ФСП) [17–19].

Вышедший в 2021 году мета-анализ J. Phannajit et al. [20] внешне привлекателен тем, что в выводах содержит заключение о преимуществах в выживаемости пациентов на терапии севеламером (снижение риска на 39%) и лантаном (на 53%). К сожалению, за общим выводом скрываются прежние заключения: севеламер имеет преимущество перед Ca-ФСП (ОР 0,59; 0,36÷0,97; $p=0,04$), но не перед некальциевыми ФСП (ОР 0,61; 0,28÷1,32; $p=0,21$) или плацебо. Справедливости ради следует отметить, что число исследований (пациентов) при сравнении севеламера с Ca-ФСП почти втрое больше, чем при сравнении с не-Ca-ФСП: 11(3785) vs. 4(1557), что может иметь значение для статистической достоверности результатов. Указанное соотношение определяет и общее преимущество севеламера против общей группы (плацебо + не-Ca-ФСП). В таком общем анализе

сделан и ещё один дополнительный частный вывод: при исходном уровне фосфатов крови выше 1,6 ммоль/л риск смерти снижается на 60%, а при исходном уровне ниже 1,6 ммоль/л – нет. Аналогичные выводы сделаны в отношении лантана. Важным дополнительным условием эффекта лантана карбоната на выживаемость явилась продолжительность исследования более 1 года, для севеламера такое различие не достигло статистической значимости. Заключение строгих рандомизированных исследований часто относятся к весьма нетипичным для реальной практики условиям (порядок набора пациентов в исследование, стандарты наблюдения и контроля, отсутствие учета конкурентных рисков и т.д.). Разнообразные условия проведения отдельных клинических исследований с разнородными результатами (в том числе, и различно представленными по форме) приводят иногда мета-анализ к парадоксальному заключению, например, к тому, что применение севеламера не приводило к достоверному снижению фосфатемии в сравнении с контролем (другим препаратом или плацебо), стандартизованная средняя разность уровня фосфатов между группами к концу исследования не отличалась от нуля [20]. Впрочем, эффекты севеламера не ограничиваются фосфат-снижающим: в мета-анализе было показано снижение уровня липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, FGF-23 и С-реактивного белка [20].

Поэтому, наряду с РКИ, внимание привлекают и наблюдательные исследования, в которых, хотя и не исключено влияние сопутствующих факторов и иногда неубедительна направленность причинно-следственной связи выявленных эффектов, результаты распространяемы на общую популяцию в реальной практике лечения пациентов. Например, в исследовании COSMOS (6797 пациентов из 227 диализных центров 20 европейских стран) продемонстрирована более низкая общая смертность на 29% и сердечно-сосудистая смертность на 22% при приеме фосфат-биндеров в сравнении пациентами, не принимавшими ФСП [21]. В 2021 году представлен первый анализ в отношении твердых исходов в российской популяции [22].

Крупные наблюдательные проекты, построенные по административным базам данных, могут не отражать особенностей клинической практики применения препаратов, а также специфических особенностей отдельных популяций в тех или иных реальных условиях.

В представляемом наблюдательном региональном исследовании продемонстрированы распро-

страненность гиперфосфатемии и эффект севеламера в неотобранной относительно однородной популяции в близких условиях проведения диализа, а также предпринята попытка выделить некоторые факторы, способствующие или препятствующие эффективности терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет на момент подписания Формы информированного согласия, находящиеся на гемодиализе по поводу ХБП5 на протяжении более 3 мес и принимающих фосфат-связывающие препараты в течение как минимум 1 мес на фоне соблюдения стабильной диеты. Пациенты выражали готовность не принимать фосфат-связывающие препараты на протяжении 4 нед (период «отмывки»). Условием включения являлась концентрация фосфатов крови $\geq 1,0$ и $\leq 2,3$ ммоль/л на скрининговом визите и $\geq 1,6$ ммоль/л после 4 нед «отмывки», а также $\text{иПТГ} \leq 99$ пмоль/л на скрининговом визите. Пациенты соглашались на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания. В исследовании могут принять участие: женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие следующие средства контрацепции: барьерный метод (презерватив или окклюзионный колпачок, диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок) или женщины, неспособные к деторождению (в анамнезе: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза более 1 года), и мужчины с сохранной репродуктивной функцией, использующие барьерные средства контрацепции, а также мужчины с бесплодием или перенесенной вазэктомией в анамнезе. Пациенты соглашались и имели возможность принимать постоянную дозу витамина D (или его аналогов) и цинакальцета (этелкальцетида) в течение периода лечения, если они были ранее назначены. Критериями исключения были: гиперчувствительность к севеламеру или любому компоненту препарата; кишечная непроходимость; заболевания, требующие постоянного приёма гормональных препаратов; беременность и лактация; паратиреоидэктомия в течение шести месяцев до скрининга; активное симптоматическое желудочно-кишечное кровотечение или воспалительное заболевание кишечника; история злокачественных новообразований за последние 5 лет; психическое расстройство, которое мешает пациенту соблюдать протокол исследования; неспособность переносить пероральный прием

лекарств; запланированная операция или госпитализация во время испытания (разрешалась запланированная операция по сосудистому доступу); любое другое заболевание, которое делает пациента неспособным завершить исследование или которое может помешать оптимальному участию в исследовании, или создать значительный риск для пациента; неспособность сотрудничать с персоналом или история несоблюдения рекомендаций, а также участие в других клинических исследованиях.

Исследование могло прекращаться досрочно по решению лечащего врача о том, что это наилучшим образом соответствует интересам пациента: при появлении в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие пациента в исследовании, а также в случаях беременности пациентки, отзыва информированного согласия и существенного несоблюдения процедур исследования.

Первичной конечной точкой в исследовании определена доля пациентов, достигших целевого уровня сывороточного фосфора не выше 1,58 ммоль/л и сохранение его до 24 нед лечения. Высокая эффективность определена при достижении доли в 50%, достаточная – у 31–49%, низкая – у 15–30%; отсутствие эффективности – достижение целевой фосфатемии у <15% пациентов. Вторичными конечными точками определена динамика фосфорно-кальциевого произведения ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$), уровней общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП; уровня бикарбоната плазмы крови. Критериями безопасности установлены общее количество нежелательных явлений, стратифицированных по тяжести и частоте; общая частота нежелательных реакций, связанных с применением препарата; частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применением препарата; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения нежелательных явлений; доля пациентов, у которых зарегистрировано хотя бы одно СНЯ; а также клинически значимые неблагоприятные изменения витальных показателей и лабораторных показателей [сывороточный уровень фосфатов, общий кальций плазмы крови (с поправкой на альбумин), $\text{Ca} \times \text{PO}_4$, мочевины, калий, натрий, бикарбонат плазмы крови].

Скрининговый период составлял до 2 нед, период «отмывки» – 4 нед, период терапии (период активного контроля) – 28 нед. Общая продолжительность исследования – 32 нед. В скрининговый период оценивалось соответствие характеристик пациента критериям включения / отсутствия

Таблица 1 / Table 1

Характеристика группы пациентов, включенных в исследование
Characteristics of the group of patients included in the study

Группа пациентов	Концентрация фосфатов, ммоль/л	Число пациентов	Возраст, лет	Доля мужчин, %	Начальная доза препарата «СЕЛАМЕРЕКС®»
1	1,6–2,42	115	57±13	46%	По 800 мг 3 раза в день*
2	>2,42	12	48±12**	75%**	По 1600 мг 3 раза в день*
Всего	Более 1,6	127	56±14	49%	

* С последующим титрованием дозы согласно инструкции; ** отличие от группы 1, $p < 0,03$.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика включенных пациентов в целом, по подгруппам исходной фосфатемии (1,6–2,42 или >2,42 ммоль/л) и начальной дозы (2,4 г или 4,8 г/сут, соответственно)
Characteristics of the included patients in general and by subgroups of baseline phosphatemia (1.6–2.42 or >2.42 mmol/l) and initial dose (2.4 g or 4.8 g/day, respectively)

Показатели	Все (n=127)	Назначенная доза		Различия между группами
		2,4 г/сут (n=115)	4,8 г/сут (n=12)	
Возраст, лет	56±14	57±13	48±12	$p=0,015$
Доля мужчин	49 %	46 %	75 %	$p=0,057$
Гемоглобин, г/л	108±18	107±14	119±6	$p < 0,001$
АД систолическое, ммHg	138±14	137±14	144±17	$p > 0,1$
АД диастолическое, ммHg	81±8	81±7	83±10	$p > 0,4$
Общий холестерин, ммоль/л	4,5±1,2	4,52±1,00	5,24±0,64	$p < 0,001$
Kt/V	1,45±0,17	1,45±0,17	1,44±0,19	$p > 0,8$
Альбумин, г/л	39,0±2,7	38,9±2,8	40,0±1,5	$p > 0,2$
Общий кальций, ммоль/л	2,11±0,50	2,12±0,53	2,05±0,03	$p > 0,1$
Фосфаты, ммоль/л	1,97±0,22	1,87±0,22	2,88±0,21	$p < 0,001$
Произведение $\text{Ca} \times \text{PO}_4$, ммоль ² /л ²	4,10±0,57	3,91±0,58	5,90±0,50	$p < 0,001$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л (Ме, Q1÷Q3)	107 (76÷148)	107 (78÷148)	90 (76÷129)	$p > 0,1$
Паратиреоидный гормон, пг/мл (Ме, Q1÷Q3)	309 (204÷549)	312 (203÷542)	239 (210÷597)	$p > 0,1$

критериев исключения и производилась отмена на 4-недельный период «отмычки» приема всех фосфат-связывающих препаратов. По результатам визита по окончании периода «отмычки» пациенты разделялись на группы по уровню фосфатемии.

Пациентам назначен препарат «СЕЛАМЕРЕКС®», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), доза титровалась в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению (табл. 1).

Большинство пациентов получали ранее бескальциевые ФСП (45 – вельфоро 1–3 таблетки в сутки; 48 – севеламер 4–6 таблеток в сутки), 17 – не получали ФСП по разным причинам.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета SPSS. Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Сравнение долей проводилось при помощи критерия хи-квадрат. С помощью t-критерия для парных и независимых

выборок оценивалась достоверность различий значений показателей минерального обмена до и после периода наблюдения или между группами соответственно. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Значимость регрессии оценивали по критерию Фишера. Натуральные коэффициенты регрессии приведены с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

В группе с высокой фосфатемией преобладали молодые мужчины (75%), хотя во всей группе мужчин исходная фосфатемия была не выше, чем у женщин (1,97±0,36 и 1,93±0,30 ммоль/л), кальциемия и уровни паратгормона и его динамика в ходе наблюдения также не различалась по полу. Средний возраст мужчин был ниже такового для женщин: 53±14 и 59±12 лет.

Фактически начальными дозами севеламера были 2,4 г/сут (3 таблетки) у 84% пациентов, 4,8 г/сут – у 7% пациентов; 8% пациентов начали терапию с дозы 1–2 таблетки в сутки. На последующих визитах доза в среднем менялась незна-

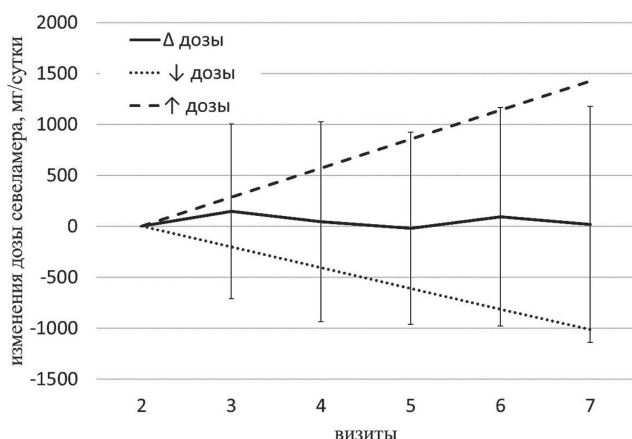


Рисунок 1. Изменение назначенной дозы севеламера в ходе наблюдения в среднем во всей группе и тренды в подгруппах повышения ($n=28$) и понижения ($n=38$) дозы.

Figure 1. Sevelamer dose change during follow-up, average for the whole group, and trends in dose up ($n=28$) and down ($n=38$) subgroups.

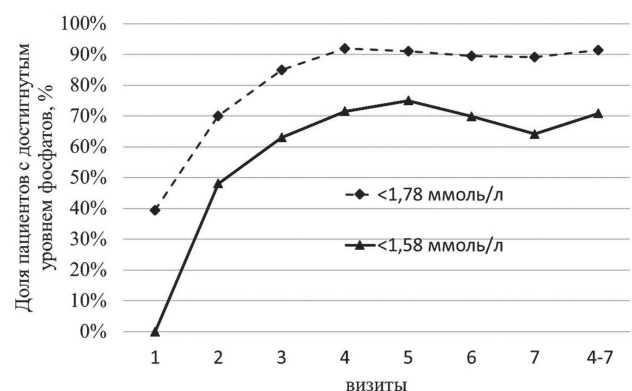


Рисунок 2. Доля пациентов с достигнутыми уровнями фосфатемии менее 1,78 и 1,58 ммоль/л (5,5 и 5,0 мг/дл).

Figure 2 Proportion of Patients with Phosphatemic Levels Less Than 1.78 and 1.58 mmol/L (5.5 and 5.0 mg/dL).

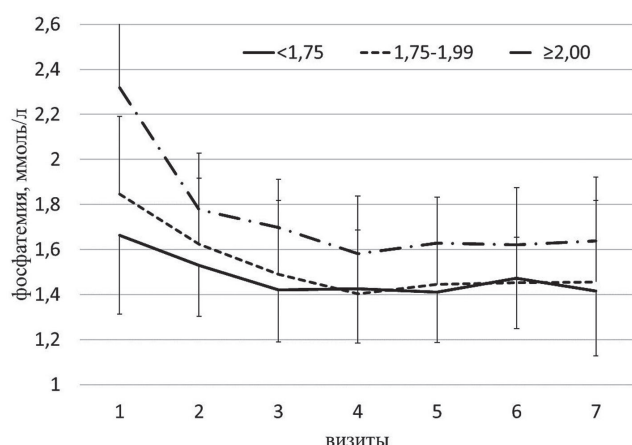


Рисунок 3. Динамика фосфатемии в зависимости от исходного уровня фосфатов в крови (по терцилям).

Figure 3. Dynamics of phosphatemia depending on the initial level of phosphates in the blood (by tertiles).

чительно, оставшись неизменной у 61 пациента (48%), демонстрируя за время наблюдения тенденцию к повышению у 28 пациентов (в среднем на 1016 ± 760 мг) или к понижению у 38 пациентов (в среднем на 1427 ± 1059 мг) – рис. 1.

Средняя доза севеламера имела невысокую прямую связь с исходным уровнем фосфатов в крови ($r=0,256$; $p=0,004$) и ещё более слабую связь со средним уровнем фосфатов за период терапии ($r=0,197$; $p=0,03$).

На фоне терапии севеламером произошло быстрое и отчетливое снижение доли пациентов, не достигающих целевых уровней коррекции фосфатемии: через два месяца терапии более 70% и более 90% пациентов достигли уровней фосфатемии ниже 1,58 ммоль/л и ниже 1,78 ммоль/л (рис. 2). В подгруппах пациентов с исходным уровнем фосфатов 1,6–1,78 ммоль/л и 1,78–2,42 ммоль/л целевой уровень на втором лечебном визите был достигнут в 87 и 60% случаев соответственно.

Кривые снижения уровней фосфатов существенно различались для верхней трети исходной фосфатемии ($>2,00$ ммоль/л) и двумя другими (граница – 1,75 ммоль/л) – рис. 3. Связи между исходными уровнями фосфатемии и кальциемии или средними уровнями фосфатов и кальция в крови за время наблюдения не выявлено. Также отсутствовала связь между динамикой фосфатемии и кальциемии за весь период наблюдения или за период быстрого изменения фосфатемии (визиты 1–4).

У мужчин отмечено более медленное снижение фосфатемии на фоне проводимой терапии (рис. 4). Очевидных причин для этого выявить не удалось: у женщин дозы обеспеченного диализа были выше ($1,52 \pm 0,17$ и $1,38 \pm 0,14$; $p<0,001$), дозы севеламера не различались ($3,05 \pm 0,79$ и $3,16 \pm 1,09$; $p>0,5$), податливость терапии была сравнимой ($p=0,4$ в χ^2 -тесте). Исходные уровни паратгормона также не различались у мужчин и женщин: 381 [Q1÷Q3: 203÷531] и 310 [Q1÷Q3: 203÷531] пг/мл, как и его динамика в ходе наблюдения: -20 [Q1÷Q3: $-82 \div 118$] и -11 [Q1÷Q3: $-135 \div 63$] пг/мл – по критерию U Манна–Уитни.

У пациентов с исходным уровнем паратгормона в диапазоне 150–600 пг/мл отмечалась более быстрая и заметная динамика фосфатемии (рис. 5). Различия появлялись на втором визите и сохранялись до предпоследнего включительно. Возросшая вариабельность фосфатемии к седьмому визиту сделала прежние различия незначимыми. Подгруппы пациентов в разных диапазонах ПТГ не различались по исходным уровням фосфатов и кальция.

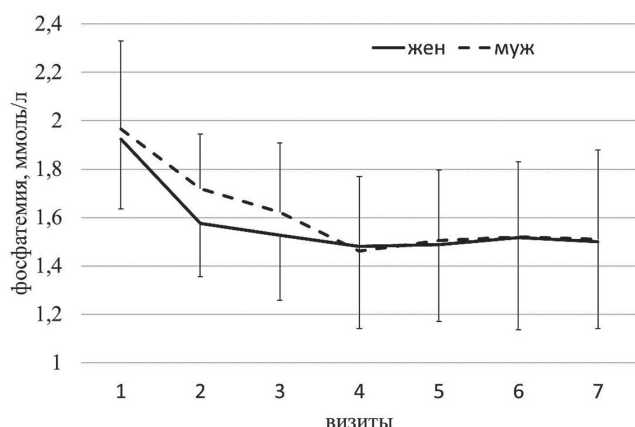


Рисунок 4. Динамика фосфатемии у мужчин и женщин.
Figure 4. Dynamics of phosphatemia in men and women.

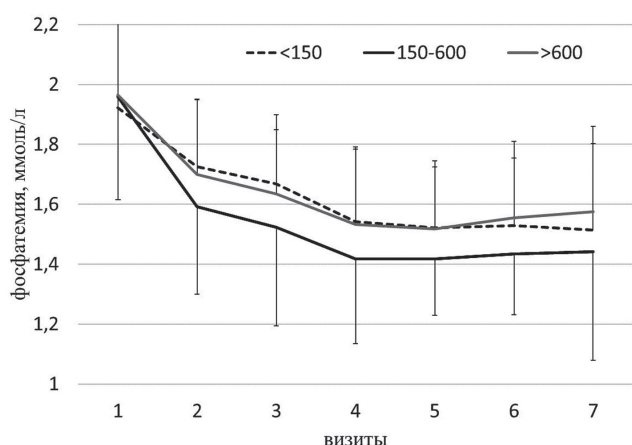


Рисунок 5. Динамика фосфатемии в подгруппах пациентов с уровнями паратгормона <150, 150–600 и >600 пг/мл.
Figure 5. Dynamics of phosphatemia in subgroups of patients with parathyroid hormone levels <150, 150–600 and >600 pg/ml.

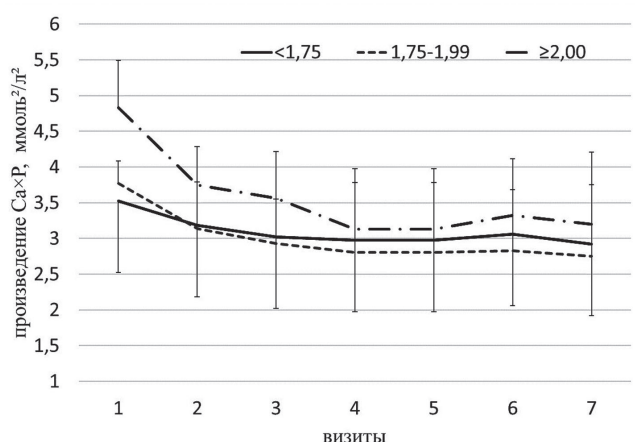


Рисунок 6. Динамика произведения концентраций кальция и фосфатов в крови при различных исходных уровнях фосфатемии.
Figure 6. Dynamics of the product of calcium and phosphate concentrations in the blood at various initial levels of phosphatemia.

Значимого изменения кальциемии за время терапии не отмечено: при среднем уровне кальция $2,08 \pm 0,16$ ммоль/л в общей группе тренд составил $-0,02 \pm 0,12$ ммоль/л за полгода. Индивидуальные коэффициенты вариации кальциемии составили $5 \pm 5\%$. У 48 пациентов произошло незначительное увеличение кальциемии (медиана тренда за полгода $+0,09$ [Q1÷Q3] $0,06-0,13$ ммоль/л), у 14 пациентов уровень кальция не изменился более чем на $0,01$ ммоль/л, а у 68 пациентов медиана полугодового тренда составила $-0,03$ [Q1÷Q3] $-0,03 \div -0,01$ ммоль/л. Изменение кальциемии не было связано с исходным уровнем или динамикой фосфатемии, исходным уровнем паратгормона или исходным уровнем (или его динамикой) щелочной фосфатазы (в качестве суррогатного показателя гиперпаратиреоза). Уровень кальция в диализирующем растворе был постоянным – $1,5$ ммоль/л.

Произведение концентраций кальция и фосфатов крови ($\text{Ca} \times \text{P}$) быстро снизилось с началом терапии с $3,6 \pm 0,3$ ммоль²/л² до $3,2 \pm 0,6$ ммоль²/л², что произошло только за счет снижения фосфатемии (рис. 6).

Существенного изменения уровня паратгормона за период наблюдения не произошло: медианы в начале и в конце наблюдения составили 295 (Q1÷Q3 192÷568) и 315 (Q1÷Q3 178÷473), индивидуальные изменения также в среднем не отличались от нуля: медиана изменения $+1$ (Q1÷Q3 $-106 \div 94$) пг/мл. В то же время, в начале терапии севеламером произошло снижение необходимой дозы кальцимиметиков на 25%. В дальнейшем средняя доза кальцимиметиков и доля пациентов, их получающих, статистически значимо не снижалась (табл. 3).

Кроме кальцимиметиков, в качестве антигиперпаратиреотидной терапии 35 пациентов постоянно (28%) получали стабильные дозы парикальцитола или альфакальцидола.

В целом, во всей группе пациентов значимой динамики уровня холестерина от исходной величины $4,63 \pm 0,99$ ммоль/л не отмечено, но в подгруппе пациентов с холестерином выше медианы ($4,74$ ммоль/л) снижение $-0,13 \pm 0,47$ оказалось статистически значимым ($p=0,037$).

Факторы, связанные с величиной фосфатемии на фоне терапии севеламером, представлены в табл. 4. В модель множественного регрессионного анализа в качестве зависимой переменной включен средний уровень фосфатемии за период между визитами от второго до шестого. В качестве исходного набора независимых переменных включены: возраст; пол; исходный уровень кальция; оцененная исследователями комплаент-

Таблица 3 / Table 3

Терапия кальцимиметиками в ходе исследования
Therapy with calcimimetics during the study

Цинакальцет							
Доля пациентов, %	13,4	15,0	16,5	14,6	14,5	15,4	14,2
Средняя суточная доза, мг	55	54	56	45	47	46	42
Недельный эквивалент этелкальцетида, мг	9,1	8,9	9,3	7,5	7,8	7,6	7,1
Этелкальцетид							
Доля пациентов, %	26,0	26,8	26,8	25,2	26,6	26,8	16,7
Средняя недельная доза, мг	16,7	11,5	10,8	10,2	11,4	12,0	12,0
Все кальцимиметики							
Доля пациентов, %	39,4	41,7	43,3	39,8	41,1	42,3	30,8
Средняя недельная эквивалентная доза, мг	14,2	10,6	10,2	9,2	10,1	10,4	9,7
SD	4,5	3,7	3,4	4,2	3,9	4,0	4,5

Таблица 4 / Table 4

Факторы, связанные с величиной фосфатемии за период лечения
во множественном регрессионном анализе
Factors associated with the magnitude of phosphatemia during the treatment period
in multiple regression analysis

Показатель	Коэффициенты			t	p	95,0% ДИ для В
	В	Стд. ошибка	β			
Константа	1,588	0,215		7,386	<0,001	1,167 ÷ 2,009
Средняя доза севеламера, 0,8 г/сут	-0,036	0,018	-0,141	-2,000	0,048	-0,332 ÷ -0,004
Средний spKt/V, 0,1	-0,163	0,081	-0,114	-2,012	0,046	-0,071 ÷ -0,001
Исходный Р, ммоль/л	0,112	0,047	0,152	2,383	0,019	0,020 ÷ 0,204
Исходный ПТГ, 100 пг/мл	0,009	0,004	0,141	2,250	0,026	0,001 ÷ 0,017

Примечание. Общая оценка модели в дисперсионном анализе: F=2,560; p=0,04. Стандартизованные коэффициенты β позволяют ориентировочно сопоставить между собой параметры по влиянию на зависимую переменную.

Таблица 5 / Table 5

Факторы, связанные с величиной динамики фосфатемии за период лечения
во множественном регрессионном анализе
Factors associated with the magnitude of the change in phosphatemia during the treatment
period in multiple regression analysis

Показатель	Коэффициенты			t	p	95,0% ДИ для В
	В	Стд. ошибка	β			
Константа	0,1537	0,072		2,134	0,035	0,013 ÷ 0,295
Средняя доза севеламера, 0,8 г/сут	-0,030	0,015	-0,079	-1,947	0,054	-0,059 ÷ 0,0002
Средний spKt/V, 0,1	-0,028	0,013	-0,133	-2,240	0,027	-0,053 ÷ -0,035
Податливость	-0,12	0,055	-0,124	-2,182	0,031	-0,228 ÷ -0,012
Исходный ПТГ, 100 пг/мл	0,017	0,008	0,182	2,125	0,036	0,001 ÷ 0,033

Примечание. Общая оценка модели в дисперсионном анализе: F=2,438; p=0,05.

ность – податливость пациента лечебным мероприятиям по снижению фосфатемии [диета, прием фосфат-связывающих препаратов, полноценный (несокращаемый) режим диализа]; исходный уровень паратгормона и его динамика за период исследования; средняя доза севеламера за период от второго до седьмого; доза диализа в терминах однопулового Kt/V. При включении в эту регрессионную модель в качестве независимого параметра исходного уровня фосфатов он становится преобладающим по значимости и вытесняет из модели другие факторы – податливость лечению,

возраст, пол, динамику уровня паратгормона и щелочной фосфатазы.

Во вторую модель множественного регрессионного анализа в качестве зависимой переменной включен пятимесячный тренд фосфатемии за период между визитами от второго до седьмого. В качестве исходного набора независимых переменных включены те же параметры, что и в первой регрессионной модели. После пошагового исключения незначимых переменных в модели остались следующие параметры (табл. 5). В среднем пятимесячный тренд снижения фосфа-

темии на фоне назначения севеламера составил $-0,29 \pm 31$ ммоль/л. Большая на 1 табл/сут доза севеламера ассоциировалась с большим на четверть снижением фосфатов. Связь дозы севеламера с изменением уровня фосфатов оказалась более заметной, чем с фосфатемией на фоне терапии. Большее значение Kt/V на 0,1 единицу связано было с более выраженным эффектом (примерно на 10%). Позитивно оценённая комплаентность (четырёхкомпонентной стратегии снижения фосфатемии) связана была с на треть более выраженным эффектом. В то же время, более высокий исходный уровень паратгормона (на 100 пг/мл) ассоциировался с меньшим (на 6%) эффектом терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достаточную дозу диализа, удовлетворительную коррекцию вторичного гиперпаратиреоза, постоянную работу с пациентами в отношении соблюдения ими диеты с ограничением фосфатов, на фоне отмены фосфат-связывающих препаратов у большинства пациентов происходит значительное нарастание фосфатемии. После периода «отмывки» от ранее использовавшихся ФСП в одностороннее исследование включены 127 пациентов из двух диализных центров одного региона, которые продемонстрировали рост фосфатемии выше 1,58 ммоль/л (5 мг/дл). Назначенные в соответствии с инструкцией по применению севеламера карбоната дозы в диапазоне 2,4–4,8 г/сут претерпели в последующем незначительные изменения (см. рис. 1). Тем не менее, на втором – третьем визите была получена удовлетворительная коррекция фосфатемии (быстрее у женщин, чем у мужчин): целевого уровня $<1,58$ ммоль/л достигли 70% пациентов, уровня $<1,78$ ммоль/л – 90% пациентов, и эти доли не снижались до окончания исследования, что соответствует предположенной первичной конечной точки с оценкой «высокая эффективность». Умеренные средние дозы и высокая доля достижения «строгого» целевого уровня фосфатемии выгодно отличает наше исследование от большинства других, в большей степени – от РКИ, в меньшей степени – от наблюдательных. Мы полагаем, что это отличие связано с индивидуализацией четырехкомпонентной тактики борьбы с фосфатемией, малодоступной в многоцентровых формализованных клинических исследованиях [18] и крупных наблюдательных проектах на основании административных баз данных [21].

Величина снижения фосфатемии зависит от ряда факторов, в первую очередь от исходного

уровня фосфатов: в разделенных по тертилям исходной фосфатемии подгруппах уровень фосфатов снижался на 15, 21 и 29% (на 0,25, 0,39 и 0,68 ммоль/л) – см. рис. 3. При умеренных уровнях фосфатемии и в крупном мета-анализе не продемонстрировано улучшение твердых исходов [20]. Зафиксированными в ходе исследования данными нам не удалось объяснить замедленную коррекцию фосфатемии у мужчин (см. рис. 4). Полнее коррекция фосфатемии происходила у пациентов с паратгормоном в диапазоне 150–600 пг/мл в сравнении с подгруппами вне этого диапазона. Избыточная активность паратгормона способна увеличить мобилизацию фосфатов из кости, в то время как низкообменные остеодистрофии препятствуют включению фосфатов в остеогенез; оба смещения способствуют накоплению фосфатов крови. В ходе нашего наблюдения заметного снижения уровня паратгормона не произошло, но уменьшилась потребность в антигиперпаратиреоидных препаратах (см. табл. 3).

В литературе нам встретились практически единичные аналитические материалы в отношении зависимости эффективности терапии от сопутствующих факторов. В объединенном *post-hoc*-анализе применения севеламера и комплекса сахаридов железа оксигидроксида было показано, что коррекция фосфатемии (в среднем, примерно, на 30%) труднее достигалась у более молодых пациентов при исходно более высокой фосфатемии и на фоне применения активных форм витамина D [23]. В ходе терапии наблюдалось небольшое снижение уровня паратгормона через полгода, которое исчезало к концу года терапии. При этом снижение уровня FGF-23 было значимым и прогredientным, маркеры резорбции снизились, а маркеры остеогенеза возросли. Наблюдалось минимальное увеличение кальциемии [24].

В моделях множественной регрессии показано независимое влияние ряда факторов на уровень фосфатемии на фоне терапии и величину снижения фосфатемии в ходе исследования. К подобным *количественным* оценкам по результатам множественной регрессии следует относиться с осторожностью, поскольку делаются они в предположении, что эти изменения будут изолированными при сохранении остальных параметров на средней величине, что в условиях взаимосвязи факторов, скорее всего, несправедливо [25]. Впрочем, направленность влияния дополнительных факторов на эффективность терапии, по-видимому, оценивается точно. Судя по соотношению стандартизованных коэффициентов регрессии (β), самым значимым фактором для вели-

чины *снижения* фосфатов был исходный уровень паратгормона, а не доза севеламера (по крайней мере, в рамках диапазона использованных доз), которая уступала также по значимости среднему Kt/V и оценке податливости лечению.

При включении в регрессионную модель достигнутого уровня фосфатемии (за период 3–6 визитов) исходного уровня фосфатов он становится превалирующим по значимости и вытесняет из модели другие факторы – податливость лечению, возраст, пол, динамику уровня паратгормона и щелочной фосфатазы. Известно, что большинство фосфат-связывающих препаратов способно обеспечить удаление 200–300 мг фосфатов в сутки, и иные факторы могут серьезно ограничить эффективность терапии в отношении фосфатемии.

Впрочем, влиянием на уровень фосфатемии не исчерпываются плеiotропные эффекты севеламера (табл. 6).

Основные сложности в применении севеламера заключаются в значительном объеме лекарственной нагрузки (оцениваемой по количеству и размеру таблеток). Наш практический опыт показывает, что в сочетании с другими подходами в борьбе с фосфатемией можно ограничиться относительно небольшой нагрузкой ($3,1 \pm 0,9$ таблетки/сут) – вполне хорошо переносимой пациентами. При этом у 70% пациентов достигнуты уровни фосфатемии менее 1,6 ммоль/л. Аналогичные результаты комплексного подхода (4D), включающего и повышение осведомленности пациентов о фосфатах, продемонстрированы в ряде исследований [32]. В строгих протоколизованных РКИ, ориентированных на коррекцию дозы препарата, а не индивидуализированное использование всего арсенала возможностей, как правило, доля достигнутых целевых показателей ниже [20]. Аналогичное соотношение результатов показано и в отношении другого фосфат-связывающего препарата – на основе железа [33, 34]. Все это побуждает к реализации «прагматических» – ориентиро-

ванных на реальную практику – проектов, в том числе, и в отношении возможностей достижения целевого уровня фосфатемии [35, 36]. Такая практическая ориентированность с положительными результатами составляет сильную сторону нашего исследования.

Ограничением исследования является его проведение в одном регионе, характеризующимся хорошей доступностью лекарственного обеспечения диализных пациентов. В то же время, это позволяет оценить возможности терапии в условиях отсутствия ограничений и произвольного выбора пациентов для необщедоступной терапии [22]. Включение подобных результатов в проведение кластерного межрегионального исследования позволило бы оценить значимость данного фактора.

Ограничением исследования является также отсутствие комплексной оценки нутриционного статуса.

Отсутствие в целом в нашей группе пациентов динамики липидограмм в ходе терапии севеламером, возможно, отражает или небольшую использованную дозу (доза-зависимый эффект в отношении фосфатемии не связан с таковым в отношении липидемии [37]), или невысокий уровень липидемии исходно. Это предположение подтверждается тем, что в подгруппе пациентов с холестерином выше медианы снижение холестерина оказалось значимым. В мета-анализе 2021 года [20] севеламер снижал уровни общего холестерина (на 0,7 SD), ЛПНП (на 1,2 SD) и триглицеридов (на 0,2 SD).

В нашем исследовании не зафиксировано изменения в кислотно-основном состоянии. В мета-анализе J. Phannajit et al. [20] наличие таких изменений обусловлено включением исследований с севеламером гидрохлоридом (кислая форма, в настоящее время в России недоступная).

Существенная лекарственная нагрузка (число и объем таблеток), снижающая податливость терапии [38], побуждает исследователей и произво-

Таблица 6 / Table 6

Плейотропные эффекты севеламера Pleiotropic effects of sevelamer

Фосфор-зависимые эффекты	Фосфор-независимые эффекты
Снижение нагрузки фосфатами [26]	Снижение ЛПНП, ОХ, повышение уровня ЛПВП, снижение индекса атерогенности [20]
Снижение уровня фосфата сыворотки [20]	Повышение уровня фетуина А [28]
Снижение уровня FGF-23 [19]	Снижение уровней провоспалительных цитокинов (IL-2, -6, -8) [27]
Уменьшение склонности крови к кальцификации (по динамике количества кальций-протеиновых частиц) [28]	Снижение уровня конечных продуктов гликирования, гликированного гемоглобина, уровня глюкозы крови натощак [29]
Торможение остеоцитоподобной трансформации гладкомышечных клеток меди артерий [30]	Повышение антиоксидантной активности сыворотки [27]
	Улучшение образования уремических токсинов кишечного происхождения при неоднозначном влиянии на микробиоту [31]

дителей искать иные лекарственные формы и режимы приема. Для улучшения податливости пациентов терапии при неизменной ее эффективности была предложена порошковая форма севеламера в саше по 2400 мг, пригодная для однократного приема. Сравнительное РКИ севеламера в порошке для однократного приема и формы в таблетках для трехкратного приема продемонстрировало приемлемую эффективность однократного приема [39]. В другом исследовании, где также сравнивали различные режимы приема севеламера, было показано, что частота нежелательных явлений не различается при трехразовой схеме в таблетках и однократной в порошках [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Севеламер в умеренной хорошо переносимой дозе в составе индивидуализированной четырехкомпонентной стратегии коррекции гиперфосфатемии способен обеспечить достижение целевой фосфатемии ($<1,58$ ммоль/л) в 70 % случаев, относительно безопасного уровня ($<1,78$ ммоль/л) – в 90 %. Величина снижения зависела от исходной фосфатемии, уровня ПТГ (максимальна в диапазоне 150–600 пг/мл), медленнее происходит у мужчин. В ходе терапии севеламером произошло снижение потребности в антигиперпаратиреоидной терапии при отсутствии динамики в уровне паратгормона. Независимыми факторами, связанными с фосфатемией на фоне лечения, были доза севеламера, доза диализа, исходный уровень фосфатов и паратгормона; величина снижения фосфатемии независимо была связана с дозой севеламера, дозой диализа, исходным уровнем паратгормона, оценкой податливости лечению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Земченков АЮ, Конакова ИН. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ* 2015;17(1):34–51
2. 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.)
3. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham K et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2–4 patients. *BMC Nephrol* 2013;14:14. doi: 10.1186/1471-2369-14-14
4. Rivara MB, Ravel V, Kalantar-Zadeh K et al. Uncorrected and albumin-corrected calcium, phosphorus, and mortality in patients undergoing maintenance dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(7):1671–1681. doi: 10.1681/ASN.2014050472
5. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT et al. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;87(7):1040–1044. doi: 10.1097/TP.0b013e31819cd122
6. Zoccali C, Ruggenti P, Pernaet A et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(10):1923–1930. doi: 10.1681/ASN.2011020175
7. Shimamoto S, Yamada S, Hiymuta H et al. Association of serum phosphate concentration with the incidence of intervention for peripheral artery disease in patients undergoing hemodialysis: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis* 2020;304:22–29. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.022
8. Moon JY, Lee HM, Lee SH et al. Hyperphosphatemia is associated with patency loss of arteriovenous fistula after 1 year of hemodialysis. *Kidney Res. Clin Pract* 2015;34(1):41–46. doi: 10.1016/j.krcp.2015.02.001
9. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):609–615. doi: 10.2215/CJN.04100808
10. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (2): 381–387. doi: 10.1681/ASN.2008040349
11. Tsai WC, Wu HY, Chiu YL et al. Acute effects of dietary phosphorus intake on markers of mineral metabolism in hemodialysis patients: post hoc analysis of a randomized crossover trial. *Ren Fail* 2021;43(1):141–148. doi: 10.1080/0886022X.2020.1870138
12. Isaka Y, Hamano T, Fujii H et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(3):723–735. doi: 10.1681/ASN.2020050598
13. Druke TB, Massy ZA. Lowering expectations with niacin treatment for CKD-MBD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(1):6–8. doi: 10.2215/CJN.12021017
14. Saglimbene VM, Su G, Wong G et al. Dietary intake in adults on hemodialysis compared with guideline recommendations. *J Nephrol* 2021;34(6):1999–2007. doi: 10.1007/s40620-020-00962-3
15. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):519–530. doi: 10.2215/CJN.06080809
16. Leyboldt JK, Storr M, Agar BU et al. Intradialytic kinetics of middle molecules during hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(5):870–877. doi: 10.1093/ndt/gfy304
17. Румянцев АШ, Земченков ГА, Сабодаш АБ. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. *Нефрология* 2019;23(2):49–76. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76.
18. 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
19. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9900):1268–1277. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1
20. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):232–244. doi: 10.2215/CJN.06800615
21. Ruospo M, Palmer SC, Natale P et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub3
22. Phannajit J, Wonghakaao N, Takkavatakarn K et al. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol* 2022;35(2):473–491. doi: 10.1007/s40620-021-01065-3
23. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013;84(5):998–1008. doi: 10.1038/ki.2013.185
24. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Омельченко АМ, Бакулин ИГ. Эффективность севеламера в реальной практике: опыт в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ* 2021;23(1):73–82.

doi:10.28996/2618-9801-2021-1-73-82

Zemchenkov AY, Gerassimchuk RP, Omelchenko AM, Bakulin IG. Sevelamer efficiency in real practice: the Saint-Petersburg experience. *Nephrology and Dialysis* 2021; 23(1):73–82. (in Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2021-1-73-82

23. Covic AC, Sprague SM, Rastogi A et al. Characteristics of Patients Who Achieve Serum Phosphorus Control on Sucroferic Oxyhydroxide or Sevelamer Carbonate: A post hoc Analysis of a Phase 3 Study. *Nephron* 2020;144(9):428–439. doi: 10.1159/000507258

24. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC et al. Effects of sucroferic oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(7):1163–1170. doi: 10.1093/ndt/gfy127

25. Зулкарнаев А.Б. «Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек. Часть I: Оценка риска. *Нефрология и диализ* 2019;21(4):419–429. doi: 10.28996/2618-9801-2019-4-419-429.

Zulkarnaev AB. Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates in patients with chronic kidney disease Part I: Risk assessment. *Nephrology and Dialysis* 2019;21(4):419–429. (In Rus.)

26. Bover J, Cozzolino M. Small steps towards the potential of 'preventive' treatment of early phosphate loading in chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J* 2019;12(5):673–677. doi: 10.1093/ckj/sfz082

27. Díaz-De la Cruz EN, Cerrillos-Gutiérrez JI, García-Sánchez A et al. The Influence of Sevelamer Hydrochloride and Calcium Carbonate on Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Hemodialysis at Six Months of Follow-Up. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:714205. doi: 10.3389/fmed.2021.714205

28. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD et al. Effect of Sevelamer on Calciprotein Particles in Hemodialysis Patients: The Sevelamer Versus Calcium to Reduce Fetuin-A-Containing Calciprotein Particles in Dialysis (SCaRF) Randomized Controlled Trial. *Kidney Int Rep* 2020;5(9):1432–1447. doi: 10.1016/j.ekir.2020.06.014

29. Brønden A, Hansen M, Sonne DP, Rohde U, Vilsbøll T, Knop FK. Sevelamer in a diabetologist's perspective: a phosphate-binding resin with glucose-lowering potential. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(2):116–120. doi: 10.1111/dom.12355

30. Mason DL, Godugu K, Nnani D, Mousa SA. Effects of sevelamer carbonate versus calcium acetate on vascular calcification, inflammation, and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Transl Sci* 2022;15(2):353–360. doi: 10.1111/cts.13151

31. Biruete A, Hill Gallant KM, Lindemann SR et al. Phosphate Binders and Nonphosphate Effects in the Gastrointestinal Tract. *J Ren Nutr* 2020;30(1):4–10. doi: 10.1053/j.jrn.2019.01.004

32. Milazi M, Douglas C, Bonner A. A bundled phosphate control intervention (4Ds) for adults with end-stage kidney disease receiving haemodialysis: A cluster randomized controlled trial. *J Adv Nurs* 2021;77(3):1345–1356. doi: 10.1111/jan.14700

33. Coyne DW, Sprague SM, Vervloet M et al. Sucroferic oxyhydroxide for hyperphosphatemia: a review of real-world evidence. *J Nephrol* 2022;35(3):875–888. doi: 10.1007/s40620-021-01241-5

34. Floege J, Covic AC, Ketteler M et al; PA21 Study Group. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86(3):638–647. doi: 10.1038/ki.2014.58

35. Wald R, Thorpe KE, Walsh MW. Leveraging pragmatic clinical trial design to advance phosphate management in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(1):34–39. doi: 10.1097/MNH.0000000000000460

36. Edmonston DL, Isakova T, Dember LM et al. Design and Rationale of HiLo: A Pragmatic, Randomized Trial of Phosphate Management for Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2021;77(6):920–930.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.008

37. Rodríguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C et al. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phos-

phorus control. *Nefrologia* 2015;35(2):207–217. doi: 10.1016/j.nefro.2015.05.022

38. Nagano N, Fukushima T, Shikata R, Ando T, Tsutsui T, Ogawa T, Ito K. Impact of phosphate binders on medication dosing frequency, timing, and number of prescribed pills in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2022 Feb 9. doi: 10.1111/1744-9987.13813. Epub ahead of print

39. Fishbane S, Delmez J, Suki WN et al. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55(2):307–315. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.051

40. Fan S, Ross C, Mitra S et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3794–3799. doi: 10.1093/ndt/gfp372

Сведения об авторах:

Ягупова Татьяна Анатольевна

1670004, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 114. ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», отделение нефрологии, заведующая отделением, главный внештатный нефролог МЗ Республики Коми. Тел.: +72128646185; E-mail: yagupovata@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1759-7769

Проф. Курочкина Ольга Николаевна, д-р мед. наук

167001, Республика Коми, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., д. 55. ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», медицинский институт, кафедра терапии. Тел.: 890496103410, E-mail: olga_kgma@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1595-7692

Минченкова Ольга Александровна

167001, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 48/2. «Фесфарм-Коми», отделение диализа, заведующая отделением. Тел.: 88212302563; E-mail: ol_min.arx@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4738-4780

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, аспирант. Тел.: +7 931 980-82-49, E-mail: dssadovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1903-2630

Севальнева Юлия Ивановна

167016, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Морозова, д. 47/2. Медицинское частное учреждение дополнительного профессионального образования «Нефросовет», отделение нефрологии и гемодиализа г. Сыктывкара, заведующая отделением, врач-нефролог. Тел. +79041008047; E-mail: y.i.sevalneva@nefrosovnet.ru. ORCID: 0000-0001-8801-8886

Бубнова Полина Александровна

167005, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, Печорская, д. 4, кв. 85. Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина. Тел.: 89087199993, E-mail: bubnova-polina@rambler.ru. ORCID:0000-0001-9817-6941

Соколов Анатолий Витальевич

167001, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, д. 35. Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина. Тел.: 89965904322, e-mail: sheldonthesupermann@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4229-9584

About the authors:

Yagupova Tatyana Anatolyevna, MD
1670004, Russia, Komi Republic, Syktyvkar, Pushkin st., 114. GBUZ RK "Komi Republican Clinical Hospital", department of nephrology, head of the department, chief freelance nephrologist of the Ministry of Health of the Republic of Komi. Tel +72128646185; E-mail: yagupovata@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1759-7769

Prof. Kurochkina Olga Nikolaevna, MD, PhD, DMedSci
167001, Republic of Komi, Syktyvkar, Oktyabrsky pr., 55. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pitirim Sorokin Syktyvkar State University», Medical Institute., Department of Therapy, Professor. Phone: 8 90496103410 E-mail: olga_kgma@mail.ru. ORCID ID 0000-0003-1595-7692

Minchenkova Olga Alexandrovna, MD
167001, Russia, Republic of Komi, Syktyvkar, Kommunisticheskaya st., 48/2, "Fespharm-Komi", dialysis department, head of the department. Tel.: 88212302563; E-mail: ol_min.arx@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4738-4780

Sadovskaya Daria Sergeevna, MD
191015, Kirochnaya str., 41, St.-Petersburg, Russian Federation. North-Western State medical university named after I.I.Mechnikov Internal diseases, clinical pharmacology and nephrology department. ORCID: 0000-0002-1903-2630

Sevalneva Yulia Ivanovna, MD
167016, Russia, Komi Republic, Syktyvkar, Morozov str., 47/2.

Medical private institution of additional professional education "Nephrosovnet", Department of Nephrology and Hemodialysis of Syktyvkar, head of the department, nephrologist. Phone +79041008047; E-mail: y.i.sevalneva@nefrosovnet.ru. ORCID: 0000-0001-8801-8886

Bubnova Polina Alexandrovna, MD
167005 Russia, Komi Republic, Syktyvkar Pechorskaya, build 4; Syktyvkar State University; Phone: 89087199993. Email: bubnova-polina@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9817-6941;

Anatoly V. Sokolov MD
167001, Russia, Komi Republic, Syktyvkar, St Kommunisticheskaya, build 35. Syktyvkar State University. Phone: 89965 903422. ORCID: 0000-0003-4229-9584

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый 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 conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 21.09.2022;
одобрена после рецензирования 27.12.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 21.09.2022;
approved after reviewing 27.12.2022;
accepted for publication 27.01.2023

© Э.Ф. Баринов, Х.В. Григорян, Ю.Ю. Малинин, 2023
УДК 616.617-003.7-08 : 615.22

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-61-68

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА α_{1A} -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА НА МЕХАНИЗМЫ ЭЛИМИНАЦИИ МЕЛКИХ КОНКРЕМЕНТОВ ИЗ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ МОЧЕТОЧНИКА

Эдуард Федорович Баринов¹✉, Хачен Владимирович Григорян²,
Юрий Юрьевич Малинин³

¹ Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия;

^{2,3} кафедра урологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, ДНР, Россия

¹ barinov.ef@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2242>;

² khachengrigoryan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8785-1662>;

³ jora2@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7809-5260>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. До настоящего времени механизмы элиминации мелких конкрементов при литокинетической терапии (ЛКТ) остаются не выясненными. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценить активность рецепторов, контролирующих сокращение и релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) на фоне блокады α_{1A} -адренорецептора в процессе ЛКТ у пациентов при локализации мелких конкрементов в средней трети мочеточника. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование носило проспективный характер и включало 40 пациентов, которым проводили стандартную ЛКТ в связи с локализацией мелких конкрементов (≤ 6 мм) в средней трети мочеточника. Анализ функциональной активности рецепторов, модулирующих перистальтику мочеточника, выполнили *in vitro* на суспензии тромбоцитов. Использовали агонисты: АТФ, АДФ, аденозин, эпинефрин, ангиотензин-2 («Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Германия) в концентрациях EC_{50} , вызывающих агрегацию на уровне 50 % у здоровых лиц. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Не выявлено различий частоты элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника при наличии и отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в составе ЛКТ. До начала ЛКТ обнаружена гиперреактивность α_2 -адренорецептора, нормореактивность пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, аденозинового A2-рецептора и ангиотензинового AT₁-рецептора. Через 9 дней ЛКТ при верифицированной элиминации конкрементов установлено повышение активности P2X₁-рецептора и AT₁-рецептора ($p < 0,001$) независимо от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора. Гиперреактивность P2Y-рецептора проявлялась при наличии и нормореактивность при отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в составе ЛКТ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При литокинетической терапии, независимо от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора, в трафике мелких конкрементов из средней трети мочеточника принимают участие компенсаторные механизмы, направленные на усиление сократительной активности и сохранение релаксации гладкомышечных клеток.

Ключевые слова: нефролитиаз, трафик мелких конкрементов, литокинетическая терапия, блокатор α_{1A} -адренорецептора, компенсаторные механизмы перистальтики мочеточника

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Влияние блокатора α_{1A} -адренорецептора на механизмы элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника. *Нефрология* 2023;27(1):61-68. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-61-68

INFLUENCE OF THE α_{1A} -ADRENORECEPTOR BLOCKER ON THE MECHANISMS OF LIMINATION OF SMALL STONES FROM THE MIDDLE THIRD OF THE URETER

Edward F. Barinov¹✉, Khachen V. Grigoryan², Yuriy Yu. Malinin³

¹ Department of Histology, Cytology and Embryology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, DPR, Russia;

^{2,3} Department of Urology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky; Donetsk, DPR, Russia

¹ barinov.ef@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2242>;

² khachengrigoryan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8785-1662>;

³ jora2@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7809-5260>

ABSTRACT

BACKGROUND. To date, the mechanisms of small stone elimination by lithokinetic therapy (LCT) have not been elucidated. **THE AIM** of this investigation was to estimate the activity of receptors controlling the contraction and relaxation of smooth mus-

cle cells (SMC) against the background of α_1 A-adrenoreceptor blockade during LCT in patients with small stones localization in the middle third of ureter. **PATIENTS AND METHODS.** The study was prospective and included 40 patients in whom standard LCT was done for localization of small concretions (≤ 6 mm) in the middle third of ureter. The functional activity of receptors modulating ureteric peristalsis was analyzed in vitro using platelet suspension. The agonists used were ATP, ADP, adenosine, epinephrine, angiotensin-2 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany) at EC50 concentrations causing aggregation at 50 % in healthy subjects. Platelet aggregation was assessed by turbidimetric method on ChronoLog analyzer (USA). **RESULTS.** No differences in the rate of small concretions elimination from the middle third of ureter was found in presence and absence of α_1 A-adrenoreceptor blocker in LCT. Before LCT, α_2 -adrenoreceptor hyperresponsiveness, normoreponsiveness of purine P2X1- and P2Y-receptors, adenosine A2-receptor and angiotensin AT1-receptor were found. After 9 days of LCT with verified elimination of concretions, an increase in P2X1-receptor and AT1-receptor activity ($p < 0.001$) was found regardless of the administration of α_1 A-adrenoceptor blocker. P2Y-receptor hyperresponsiveness was seen in the presence and normoreponsiveness in the absence of α_1 A-adrenoreceptor blocker in LCT. **CONCLUSION.** At the lithokinetic therapy irrespective of α_1 A-adrenoreceptor blocker prescription, compensatory mechanisms, aimed at enhancement of contractile activity and preservation of smooth muscle cell relaxation take part in the traffics of small concretions from the middle third of ureter.

Keywords: nephrolithiasis, small stone traffic, lithokinetic therapy, α_1 A-adrenoreceptor blocker, compensatory mechanisms of ureteric peristalsis

For citation: Barinov E.F., Grigoryan H.V., Malinin Yu.Yu. Influence of α_1 A-adrenergic receptor blocker on the mechanisms of elimination of small stones from the middle third of the ureter. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):61-68 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-61-68

До настоящего времени причины низкой эффективности назначения α_1 A-адреноблокаторов (α -АБ) в составе литокинетической терапии (ЛКТ) остаются не выясненными. Считается, что блокада α_1 A-адренорецептора обеспечивает релаксацию гладко-мышечных клеток (ГМК), дилатацию просвета мочеточника и элиминацию конкрементов. Тем не менее, рандомизированные многоцентровые исследования не доказали преимущества такой терапии в отношении мелких конкрементов (≤ 6 мм) [1]. С нашей точки зрения, такая ситуация объясняется рядом факторов. Во-первых, низкая эффективность элиминации конкрементов при назначении α -АБ может быть связана с особенностями регуляции перистальтики мочевыводящих путей (МВП) при трафике конкрементов разных размеров; включением компенсаторных механизмов, зависящих от локализации конкрементов в МВП; степенью обтурации мочеточника. Логично предположить, что при наличии средних (10–20 мм) и крупных (> 20 мм) конкрементов, когда воспроизводится полная обтурация просвета мочеточника, необходимо достигать максимальной релаксации ГМК в стенке мочеточника, тогда как трафик мелких конкрементов (< 6 мм) требует фазного усиления сократительной активности мышечной оболочки МВП. Последнее достигается как адренергическими, так и неадренергическими механизмами, регулирующими перистальтику мочеточника [2]. В этой связи попытка селективного выключения α_1 A-адренорецептора, контролирующего сокращение мышечной оболочки мочеточника, не гарантирует элиминации крупных конкремента, если остальные действующие механизмы поддерживают спастическое состояние МВП. Во-вторых, введение α -АБ па-

циентам может оказаться малоэффективным при низкой чувствительности α_1 -адренорецептора или уменьшении секреции норадреналина из пресинаптической части нейромышечного синапса в МВП. В этом контексте представляет интерес активация симпатико-адреналовой системы (САС) при нефролитиазе, поскольку на фоне введения α -АБ снижается стимуляция α_1 A-адренорецептора на ГМК, но при этом сохраняется возможность сокращения мышечной оболочки МВП вследствие стимуляции адреналином α_2 -адренорецептора. Более того, при стимуляции α_2 -адренорецептора на пресинаптической части нервного окончания может снижаться секреция норадреналина в синаптическую щель [3]; как следствие, уменьшается стимуляция α_1 A-адренорецептора, что ставит под сомнение целесообразность назначения α -АБ. Таким образом, эффективность элиминации конкрементов при назначении α -АБ может зависеть от стимуляции α_1 - и α_2 -адренорецепторов ГМК, что обосновывает необходимость исследования чувствительности разных типов адренорецепторов при ЛКТ. В-третьих, при оценке эффективности назначения α -АБ необходимо анализировать интегративное влияние на ГМК всех препаратов, входящих в состав ЛКТ, в том числе, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), спазмолитиков, блокаторов Ca^{2+} -каналов, водно-электролитных растворов, а также средств для профилактики и лечения инфекций МВП [4]. Такой методический подход позволит анализировать так называемые неспецифические механизмы модуляции мышечной оболочки мочеточника, возникающие в результате прямого или опосредованного воздействия на гомеостаз ГМК различных фармакологических препаратов ЛКТ.

Цель исследования – оценить активность рецепторов, контролирующих сокращение (α_2 -адренорецептора, пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора и TxA2-рецептора) и релаксацию ГМК (аденозинового A2-рецептора), на фоне блокады α_{1A} -адренорецептора в процессе литокINETической терапии у пациентов с локализацией мелких (≤ 6 мм) конкрементов в средней трети мочеточника.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включало 40 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов в средней трети мочеточника. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики нефролитиаза (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинико-инструментальные исследования, ультразвуковое обследование и компьютерная томография почек, микробиологический посев мочи, лабораторные исследования крови и мочи). Пациентам назначалась стандартная ЛКТ, включающая: НПВП, спазмолитики и антибиотики. Когорту пациентов двойным слепым методом распределили на две группы: в 1-й (25 человек) – вводили плацебо, во 2-й (15 человек) группе назначали блокатор α_{1A} -адренорецептора (тамсулозин, 0,4 мг/сут). Средний размер конкремента составил в 1-й группе $4,65 \pm 1,0$ мм (min–max 2,0–6,0 мм), во 2-й группе – $4,20 \pm 1,2$ мм (min–max 1,0–6,0 мм); межгрупповых различий размера не выявлено ($p > 0,05$). Учитывали частоту элиминации конкрементов за 1–3-, 4–6-е и 7–9-е сутки, а также скорость трафика конкрементов относительно интервала времени в течение которого завершалось выведение конкремента из средней трети мочеточника. Эффективную элиминацию конкремента признавали состоявшейся, если по данным визуализационного контроля в течение 9 сут произошло перемещение конкремента из средней трети мочеточника в его нижнюю треть, интрамуральный отдел или просвет мочевого пузыря; при неэффективной элиминации – локализация конкремента сохранялась в пределах средней трети мочеточника на протяжении 10 сут. Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [5]. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). Тромбоциты больных использовали в качестве модели для оценки функциональной активности α_2 -адренорецептора, пурино-

вых P2X₁- и P2Y-рецепторов, ангиотензинового AT₁-рецептора, TxA2-рецептора и аденозинового A2-рецептора. В исследовании использовали агонисты соответствующих рецепторов: эпинефрин, АТФ и АДФ, ангиотензин-2 и аденозин («Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Германия). в концентрациях EC₅₀, вызывающих амплитуду агрегации 50% у здоровых лиц. Для определения индивидуальной способности НПВП ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоциты предварительно инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [6]. В данном тесте критерием активности ЦОГ является TxA2-индуцированная агрегация Тц, выраженность которой зависит от степени ингибирования метаболизма арахидоновой кислоты. Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького».

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, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали электронные таблицы Microsoft Excel 2017 («Microsoft Corp.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование не выявило различий ($p > 0,05$) частоты элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника через 1–3, 4–6 и 7–9 сут у пациентов при назначении α -АБ и его отсутствии в составе ЛКТ (табл. 1).

Следовательно, эффективность элиминации мелких конкрементов в различные промежутки времени ЛКТ не зависела от назначения α -АБ. Что касается скорости выведения мелких конкрементов, то быстрая элиминация (за 1–3 сут) имела место у 5 пациентов, промежуточная (за 4–6 сут) – у 13 и медленная (за 7–9 сут) – у 12 пациентов. Факт наличия пациентов с разной скоростью элимина-

Таблица 1 / Table 1

Частота элиминации мелких (≤ 6 мм) конкрементов при наличии и отсутствии блокатора α_{1A} -адренорецептора в схеме литокINETической терапии
The frequency of elimination of small (≤ 6 mm) calculi in the presence and absence of an α_{1A} -adrenergic receptor blocker during lithokinetic therapy

Группы	Количество пациентов	Срок наблюдения			
		1–3 сут	4–6 сут	7–9 сут	10 сут
1-я (n=25) α -АБ (–)	Всего обследованных	25	22	12	6
	С элиминацией конкрементов	3 (12,0 %)	10 (45,4 %)	6 (50,0 %)	0
2-я (n=15) α -АБ (+)	Всего обследованных	15	13	10	4
	С элиминацией конкрементов	2 (13,3 %)	3 (23,1 %)	6 (60,0 %)	0

ции конкрементов (при сходных размерах и локализации) отражает индивидуальную скорость формирования и эффективность компенсаторных механизмов, обеспечивающих трафик конкрементов. Неэффективная элиминация конкрементов, которая учитывалась через 10 сут, проявлялась в равной степени независимо от назначения α -АБ: в 1-й группе таких случаев было 6 (24,0% от всего количества обследованных пациентов в группе), во 2-й группе – 4 (26,7%) человека.

Гипотеза – при нефролитиазе в стенке МВП формируются компенсаторные механизмы, направленные на элиминацию конкрементов. В основе формирования этих механизмов лежат как системные, так и органные патогенетические факторы, появление которых связано с наличием конкремента в просвете мочеточника, нарушением пассажа мочи и повышением внутрилюминального давления. При этом возможно повышение активности симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем, инициирующих стресс-реакцию, которая сопровождается стимуляцией α -адренорецепторов и ангиотензиновых АТ-рецепторов. Нельзя исключить, что назначение пациентам НПВП с целью анальгезии процесса спонтанного продвижения конкремента в разной степени модулирует релаксацию стенки мочеточника. Справедливость данной гипотезы базируется на следующих фактах: ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 представлены в проксимальном и дистальном отделах мочеточника человека, причем синтез ЦОГ-2 увеличивается при дилатации МВП [7]. Введение селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождается снижением давления в лоханке при обструкции мочеточника [8]; ингибитор ЦОГ снижает сократимость мочеточника человека, эффект может быть связан с уменьшением тонического и фазового сокращения вследствие ингибирования потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [9]. Таким образом, если при нефролитиазе закладываются молекулярные механизмы, направленные на элиминацию мелких конкрементов, то в

формировании этих механизмов могут принимать участие α_2 -адренорецептор, пуриновые P2X_1 - и P2Y -рецепторы, аденозиновый А2-рецептор, ангиотензиновый АТ₁-рецептор, рецептор к ТхА2; указанные рецепторы модулируют уровень внутриклеточного Ca^{2+} , который является триггером функции ГМК мочеточника.

Исследовательский вопрос – влияет ли нефролитиаз на активность рецепторов, модулирующих уровень внутриклеточного Ca^{2+} в клетках-мишенях? Проведенное исследование на этапе госпитализации пациентов (до начала ЛКТ) выявило гиперреактивность α_2 -адренорецептора ($64,8 \pm 0,4\%$; 95% ДИ $64,0$ – $65,6\%$), нормореактивность ($50,0 \pm 5,0\%$) пуриновых P2X_1 - и P2Y -рецепторов, аденозинового А2-рецептора и ангиотензинового АТ₁-рецептора, а также гипореактивность ТхА2-рецептора ($32,9 \pm 0,6\%$; 95% ДИ $32,2$ – $33,6\%$). Приведенные данные подтверждают возможность участия САС при нефролитиазе в формировании компенсаторных механизмов, способных повысить сократительную активность мышечной оболочки мочеточника. Можно также констатировать наличие релаксации ГМК вследствие ингибирования активности ЦОГ и синтеза ТхА2, обусловленной назначением НПВП на этапе, предшествующем госпитализации пациентов.

Исследовательский вопрос – влияет ли ЛКТ при отсутствии α -АБ на активность рецепторов, модулирующих трафик мелких конкрементов в средней трети мочеточника? Исследование проведено через 9 сут ЛКТ и касается 19 случаев с верифицированной элиминацией конкрементов, когда не назначались α -АБ (1-я группа). Установлено, что ведущими индукторами сократительной активности ГМК были АТФ, АДФ и Ан-2 (табл. 2).

По сравнению с исходными значениями (на этапе госпитализации) активность P2X_1 -рецептора, P2Y -рецептора и АТ₁-рецептора повышалась на 32,1, 17,7 и 16,4% соответственно ($p < 0,001$). Выявлена корреляционная связь между активностью P2X_1 -рецептора и АТ₁-рецептора ($r_{\text{P2X-AT}} = 0,649$;

Таблица 2 / Table 2

Активность рецепторов, модулирующих уровень внутриклеточного Ca^{2+} через 9 сут литокинетической терапии, не включающей блокатор α_{1A} -адренорецептора (n=19)

Activity of receptors modulating intracellular Ca^{2+} after 9 days of lithokinetic therapy not including α_{1A} -adrenergic receptor blocker (n=19)

Агонист	Активность рецепторов на изолированных тромбоцитах (%)			
	Среднее значение $\bar{X} \pm \text{SD}$	Размах (min-max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
АТФ	64,6 $\pm$ 1,0***	58,0–71,0	62,5	66,7
Ан-2	63,7 $\pm$ 0,8***	59,0–70,0	62,0	65,5
АДФ	61,2 $\pm$ 2,1***	46,0–71,0	56,6	65,7
Адреналин	54,7 $\pm$ 0,7*** $P_{\text{АДФ}} < 0,05$	48,0–58,0	53,1	56,3
Аденозин	51,4 $\pm$ 2,1	39,0–64,0	47,0	55,8
ТхА2	44,5 $\pm$ 0,2*** $P_{\text{Аденозин}} < 0,01$	43,0–47,0	44,0	45,1

*** р – достоверность различий показателя относительно значений при госпитализации пациентов на уровне $p < 0,001$. р – вероятность различий активности рецептора относительно таковой при воздействии предыдущего агониста.

*** p is the probability of differences in the indicator relative to the values during hospitalization of patients at the level of $p < 0,001$. p is the probability of differences in receptor activity relative to that under the influence of the previous agonist.

Таблица 3 / Table 3

Активность рецепторов (%), модулирующих уровень внутриклеточного Ca^{2+} , через 9 сут литокинетической терапии, включающей блокатор α_{1A} -адренорецептора (n=11)

Activity of receptors (%) that modulate the level of intracellular Ca^{2+} after 9 days of lithokinetic therapy, including an α_{1A} -adrenergic receptor blocker (n=11)

Агонист	Активность рецепторов на изолированных тромбоцитах (%)			
	Среднее значение $\bar{X} \pm \text{SD}$	Размах (min-max)	Левый (95% ДИ)	Правый (95% ДИ)
АТФ	64,3 $\pm$ 1,3***	59,0–70,0	61,3	67,2
Ан-2	63,9 $\pm$ 1,0***	60,0–70,0	61,5	66,3
АДФ	55,0 $\pm$ 3,2* $P_{\text{Ан-2}} < 0,05$	41,0–69,0	47,7	62,3
Адреналин	51,8 $\pm$ 1,8***	45,0–62,0	47,8	55,9
Аденозин	46,1 $\pm$ 3,0	35,0–59,0	38,5	52,7
ТхА2	43,7 $\pm$ 0,7***	39,0–47,0	42,2	45,3

* Достоверность различий показателя относительно значений при госпитализации пациентов на уровне $p < 0,05$; *** на уровне $p < 0,001$. р – вероятность различий активности рецептора относительно таковой при воздействии предыдущего агониста.

* P is the probability of differences in the indicator relative to the values during hospitalization of patients at the level of $p < 0,05$; *** at the level of $p < 0,001$. P is the probability of differences in receptor activity relative to that under the influence of the previous agonist.

$p < 0,05$), а также между активностью P2Y -рецептора и α_2 -адренорецептора ($r_{\text{P2Y-}\alpha_2} = 0,335$; $p < 0,05$). Активность A2A -рецепторов находилась на уровне нормореактивности и соответствовала таковой при госпитализации пациентов; установлена отрицательная корреляция между активностью A2A -рецептора и P2X_1 -рецептора, AT_1 -рецептора ($r_{\text{A2A-P2X}} = -0,580$ и $r_{\text{A2A-AT}} = -0,478$; $p < 0,05$). Наличие корреляционных связей свидетельствует о возможности взаимодействия рецепторов при необходимости усиления сокращения или поддержания релаксации мышечной оболочки мочеточника. В контексте анализа механизмов дилатации просвета мочеточника при локализации мелких конкрементов следует отметить нормореактивность TxA2 -рецептора. Поскольку в составе ЛКТ не предусмотрены фармакологические препараты, специфически стимулирующие P2X_1 -рецептор, P2Y -рецептора и AT_1 -рецептор, то элиминация конкрементов являлась следствием включения компенсаторных механизмов, причем направленных на усиление сократительной активности ГМК. Следствием процессов образования аденозина и ингибирования ЦОГ может быть сохранение физиологического уровня релаксации ГМК. Таким образом, при ЛКТ, не включающей αAB , триггером развития компенсаторных механизмов в мочеточнике может быть активация PAC , которая сопровождается нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии/ишемии в стенке МВП, усилением пуринового метаболизма и стимуляцией P2 -рецепторов.

Исследовательский вопрос – изменяется ли активность рецепторов, обеспечивающих функционирование компенсаторных механизмов при элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника в случае назначения $\alpha\text{-AB}$? Исследование проведено через 9 сут ЛКТ и касается 11 случаев верифицированной элиминации конкрементов при использовании $\alpha\text{-AB}$ в схеме ЛКТ (2-я группа). Полученные результаты свидетельствуют о наличии гиперреактивности P2X_1 -рецепторов и AT_1 -рецепторов, нормореактивности P2Y -рецептора, A2A -рецептора, α_2 -адренорецептора и гипореактивности TxA2 -рецептора (табл. 3). Причем, судя по данным III квартиля, у части пациентов имела место гиперреактивность P2Y -рецептора.

Обнаружена корреляционная связь между активностью P2X_1 -рецептора и AT_1 -рецептора ($r_{\text{P2X-AT}} = 0,433$; $p < 0,05$), а также между активностью пуриновых P2X_1 - и P2Y -рецепторов ($r_{\text{P2X-P2Y}} = 0,543$; $p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляция между активностью A2A -рецептора и

АТ₁-рецептора, P2X₁-рецептора ($r_{A2A-AT} = -0,507$; $r_{A2A-P2X} = -0,418$ $p < 0,05$). Межгрупповой анализ не выявил значимой разницы активности рецепторов, модулирующих сокращение и расслабление ГМК, а следовательно, выраженность компенсаторных механизмов в мочеточнике не зависит от назначения α -АБ. Логично предположить, что повышение сокращения ГМК является определяющим фактором для элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника. В этой связи перспективным представляется исследование пуриновых P2-рецепторов, позволяющих при необходимости усилить сократительную активность мочеточника.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени отсутствует целостная теория регуляции моторики мочеточника при нефролитиазе, что сдерживает разработку эффективной ЛКТ. Проведенный метаанализ [10] показал, что при назначении α -АБ частота отсутствия камней в МВП была значительно выше, а время их элиминации – меньше; количество эпизодов «почечной колики», потребность в НПВП и частота госпитализации – также снижались. Считается, что эффективность назначения α_{1A} -адреноблокаторов выше при наличии у пациентов крупных конкрементов (> 5 мм) в МВП; однако, не обнаружена зависимость эффективности ЛКТ от расположения камня и типа α_{1A} -адреноблокатора. Выводы аналогичных исследований [11] во многом совпадают с вышеприведенными заключениями. Полученные нами результаты не выявили значимых различий частоты и скорости элиминации мелких (≤ 6 мм) конкрементов из средней и нижней трети мочеточника при наличии и отсутствии α -АБ в составе ЛКТ. Следовательно, релаксация ГМК вследствие воздействия α -АБ не является определяющим фактором при элиминации мелких конкрементов. Можно предположить, что при прочих равных условиях (размер конкремент и его локализация, назначение стандартной ЛКТ) трафик конкремента определяется функционированием компенсаторных механизмов, обеспечивающих перистальтику мочеточника. Для проверки этой гипотезы проанализировали активность аденозинового A2A-рецептора и TxA2-рецептора, которые могут участвовать в компенсаторных реакциях, обеспечивающих релаксацию ГМК. Оказалось, что в обеих группах на момент выведения конкрементов из мочеточника активность A2A-рецептора и TxA2-рецептора соответствовала диапазону нормореактивности. Следовательно, назначение α -АБ в составе ЛКТ не влияло на

основные механизмы релаксации гладкой мышечной ткани мочеточника.

Оставалось не ясным – влияет ли назначение α -АБ на внутриклеточные сигнальные системы, участвующие в перистальтике мочеточника при элиминации мелких конкрементов? Полученные результаты свидетельствуют, что в течение 9 сут ЛКТ независимо от назначения α -АБ элиминация конкрементов достигалась на фоне повышения активности P2X₁-рецептора и АТ₁-рецептора по сравнению с таковой на момент госпитализации пациентов ($p < 0,001$). Может ли быть связана стимуляция этих рецепторов с функционированием компенсаторных реакций, обеспечивающих сокращение мышечной оболочки МВП? Известно, что внеклеточные концентрации пурина и пиримидина повышаются в несколько раз при патологических состояниях, таких как альтерация тканей, ишемия и воспаление [12]. Доказано, что нейрогенная регуляция мышечного тонуса МВП связана с двойной активацией α_1 -адренорецепторов и P2X₁-рецептора [13]. Установлено, что пуринергическая передача сигналов посредством АТФ и норадренергической сигнализации регулируют функцию ГМК [14]. При этом паннексин-1 (Panx1), который образует крупнопористые каналы для экзоцитоза АТФ, присутствует в ГМК и обеспечивает синергизм при стимуляции α_1 -адренорецептора.

Нуклеотидные рецепторы P2X и P2Y, аденозиновые рецепторы P1 и несколько эктонуклеотидаз являются важными компонентами пути пуринергической передачи сигналов в ГМК [15]. P2X-рецепторы экспрессируются на ГМК мочевыводящих путей, причем P2X₁-рецептор считается основным в генерации сокращения мышечной ткани. Стимуляция пуринергического P2X₁-рецептора сопровождается деполяризацией и сокращением ГМК. Молекула АТФ вызывает особый интерес в связи с возможностью регуляции обеих фаз перистальтики сокращение–расслабление ГМК [16]. Приводятся данные, что пуринергические сократительные ответы ГМК поддерживаются холинергической нервной системой [17]. Приведенные факты подтверждают, что пуринергическая сигнализация может способствовать элиминации мелких конкрементов, в частности, участвуя в компенсаторных реакциях МВП.

Является ли случайной гиперреактивность АТ₁-рецептора при успешной элиминации конкрементов? При обсуждении этого вопроса необходимо учитывать следующие факты. Во-первых, АТ₁-рецепторы представлены на клеточной мембране гладкой мускулатуры МВП и при интраве-

зикальной обструкции их экспрессия повышается [18]. Показано участие ангиотензина II в регуляции пиелоуретеральной перистальтики посредством модуляции содержания Ca^{2+} в атипичных ГМК через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа [19]. Во-вторых, AT_1 -рецепторы влияют на ремоделирование мышечной ткани (гипертрофию) мочевого пузыря при его обструкции [20]. В-третьих, AT_1 -рецептор участвует в потенцировании эффектов P2X -рецептора на ГМК [21]. В этой связи отмеченная нами гиперреактивность P2X_1 -рецептора и AT_1 -рецептора, а также наличие корреляционной связи между активностью данных рецепторов отражает возможность усиления сократительной активности мышечной оболочки МВП при «торможении» трафика конкрементов. Что касается гиперреактивности пуринергических P2Y -рецепторов. Установлено, что стимуляция данного типа рецепторов вызывает стойкое повышение тонуса гладкомышечной ткани мочевого пузыря, в том числе, вследствие синергичного взаимодействия с P2X -рецептором [22]; потенцирование эффектов P2X - и P2Y -рецепторов обеспечивается за счет активации сигнального пути фосфолипаза $\text{C}\beta_{1,3}$ – инозитолтрифосфат (IP_3). Показано, что стимуляция A2A -рецептора уменьшала АДФ-индуцированное сокращение гладких мышц мочевого пузыря [23]. Таким образом, функционирование компенсаторных механизмов, влияющих на перистальтику МВП, может зависеть от типа и количества высвобождаемых нуклеотидов, а также их модификации эктонуклеотидазами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота выведения мелких конкрементов из средней трети мочеточника не зависела от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора; достигнутый эффект элиминации может быть связан с функционированием компенсаторных механизмов, обеспечивающих трафик мелких конкрементов, и воздействием фармакологических препаратов, входящих в состав литокинетической терапии. На этапе госпитализации пациентов выявленная гиперреактивность α_2 -адренорецептора может отражать участие симпатико-адреналовой системы в поддержании сократительной активности мышечной оболочки мочеточника; при этом миорелаксация обеспечивалась нормореактивностью аденозинового A2A -рецептора и ингибированием ЦОГ. При литокинетической терапии одним из триггеров компенсаторных механизмов в мочеточнике является активация ренин-ангиотензиновой системы, которая сопровождается нарушением

микроциркуляции, развитием гипоксии/ишемии в стенке МВП, усилением пуринового обмена и стимуляцией P2X -рецептора. Наличие при этом гипер- или нормореактивности пуринового P2Y -рецептора может рассматриваться как аддитивный механизм усиления сократительной активности ГМК. Нормореактивность A2A -рецептора может трактоваться как сохранение механизма релаксации мышечной оболочки в процессе трафика мелких конкрементов независимо от назначения блокатора α_{1A} -адренорецептора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Chung BI, Aron M, Hegarty NJ, Desai MM. Ureteroscopic versus percutaneous treatment for medium-size (1-2-cm) renal calculi. *J Endourol* 2008;22(2):43–46. doi: 10.1089/end.2006.9865
2. Guan NN, Gustafsson LE, Svennersten K. Inhibitory Effects of Urothelium-related Factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;121(4):220–224. doi: 10.1111/bcpt.12785
3. Bobalova J, Mutafova-Yambolieva VN. Presynaptic α_2 -adrenoceptor-mediated modulation of adenosine 5' triphosphate and noradrenaline corelease: differences in canine mesenteric artery and vein. *J Auton Pharmacol* 2001;21(1):47–55. doi: 10.1046/j.1365-2680.2001.00207.x
4. Skolarikos A, Grivas N, Kallidonis P. Members of RISTA Study Group. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology* 2015;86(6):1057–1064. doi: 10.1016/j.urology.2015.09.004
5. Harrison P, Mackie I, Mumford A. British. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Brit Journal of Haematology* 2011;155(1):30–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x
6. Al-Sofiani ME, Yanek LR, Faraday N et al. Diabetes and Platelet Response to Low-Dose Aspirin. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(12):4599–4608. doi: 10.1210/je.2018-01254
7. Chaignat V, Danuser H, Stoffel MH et al. Effects of a non-selective COX inhibitor and selective COX-2 inhibitors on contractility of human and porcine ureters in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 2008;154(6):1297–1307. doi: 10.1038/bjp.2008.193
8. Nørregaard R, Jensen BL, Topcu SO et al. Cyclooxygenase type 2 is increased in obstructed rat and human ureter and contributes to pelvic pressure increase after obstruction. *Kidney Int* 2006;70(5):872–881. doi: 10.1038/sj.ki.5001616
9. Lee SY, Lee MY, Park SH et al. NS-398 (a selective cyclooxygenase-2 inhibitor) decreases agonist-induced contraction of the human ureter via calcium channel inhibition. *J Endourol* 2010;24(11):1863–1868. doi: 10.1089/end.2009.0461
10. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RWM, Lock TMTW. α -blockers as medical expulsive therapy for ureteric stones: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2018;122(6):932–945. doi: 10.1111/bju.14454
11. Oestreich MC, Vernooij RW, Sathianathan NJ et al. Alpha-blockers after shock wave lithotripsy for renal or ureteral stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD013393. doi: 10.1002/14651858.CD013393.pub2
12. Aslam M, Gündüz D, Troidl C et al. Purinergic Regulation of Endothelial Barrier Function. *Int J Mol Sci* 2021;22(3):1207. doi: 10.3390/ijms22031207
13. Gonzalez-Montelongo MDC, Fountain SJ. Neuropeptide Y facilitates P2X_1 receptor-dependent vasoconstriction via Y_1 receptor activation in small mesenteric arteries during sympathetic neurogenic responses. *Vascul Pharmacol* 2021;136:106810. doi: 10.1016/j.vph.2020.106810

14. Billaud M, Chiu YH, Lohman A et al. A molecular signature in the pannexin1 intracellular loop confers channel activation by the $\alpha 1$ adrenoreceptor in smooth muscle cells. *Sci Signal* 2015;8(364):ra17. doi: 10.1126/scisignal.2005824
15. Yu W, Hill WG, Robson SC, Zeidel ML. Role of P2X₄ Receptor in Mouse Voiding Function. *Sci Rep* 2018;8(1):1838. doi: 10.1038/s41598-018-20216-4
16. Aronsson P, Andersson M, Ericsson T, Giglio D. Assessment and characterization of purinergic contractions and relaxations in the rat urinary bladder. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;107(1):603–613. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00554.x
17. Stenqvist J, Carlsson T, Winder M, Aronsson P. Functional atropine sensitive purinergic responses in the healthy rat bladder. *Auton Neurosci* 2020;227:102693. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102693
18. Cho ST, Park EY, Kim JC. Effect of angiotensin II receptor antagonist telmisartan on detrusor overactivity in rats with bladder outlet obstruction. *Urology* 2012;80(5):1163.e1–7. doi: 10.1016/j.urolgy.2012.05.002
19. Nguyen MJ, Hashitani H, Lang RJ. Angiotensin receptor-1A knockout leads to hydronephrosis not associated with a loss of pyeloureteric peristalsis in the mouse renal pelvis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016;43(5):535–542. doi: 10.1111/1440-1681.12560
20. Aikawa K, Sakai T, Ishibashi K et al. Involvement of angiotensin II type 1 receptor on pathological remodeling and dysfunction in obstructed bladder. *Int J Urol* 2012;19(5):457–464. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02965.x
21. Kulthinee S, Nernpermpisooth N, Poomvanicha M et al. Cold Pressor Test Influences the Cardio-Ankle Vascular Index in Healthy Overweight Young Adults. *Pulse (Basel)* 2021;9(1–2):30–37. doi: 10.1159/000517617
22. Yu W, Sun X, Robson SC, Hill WG. Extracellular UDP enhances P2X-mediated bladder smooth muscle contractility via P2Y(6) activation of the phospholipase C/inositol trisphosphate pathway. *FASEB J* 2013;27(5):1895–1903. doi: 10.1096/fj.12-219006
23. Hao Y, Wang L, Chen H et al. Targetable purinergic receptors P2Y12 and A2b antagonistically regulate bladder function. *JCI Insight* 2019;4(16):e122112. doi: 10.1172/jci.insight.122112

Сведения об авторах:

Проф. Баринов Эдуард Федорович, д-р мед. наук
83000, Россия, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID 0000-0002-8070-2242

Асс. Григорян Хачен Владимирович, канд. мед. наук
83000, Россия, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра урологии. E-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID 0000-0002-8785-1662

Малинин Юрий Юрьевич, канд. мед. наук
83000, Россия, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, заведующий кафедрой урологии. E-mail: jora2@list.ru. ORCID 0000-0002-7809-5260

About the authors:

Prof. Eduard F. Barinov, MD, PhD, DMedSci
83000 Russia, DPR, Donetsk, Ilyich Ave., 16, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology. E-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID 0000-0002-8070-2242

Ass. Khachen V. Grigoryan, MD, PhD
83000 Russia, DPR, Donetsk, Ilyich Ave., 16, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Department of Urology, E-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID 0000-0002-8785-1662

Yuriy Yu. Malinin MD, PhD
83000 Russia, DPR, Donetsk, Ilyich Ave., 16, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Head of the Department of Urology, E-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID 0000-0002-8785-1662

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый 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 conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 10.03.2022;
одобрена после рецензирования 01.09.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 10.03.2022;
approved after reviewing 01.09.2022;
accepted for publication 27.01.2023

© С.О. Мазуренко, Я.А. Накатис, О.Г. Мазуренко, А.Н. Васильев, А.А. Енькин, К.Г. Старосельский, Н.А. Самохвалова, Т.С. Семенова, А.К. Грузманов, 2023
УДК [616.61-036.12-06 : 616.71-007.234]-073.75

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-69-77

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОЗА ОСТЕОПОРОЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

*Сергей Олегович Мазуренко¹✉, Яков Александрович Накатис²,
Оксана Генриховна Мазуренко³, Александр Николаевич Васильев⁴,
Александр Анатольевич Енькин⁵, Константин Георгиевич Старосельский⁶,
Наталья Анатольевна Самохвалова⁷, Татьяна Сергеевна Семенова⁸,
Андрей Константинович Грузманов⁹*

^{1,8,9} Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Центр остеопороза и метаболических заболеваний скелета, Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Ленинградская областная больница, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

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

² nakatis@med122.com, <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

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

⁴ vasilyev53@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0529-3880>

⁵ alex-enkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2305-9673>

⁶ kng2002@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3956-1628>

⁷ tatusi_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1163-4204>

⁸ riki504@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6564-9965>

⁹ gruzmanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3531-0506>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Хроническая болезнь почек (ХБП) приводит к повышенной хрупкости костей и их переломам. Оценка риска переломов – прямой путь к их предотвращению. **ЦЕЛЬ:** оценить возможность использования ДРА для прогнозирования риска переломов у больных с ХБП 5Д стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В проспективное исследование было включено 359 пациентов (мужчин – 166, женщин – 193), получающих терапию гемодиализом. МПК оценивали с использованием ДРА. Также анализировались некоторые показатели минерального и костного обмена. С момента включения в исследование у всех пациентов регистрировались переломы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все пациенты, перенесшие переломы, имели более низкие показатели МПК и дольше получали заместительную почечную терапию (ЗПТ). Абсолютный риск переломов увеличивался по мере снижения показателей МПК. Пациенты с переломами имели более высокие уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Многовариантный регрессионный анализ показал, что комбинация показателей МПК костей предплечья, бедра, поясничных позвонков и продолжительности ЗПТ наилучшим образом предсказывают общий риск переломов. Указание на предыдущие переломы также увеличивает их риск в будущем. Риск переломов у мужчин и женщин не различался. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Риск переломов у пациентов с ХБП 5Д ст., получающих лечение гемодиализом, возрастает по мере снижения МПК, увеличения продолжительности ЗПТ, указания на предшествующие переломы, но существенно не зависит от пола пациентов. Также можно сделать вывод о возможности использования критериев, отражающих состояние МПКТ, с учетом их чувствительности и специфичности при оценке риска переломов у пациентов с ХБП 5Д ст.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; гемодиализ; остеопороз; минеральная плотность костной ткани; переломы

Для цитирования: Мазуренко С.О., Накатис Я.А., Мазуренко О.Г., Васильев А.Н., Енькин А.А., Старосельский К.Г., Самохвалова Н.А., Семенова Т.С., Грузманов А.К. Денситометрическое обоснование диагноза остеопороз у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии. *Нефрология* 2023;27(1):69-77. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-69-77

DENSITOMETRIC JUSTIFICATION OF THE DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

*Sergey O. Mazurenko^{1,2}✉, Yakov A. Nakatis^{1,2}, Oksana G. Mazurenko²,
Aleksander N. Vasilyev³, Aleksander A. Enkin⁴, Konstantin G. Staroselsky⁵,
Natalia A. Samokhvalova⁶, Tatiana S. Semenova¹, Andrey K. Grusmanov¹*

^{1,8,9} Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³ Center for Osteoporosis and Metabolic Diseases of the Skeleton, North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Pavlov University, St.-Petersburg, Russia;

⁵ Leningrad regional hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁶ City Hospital № 26, Saint Petersburg, Russia;

⁷ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

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

² nakatis@med122.com, <https://orcid.org/0000-0002-1564-3282>

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

⁴ vasilyev53@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0529-3880>

⁵ alex-enkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2305-9673>

⁶ kng2002@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3956-1628>

⁷ tatusi_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1163-4204>

⁸ riki504@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6564-9965>

⁹ gruzmanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3531-0506>

ABSTRACT

BACKGROUND. Chronic kidney disease leads to increased bone fragility and fractures. Assessing the risk of fractures is a direct way to prevent them. **THE AIM:** to assess the possibility of using DXA to predict fracture risk in patients with stage 5D CKD. **PATIENTS AND METHODS.** The prospective cohort study included 359 patients (166 men, 193 women). BMD was evaluated by DRA. Some markers of mineral and bone metabolism were also analyzed. All fractures in patients were recorded from the moment of inclusion in the study. **RESULTS.** All patients with fractures had lower BMD and received longer-term renal replacement therapy (RRT). The absolute risk of fractures increased as BMD decreased. Patients with fractures had higher levels of parathyroid hormone and alkaline phosphatase. Stepwise multivariate regression analysis showed that the combination of BMD scores of the forearm, hip, lumbar vertebrae and the duration of RRT best predicts the risk of fractures. The presence of previous fractures also increases risk for the future. Risk of fractures in man and women did not differ. **CONCLUSION.** The risk of fractures in patients with CKD 5 st. on maintenance hemodialysis increases with a decrease in BMD, an increase in the duration of RRT and the presence of previous fractures, but does not significantly depends on the gender of the patients. It is also can be concluded that it is possible to use criteria reflecting the state of BMD, taking into account their sensitivity and specificity, in assessing the risk of fractures in patients with CKD 5D st.

Keywords: chronic kidney disease; hemodialysis; osteoporosis; bone mineral density; fragility fractures

For citation: Mazurenko S.O., Nakatis Y.A., Mazurenko O.G., Vasilyev A.N., Enkin A.A., Staroselsky K.G., Samokhvalova N.A., Semenova T.S., Grusmanov A.K. Densitometric justification of the diagnosis of osteoporosis in patients with chronic kidney disease stage 5D. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):69-77 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-69-77

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) по мере прогрессирования сопровождается серьезными нарушениями минерального и костного обмена, которые нередко приводят к переломам, ухудшающим качество и сокращающим продолжительность жизни пациентов. Риск переломов у больных с уремией значительно возрастает по сравнению с общей популяцией [1]. Заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костей и, как следствие, повышающее риск их переломов, называется остеопорозом [2]. Перелом при незначительной травме (низкоэнергетический) формально является основным клиническим признаком остеопороза [3], так как прочность костей определяется их минеральной плотностью и качеством костной ткани. Минеральная плотность – количественно оцениваемый показатель, который измеряется в граммах на единицу площади или объема кости. Именно этот показатель положен в основу диагностики остеопороза до стадии переломов в общей популяции [2]. Для определения риска переломов применяют несколько методик, из которых лучшей считают оценку минеральной плотности костей (МПК) с

помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) [2]. В работе использована классификация остеопороза на основе измерения МПК, изначально применяемая для диагностики этого заболевания и прогнозирования риска переломов у женщин постменопаузального возраста [4]. Снижение МПК на одно стандартное отклонение сопровождается увеличением риска перелома в 1,5–3 раза [4]. Эта методика рекомендуется для диагностики остеопороза и оценки риска переломов у пациентов с ХБП 1–3 стадий при условии отсутствия признаков серьезных нарушений минерального обмена [5]. Однако диагноз «osteoporosis», основанный на оценке МПК, у пациентов с ХБП 5Д ст. часто подвергается сомнению, так как нет убедительных доказательств того, что анализ МПК объективно предсказывает риск переломов на этой стадии, особенно на этапе заместительной почечной терапии (ЗПТ) [6]. Объясняют эти сомнения тем, что у лиц, страдающих ХБП, прочность костей зависит не только от МПК, но и от других факторов, таких как изменение микроархитектоники, костного обмена, белкового и минерального состава кости. Минеральные и костные нарушения при ХБП драматически сказыва-

ются на всех этих характеристиках костной ткани [7, 8]. Наиболее точным методом диагностики почечных остеодистрофий, развивающихся при ХБП, считают прижизненную биопсию костной ткани с двойной тетрациклиновой меткой, и ее роль в принятии решения о выборе терапии почечной остеодистрофии общепризнана [9, 10]. Но эта инвазивная методика не может быть использована в оценке риска переломов и не применяется широко в клинической практике [9, 10]. Напротив, ДРА является неинвазивной методикой, которая может быть использована повторно для оценки изменений МПК. Накоплены достаточные данные о закономерностях изменений МПК у больных с ХБП 5Д ст., и даже о применении ее в оценке прогноза жизни пациентов [11, 12]. В представленном исследовании была поставлена цель оценить влияние изменений МПК на общий риск переломов у пациентов с ХБП 5Д ст., получающих лечение гемодиализом и, соответственно, доказать возможность диагностики остеопороза с применением ДРА.

Цель исследования – оценить возможность использования ДРА для прогнозирования риска переломов у больных с ХБП 5Д стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование включено 359 пациентов (мужчин – 166, женщин – 193) с ХБП 5Д ст., получавших лечение гемодиализом (ГД) в диализных центрах Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Средний возраст пациентов составил $45,2 \pm 11,8$ года, продолжительность ЗПТ – $72,7$ ($36,0$ – $112,0$) мес. С момента включения в исследование регистрировались все переломы, которые пациенты переносили при минимальных травмах (например падение с высоты роста). Переломы, случившиеся при значительных травмах, в статистике не учитывались. Диагностику компрессионных переломов позвонков выполняли рентгенологически. МПК оценивали методом ДРА (Hologic Discovery W) в трех отделах скелета: позвонки L1–L4, проксимальный отдел бедренной кости и дистальный отдел предплечья. Диагностические критерии T и Z, выражаемые в виде стандартного отклонения, рассчитывались прибором после измерения МПК. T-критерий показывает отличие МПК у пациента от референтных значений у взрослого человека 30 лет того же пола (пик костной массы), Z-критерий сравнивает МПК у пациента с возрастной нормой. Общее клиническое обследование больных проводили после выполнения денситометрии. Масса тела измерялась после диализа, рост – перед каждой денситометрией. У всех больных оценивали концентрацию общего кальция,

неорганического фосфата, ЩФ, сыворотке крови, ПТГ, 25-гидроксикальциферола [25(OH)D].

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica Ver. 12.0» («StatSoft, Inc.», США). Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и величины среднеквадратичного отклонения (SD). Также использовалась медиана (Me) и квартили (25%–75%) в случаях, когда это было необходимо. Межгрупповые различия оценивали с использованием t-критерия Стьюдента и Манна–Уитни. Рассчитывали чувствительность и специфичность метода в оценке риска перелома. Для анализа вероятности перелома использован метод Каплана–Мейера. F-критерий Кокса и хи-квадрат применялись для сравнения в группах. Для оценки прогностической значимости факторов, определяющих риск переломов, были использованы одновариантный и многовариантный регрессионный анализ Кокса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 359 больных на момент завершения исследования переломы были выявлены у 95 (26,5%) пациентов. Из 166 больных мужского пола переломы выявлены у 44 пациентов (26,5%). Из 193 пациенток женского пола переломы зарегистрированы у 51 (26,4%). 33 пациента перенесли 2 перелома и более. 15 пациентов (9%) имели переломы бедренной кости, и у 16 пациентов (9,6%) были выявлены переломы осевого скелета (позвонки, кости таза), 71 пациент (42,8%) имел переломы периферических отделов скелета (переломы костей предплечья, плечевой кости, костей голени, ключиц, ребер, пяточных костей). Все пациенты, перенесшие переломы бедренной кости, и 7 пациентов, перенесших переломы позвонков и тазовых костей, указывали на предшествующие переломы периферических отделов скелета.

Все пациенты с переломами имели достоверно большие сроки ЗПТ, более высокие показатели ПТГ, ЩФ (табл. 1). Индекс массы тела и длительность менопаузы/аменореи, уровень 25(OH)D в плазме крови существенно не различались в группах пациентов с переломами и без них.

Денситометрические показатели всех исследованных отделов скелета у больных с ХБП 5Д ст. с переломами были достоверно ниже показателей у больных без переломов (табл. 2). При этом самые низкие показатели МПК отмечались в костях предплечья.

Абсолютный риск традиционно используется для оценки риска переломов в исследованиях паци-

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов с ХБП 5Д без переломов и с переломами

Characteristics of CKD 5D patients without fractures and with fractures

Показатель	Переломы	Нет переломов	p
Возраст (годы)	45,4±12,2	45,2±11,9	=0,67
Возраст начала ЗПТ	38,8±12,9	39,6±12,8	=0,27
Длительность ЗПТ (месяцы)	72,0 (37,5-116,5)	48,0 (22-97)	=0,001
Менопауза (аменорея) у женщин (годы)	7,3±4,5	6,1±5,6	=0,27
Масса тела (кг)	66,9±15,5	66,3±14,7	=0,75
Индекс массы тела, кг/м ²	22,9±4,8	23,8±4,7	=0,98
25(ОН)D, нмоль/л	61,3±34,5	59,3±30,3	=0,41
иПТГ, пг/мл	688 (281 – 1227)	491 (181 – 1037)	=0,033
ЩФ, ЕД/л	417 (270 – 934)	252 (183 – 440)	=0,003

Таблица 2 / Table 2

Оценка МПК у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом, без переломов и с переломами

BMD scores of CKD patients on maintenance hemodialysis without fractures and with fractures

Индексы оценки МПК	Переломы	Нет переломов	p
T предплечья (radius total)	-3,7(-4,8 – -2,1)	-1,9 (-2,8 – -0,7)	=0,0001
Z предплечья (radius total)	-2,7(-4,8 – -2,1)	-1,3 (-2,2 – -0,2)	=0,0001
T поясничные позвонки (lumbar spine)	-2,6(-3,2 – -1,7)	-1,4 (-2,3 – -0,6)	=0,0002
Z поясничные позвонки (lumbar spine)	-2,0(-2,9 – -1,0)	-1,0 (-1,9 – -0,03)	=0,003
T бедра (total hip)	-2,3(-2,8 – -1,4)	-1,3(-2,0 – -0,7)	=0,0001
Z бедра (total hip)	-1,8(-2,2 – -1,0)	-0,9(-1,6 – -0,2)	=0,0004

Таблица 3 / Table 3

Чувствительность и специфичность критериев T и Z в отношении риска переломов у больных, получающих лечение гемодиализом

Sensitivity and specificity of T-score and Z-score in relation to the risk of fractures in patients on maintenance hemodialysis

Критерий оценки МПК (BMD score)	Чувствительность, %	Специфичность, %
T предплечья (Radius Total)	83,2	30
Z предплечья (Radius Total)	69,7	44
T поясничные позвонки (lumbar spine)	77,5	36,7
Z поясничные позвонки (lumbar spine)	66,3	49,4
T бедра	76,7	38,7
Z бедра	64	53,4

Таблица 4 / Table 4

Одновариантный регрессионный анализ (Кокса) влияния клинических показателей на риск перелома у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Univariant regression analysis (Cox) of the impact of clinical parameters on the risk of fracture in patients on maintenance hemodialysis

Исследуемый показатель	β	χ^2	p
иПТГ	0,0004	5,2	=0,023
ЩФ	0,01	4,1	=0,028
Длительность ЗПТ (мес)	-0,03	83,9	=0,0001

ентов с остеопорозом. Из рис. 1 видно, что абсолютный риск перелома в группах больных увеличивается по мере снижения критериев T и Z, отражающих снижение МПК в сравнении с референтными нормами.

При сравнении диагностической значимости критериев T и Z установлено, что критерий T во всех анализируемых зонах обладает боль-

шей чувствительностью, но критерий Z – большей специфичностью в предсказании переломов. Критерий T костей предплечья, отражающий МПК кортикальной кости, оказался наиболее чувствительными, а критерий Z костей предплечья – наиболее специфичным индикатором возможного перелома (табл. 3).

Для доказательства возможности использования общепопуляционной классификации остеопороза в оценке риска переломов у больных с ХБП 5Д ст., исследованная группа диализных пациентов была разделена по значению критерия T на три подгруппы: «Норма» $T > -1,0$; «Остеопения» $-1,0 < T < -2,5$; «Остеопороз» $T \leq -2,5$ (рис. 3–5). Количество переломов достоверно возрастало в подгруппах пациентов, разделенных по критерию T.

Указание в анамнезе пациента на предшествующие переломы, полученные при незначительных травмах, значительно увеличивало риск последующих переломов (рис. 6).

Несмотря на то, что в общей популяции женщины чаще страдают от переломов, сравнение совокупной доли диализных пациентов без переломов с применением регрессионной модели Кокса не обнаружило достоверных различий между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$) (рис. 7).

Для оценки вклада изученных показателей в определение риска переломов был выполнен одновариантный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Из клинических пока-

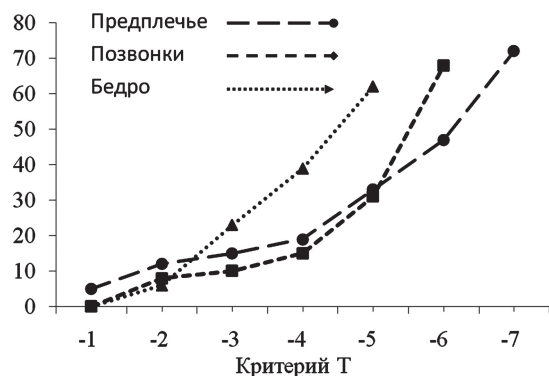


Рисунок 1. Влияние значений критерия Т трех отделов скелета на абсолютный риск переломов (%) у пациентов с ХБП 5 Д ст., получающих лечение гемодиализом.

Figure 1. The influence of the T-score of the three sites of the skeleton on the absolute risk of fractures (%) in patients with CKD 5 D st on maintenance hemodialysis.

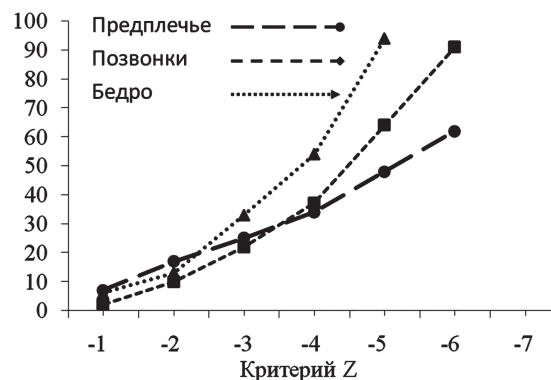


Рисунок 2. Влияние значений критерия Z трех отделов скелета на абсолютный риск переломов (%) у обследованных пациентов с ХБП 5 Д ст., получающих лечение гемодиализом.

Figure 2. The influence of the Z-score of the three sites of the skeleton on the absolute risk of fractures (%) in patients with CKD 5 D st on maintenance hemodialysis.

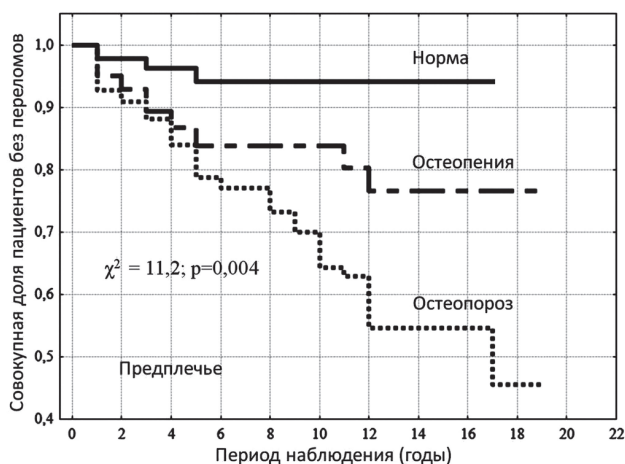


Рисунок 3.

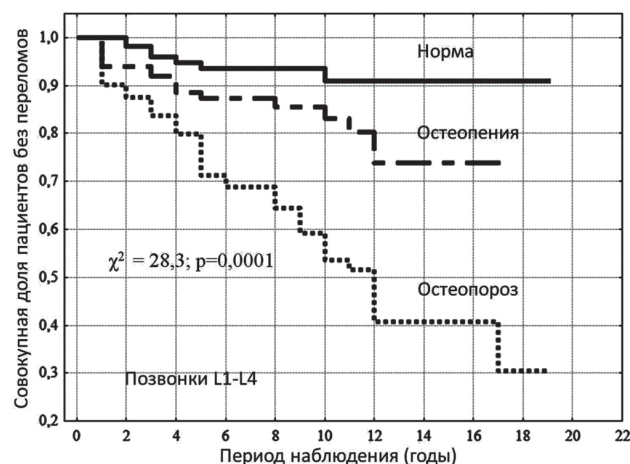


Рисунок 4.

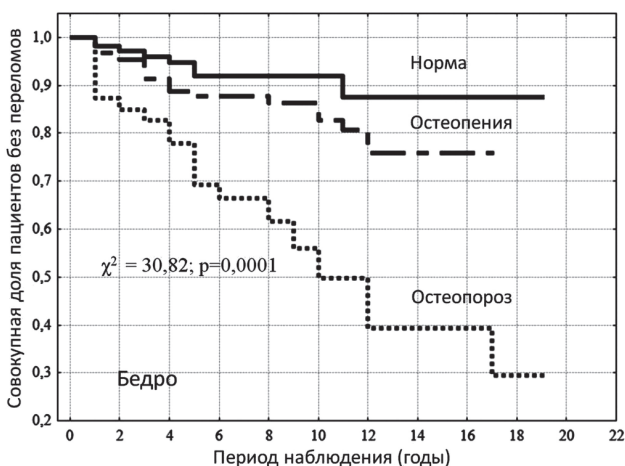


Рисунок 5.

зателей у больных с ХБП 5 Д ст., слабое, но статистически достоверное влияние на риск перелома оказывали уровни ПТГ и ЩФ. Наиболее значимо влияла на риск переломов общая продолжительность ЗПТ (табл. 3).

Другие клинические показатели и факторы, анализируемые в исследовании, достоверного влияния на риск переломов не проявили. Одновариантный регрессионный анализ показал ста-

Рисунок 3, 4, 5. Увеличение доли пациентов с ХБП 5 Д ст., получающих лечение гемодиализом, с переломами классифицированных по Т-критерию оценки МПК на группы: «норма», «osteopenia», «osteoporosis».

Figure 3, 4, 5. An increase in the proportion of patients with CKD 5D st on maintenance hemodialysis with fractures classified according to the T-score of BMD assessment into the groups: "normal", "osteopenia", "osteoporosis".

тистически значимый вклад денситометрических показателей всех исследуемых зон скелета в оценку риска переломов (табл. 4). При этом критерий Т демонстрировал более тесную связь с риском переломов в сравнении с критерием Z этих же зон.

Для оценки вклада всех изученных показателей в определение общего риска переломов у исследуемых пациентов был выполнен многовариантный регрессионный анализ риска переломов методом пропорциональных интенсивностей Кокса, представленный в табл. 6.

Многовариантный регрессионный анализ прогностической значимости денситометрических и клинических показателей показал, что одновременное использование критерия Т костей предплечья, бедра и позвонков в убывающем порядке в сочета-

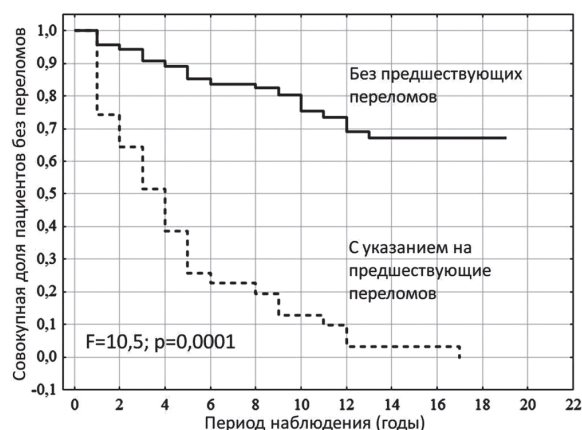


Рисунок 6. Сравнение частоты переломов у больных с ХБП 5Д ст., получающих лечение гемодиализом, с указанием на предшествующие переломы и без таковых.

Figure 6. Comparison of the frequency of fractures in patients with CKD 5D st on maintenance hemodialysis with previous fractures and without them.

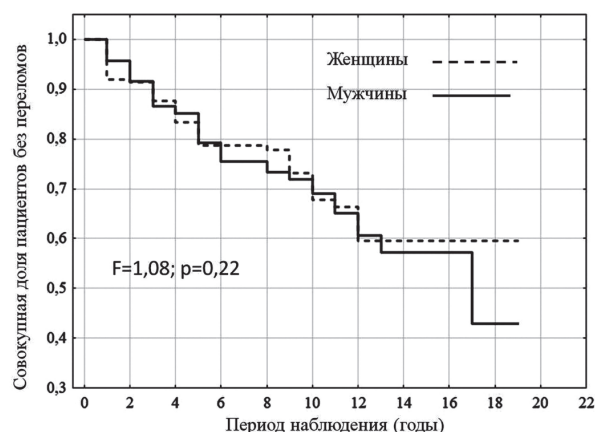


Рисунок 7. Сравнение частоты переломов у больных мужского и женского пола, получающих лечение гемодиализом.

Figure 7. Comparison of the frequency of fractures in male and female patients on maintenance hemodialysis.

нии с общей продолжительностью ЗПТ наиболее достоверно предсказывает общий риск переломов у обследуемых пациентов, получающих лечение гемодиализом. Добавление показателей ПТГ и ЩФ существенно не влияло на результаты анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в исследовании данные показали, что переломы у пациентов с ХБП 5Д ст. встречаются часто (более четверти пациентов), поражая преимущественно периферические отделы скелета. Основными клиническими факторами высокого риска переломов оказались повышенные уровни ПТГ, ЩФ, продолжительность ЗПТ (см. табл. 1 и 3) и указание на предшествующие переломы (см. рис. 6). Пациенты мужского и женского пола с ХБП 5Д стадии оказались одинаково подвержены риску переломов (рис. 6) в отличие от людей с нормальной функцией почек [13] и даже пациентов с ХБП с функционирующим трансплантатом почки [14],

Таблица 5 / Table 5

Одновариантный регрессионный анализ (Кокса) влияния критериев Т и Z на риск перелома у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Univariate regression analysis (Cox) of the impact of T-score and Z-score on the risk of fractures in patients on maintenance hemodialysis

Критерий оценки МПК (BMD score)	β	χ^2	p
Т предплечья (radius total)	-0,22	11,3	=0,001
Z предплечья (radius total)	-0,16	6,5	=0,01
Т позвонков L1-L4 (lumbar spine)	-0,26	11,8	=0,006
Z позвонков L1-L4 (lumbar spine)	-0,17	6,4	=0,01
Т бедра (total hip)	-0,33	10,5	=0,001
Z бедра (total hip)	-0,24	6,3	=0,01

Таблица 6 / Table 6

Многовариантный регрессионный анализ (Кокса) влияния показателей МПК и продолжительности ЗПТ на риск переломов у пациентов с ХБП 5Д ст., получающих лечение гемодиализом

Regression multivariate analysis (Cox model) of the impact of BMD scores and duration of RRT on the risk of fractures in patients with CKD 5D st on maintenance hemodialysis

Критерий оценки МПК (BMD score)	χ^2	p
ЗПТ + Т предплечья (radius total)	115,1	=0,001
ЗПТ + Т поясничных позвонков (lumbar spine)	99,3	=0,001
ЗПТ + Т бедра (total hip)	103,3	=0,001
ЗПТ + Z предплечья (radius total)	107,4	=0,001
ЗПТ + Z поясничных позвонков (lumbar spine)	93,6	=0,001
ЗПТ + Z бедра (total hip)	97,8	=0,001

среди которых женщины чаще страдают от переломов, чем мужчины. Такие показатели, как возраст пациентов, масса тела, индекс массы тела, уровень 25(ОН)D и продолжительность менопаузы (аменореи), не продемонстрировали существенного влияния на риск переломов. Мы не смогли проанализировать все факторы, негативно или положительно влияющие на прочность костной ткани у больных с ХБП 5Д ст. за все время ЗПТ. Но именно продолжительность ЗПТ послужила объединяющим фактором для всех негативных влияний на костную ткань пациентов, находящихся на гемодиализе. Уравнивающим действием этих негативных влияний, видимо, можно объяснить отсутствие существенной разницы частоты переломов у пациентов мужского и женского пола. Основной же целью исследования было доказательство закономерного повышения риска переломов по мере снижения МПК и, соответственно, возможности использования ДРА для прогнозирования этого риска. Пациенты с ХБП 5Д ст. имели более низкие показатели МПК в трех стандартно исследованных отделах скелета (см. табл. 2), абсолютный риск перелома

повышался по мере уменьшения критериев T и Z. При этом критерий T демонстрировал большую чувствительность, а критерий Z – специфичность в отношении этого риска (см. табл. 5). Распределение пациентов по критерию T на подгруппы «Норма» $T > -1,0$, «Остеопения» $-1,0 < T < -2,5$ и «Остеопороз» $T \leq -2,5$, согласно классификации ВОЗ, принятой для описания результатов денситометрии для женщин постменопаузального возраста и мужчин старше 50 лет [15], показало закономерное возрастание риска переломов по мере снижения МПК (см. рис. 3–5). Мы приняли во внимание относительно молодой возраст пациентов, включенных в исследование (средний возраст $45,2 \pm 11,8$ года). Но критерий Z, который рекомендуется использовать в общей популяции для оценки МПК у женщин до начала менопаузы и мужчин моложе 50 лет [2], у пациентов с ХБП 5Д ст. демонстрировал меньшую прогностическую значимость в сравнении с критерием T (см. табл. 4). Многовариантный регрессионный анализ прогностической значимости денситометрических и клинических показателей показал, что одновременное использование критерия T исследованного отдела скелета в сочетании с общей продолжительностью ЗПТ наиболее достоверно предсказывает общий риск переломов у обследуемых пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом. При этом комбинация продолжительности ЗПТ, критерия T костей предплечья и проксимального отдела бедра демонстрировали лучшую прогностическую значимость в сравнении с критерием T поясничных позвонков. Также следует иметь в виду, что мы рассчитывали общий риск переломов, а не перелом конкретной кости. Несомненно, что снижение МПК проксимального отдела бедра будет лучшим образом предсказывать риск переломов проксимального отдела бедренной кости, а снижение МПК поясничных позвонков – перелом позвоночника. Большая часть зарегистрированных переломов у обследованных пациентов поражали периферические отделы скелета, и логично показатели МПК костей предплечья демонстрировали лучшую прогностическую значимость. Но все пациенты, перенесшие переломы бедренной кости, и значительная часть пациентов, перенесших переломы позвонков и тазовых костей, указывали на предшествующие переломы периферических отделов скелета. В нашем исследовании не ставилась цель сравнения риска переломов в общей популяции и у пациентов с ХБП 5Д ст. Уже доказано, что этот риск у больных, страдающих ХБП, значительно повышается, а переломам подвержены пациенты более молодого возраста [1]. Мы также понимаем несовершенство используемой в

рутинной практике классификации ВОЗ для описания результатов денситометрии для женщин постменопаузального возраста и мужчин старше 50 лет. Так, установлено, что большинство переломов в общей популяции регистрируются у лиц старших возрастных групп с показателями МПК, классифицируемыми как остеопения [16]. Риск переломов в общей популяции возрастает приблизительно в 8 раз и более у пациентов с критерием $T \leq -2,5$ (остеопороз) в сравнении с лицами с нормальными показателями МПК. Но у пациентов с остеопенией ($-1,0 < T < -2,5$) этот риск также возрастает по мере снижения МПК, просто в меньшей степени [16]. При этом типичные для остеопороза переломы наблюдаются у пожилых людей и с нормальными показателями МПК [17]. Таким образом, градации «норма», «osteопения», «osteопороз» приняты в значительной степени условно, для выделения групп повышенного риска переломов и облегчения принятия решения врачом о начале профилактического лечения. Несовершенство принятой градации результатов денситометрии было одной из причин разработки программы FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), которая в дополнение к результатам денситометрии использует еще 11 пунктов для оценки риска переломов, в частности у лиц с нормальными и не очень низкими показателями МПК (osteопенией) [2]. Предполагается, что программа FRAX также может быть использована у лиц с нарушенной функцией почек [18]. Но нет убедительных доказательств о преимуществах FRAX перед ДРА для прогнозирования риска переломов у пациентов, получающих лечение гемодиализом или перенесших трансплантацию почки. В программу FRAX не включены специфические характеристики больных с ХБП 5Д ст., которые могут влиять на риск переломов, в частности продолжительность ЗПТ. Полученные в нашем исследовании данные позволяют оценивать риск переломов у пациентов с ХБП 5Д ст., комбинируя результаты денситометрии и продолжительности ЗПТ (см. табл. 6). Указание на предшествующие переломы при минимальных травмах, например падение с высоты роста, как и в общей популяции, еще больше увеличивает риск повторных переломов (рис. 6). Денситометрия не является методом диагностики почечных остеодистрофий, а также нарушений минерального и костного обмена. Это лишь ценный инструмент, позволяющий оценивать изменение МПК, и как показывает опыт и представленное исследование, риск переломов, в частности у пациентов с ХБП 5Д ст. В работе с пациентом врач обязан принимать в рассмотрение все данные, начиная с жалоб и истории заболевания пациента, указаний

на предшествующие переломы и их характер, и только после этого планировать комплексное обследование, в которое иногда должна быть включена оценка МПК. Повторное исследование МПК позволяет оценивать скорость ее потери или прибавки, если пациент получает адекватное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных в представленном исследовании данных, можно сделать вывод о возможности использования критериев, отражающих состояние МПК, с учетом их чувствительности и специфичности в оценке риска переломов у больных с ХБП 5Д ст., получающих лечение гемодиализом. Также авторы предполагают правомочность диагноза «остеопороз» у этой категории пациентов при отсутствии данных трепанобиопсии, при наличии клинических проявлений (низкоэнергетические переломы) в сочетании с показателями МПК. Указание на предшествующие переломы и значительную продолжительность ЗПТ увеличивает риск будущих переломов и должно учитываться в разработке прогностических моделей, наряду с показателями МПК. При этом влияние пола на риск переломов у больных с ХБП 5Д ст., получающих лечение гемодиализом, уменьшено.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Goto NA, Weststrate ACG, Oosterlaan FM et al. The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2020 Jan;31(1):13–29. doi: 10.1007/s00198-019-05190-5
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019 Jan;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001 Feb 14;285(6):785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785
- Ross PD, Wasnich RD, Vogel JM. Detection of prefracture spinal osteoporosis using bone mineral absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1988 Feb;3(1):1–11. doi: 10.1002/jbmr.5650030103. PMID: 3213600
- Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017;92(6):1343–1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021
- Isakova T, Nickolas TL, Denburg M et al. KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2017; 70:737–751. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019
- Мазуренко СО, Шишкин АН, Мазуренко ОГ. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий. *Нефрология* 2002;6(2):15–27. doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-2-15-27
- Mazurenko SO, Shishkin AN, Mazurenko OG. Bone remodeling and pathophysiology of renal osteodystrophie. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2002;6(2):15–27. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-2-15-27
- Cannata-Andia JB, Martín-Carro B, Martín-Virgala J et al. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int* 2021 Apr;108(4):410–422. doi: 10.1007/s00223-020-00777-1
- Drueke, Tilman B. Bone biopsy in chronic kidney disease: still an option? *Brazilian Journal of Nephrology, Epub May 18, 2020.* doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2020-0035
- Mazzaferro S, Pasquali M. Bone biopsy in chronic kidney disease: still neglected and in need of revitalization. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Jan 25;36(2):202–204. doi: 10.1093/ndt/gfaa269
- Iseri K, Qureshi AR, Dai L et al. Bone mineral density at different sites and 5 years mortality in end-stage renal disease patients: A cohort study. *Bone* 2020;130:115075. doi: 10.1016/j.bone.2019.115075
- Мазуренко СО, Накатис ЯА, Енькин АА, и др. Значение оценки минеральной плотности костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности у пациентов, получающих лечение гемодиализом. *Тер арх* 2020;92(6):33–36. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000277
- Mazurenko SO, Nakatis YA, Enkin AA, et al. The value of bone mineral density assessment by dual-energy x-ray absorptiometry for prediction of cardiovascular mortality in patients treated with hemodialysis. *Ter Arkh* 2020 Jul 9;92(6):33–36. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.06.000277
- Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM et al. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull* 2020 May 15;133(1):105–117. doi: 10.1093/bmb/ldaa005
- Мазуренко СО, Семенова ЕВ, Мазуренко ОГ, и др. Прогнозирование риска переломов у пациентов с трансплантатом почки. *Нефрология* 2022;26(1):44–49. doi:10.36485/1561-6274-2022-26-1-44-49
- Mazurenko SO, Semenova EV, Mazurenko OG et al. Predicting the risk of fractures in kidney transplant recipients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):44–49. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-44-49
- Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G et al. International Society for Clinical Densitometry. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006 Jan-Mar;9(1):22–30. doi: 10.1016/j.jocd.2006.05.004
- Zhang J, Morgan SL, Saag KG. Osteopenia: debates and dilemmas. *Curr Rheumatol Rep* 2013 Dec;15(12):384. doi: 10.1007/s11926-013-0384-5
- Pasco JA, Lane SE, Brennan SL et al. Fracture risk among older men: osteopenia and osteoporosis defined using cut-points derived from female versus male reference data. *Osteoporos Int* 2014 Mar;25(3):857–862. doi: 10.1007/s00198-013-2561-9
- Jafari M, Anwar S, Kour K et al. T Scores, FRAX, Frailty Phenotype, Falls, and Its Relationship to Fractures in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Can J Kidney Health Dis* 2021 Aug 24;8:20543581211041184. doi: 10.1177/20543581211041184

Сведения об авторах:

Проф. Мазуренко Сергей Олегович, д-р мед. наук 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. 194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Культуры, д. 4. Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства». Центр остеопороза и метаболических заболеваний скелета. Тел.: +79117942845; E-mail: dr_mazurenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1915-2237

Проф. Накатис Яков Александрович, д-р мед. наук 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. Санкт-Петербургский государственный университет. 194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Культуры, д. 4. Северо-Западный

окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», Почетный Президент. Тел.: +79219633149; E-mail: nakatis@med122.com; ORCID: 0000-0002-1564-3282

Мазуренко Оксана Генриховна, канд. мед. наук
194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Культуры, д. 4. Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства». Центр остеопороза и метаболических заболеваний скелета, врач рентгенолог. Тел.: +79217552708; E-mail: ostcenter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1922-5309

Васильев Александр Николаевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, нефролог. Тел.: +79219097590; E-mail: vasilyev53@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0529-3880

Енькин Александр Анатольевич
194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45, к. 2. Ленинградская областная клиническая больница, нефролог. Тел.: +79219987542; E-mail: alex-enkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2305-9673

Старосельский Константин Георгиевич
196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко д. 2. Городская больница № 26, нефролог. Тел.: +79052846301; E-mail: kng2002@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3956-1628

Самохвалова Наталья Анатольевна
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, нефролог. Тел.: +79213087511; E-mail: tatusi_69@mail.ru; ORCID:0000-0003-1163-4204

Семенова Татьяна Сергеевна
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней, аспирант. Тел.: +79117243089; E-mail: riki504@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6564-9965

Грузманов Андрей Константинович
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней, врач-ординатор. Тел.: +79818106502; gruzmanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3531-0506

About the authors:

Prof. Mazurenko Sergey Olegovich, MD, PhD, DMedSci,
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, 7-9 Universitetskaya Embankment. Saint Petersburg State University. Department of Propaedeutics of Internal Diseases. 194291 Russia, St-Petersburg, Kultury St. 4. North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov of Federal Medical and Biological Agency. Center for Osteoporosis and Metabolic Diseases of the Skeleton. Phone: +79117942845; E-mail: dr_mazurenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1915-2237

Prof. Nakatis Yakov Aleksandrovich, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, 7-9 Universitetskaya Embankment. Saint Petersburg State University. 194291 Russia, St-Petersburg, Kultury St. 4. North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov of Federal Medical and Biological Agency. Honorary President. Phone: +79219633149; E-mail: nakatis@med122.com; ORCID: 0000-0002-1564-3282

Mazurenko Oksana Genrihovna, MD, PhD.
Affiliations: 194291 Russia, St-Petersburg, Kultury St. 4. North-

Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov of Federal Medical and Biological Agency. Center for Osteoporosis and Metabolic Diseases of the Skeleton. Radiologist. Phone: +79217552708; E-mail: ostcenter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1922-5309

Vasilyev Aleksander Nikolaevich
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St-Petersburg State Medical University. Nephrologist. Phone: +79219097590; E-mail: vasilyev53@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0529-3880

Enkin Aleksander Anatolievich,
Affiliations: 194291, Russia, St-Petersburg, Lunacharsky pr. 45. K.2. Leningrad regional hospital. Nephrologist. Phone: +79219987542; E-mail: alex-enkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2305-9673

Staroselsky Konstantin Georgievich
Affiliations: 196247, Russia, St-Petersburg, Kostushko st 2. City Hospital № 26. Nephrologist. Phone: +79052846301; E-mail: kng2002@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3956-1628

Samokhvalova Natalia Anatolievna
Affiliations: 191015, Russia, St-Petersburg, Kirochnaya st., 41. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Nephrologist. Phone: +79213087511; E-mail: tatusi_69@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1163-4204.

Semenova Tatiana Sergeevna
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, 7-9 Universitetskaya Embankment. Saint Petersburg State University. Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Postgraduate student. Phone: +79117243089; E-mail: riki504@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6564-9965

Gruzmanov Andrey Konstantinovich
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, 7-9 Universitetskaya Embankment. Saint Petersburg State University. Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Resident-doctor. Phone: +79818106502; gruzmanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3531-0506.

Вклад авторов: Мазуренко С.О. – идея, разработка методологии, научное руководство, сбор материала, обработка материала, написание и научное редактирование статьи; Накатис Я.А. – техническое обеспечение, научное редактирование статьи; Мазуренко О.Г. – сбор материала, обработка материала; Васильев А.Н. – сбор материала; Енькин А.А. – сбор материала; Самохвалова Н.А. – сбор материала; Старосельский К.Г. – сбор материала; Семенова Т.С. – обработка материала; Грузманов А.К. – обработка материала.

Contribution of the authors: Mazurenko S.O. – research concept, methodology development, scientific management, material collection, material processing, article writing, scientific text editing; Nakatis Y.A. – technical support, scientific text editing; Mazurenko O.G. – material collection, material processing; Vasilyev A.N. – material collection; Enkin A.A. – material collection; Staroselsky K.G. – material collection; Samokhvalova N.A. – material collection; Semenova T.S. – material processing; Gruzmanov A.K. – material processing

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

Статья поступила в редакцию 20.09.2022;
одобрена после рецензирования 15.01.2023;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 20.09.2022;
approved after reviewing 15.01.2023;
accepted for publication 27.01.2023

© Н.Ю. Коростелева, А.Ш. Румянцев, М.Х. Хасун, Б.Г. Лукичев, Э.Б. Лебедева, Е.В. Григорян, Н.Н. Кулаева, 2023
УДК [616.61-036.12 +616.12-005.4] : 159.944

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-78-85

ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Наталья Юрьевна Коростелева^{1✉}, Александр Шаликович Румянцев²,
Мохамад Халедович Хасун³, Борис Георгиевич Лукичев⁴,
Эльвира Борисовна Лебедева⁵, Екатерина Викторовна Григорян⁶,
Наталья Николаевна Кулаева⁷*

^{1, 5, 6} НИИ нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

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

^{2, 3, 4} кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

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

¹ natkor_spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9455-1043

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

³ nefrolog2013@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5722-8693

⁴ ORCID: 0000-0002-4768-3780

⁵ Lebedeva.elv@yandex.ru, ORCID: org/0000-0001-6624-5228

⁶ kate-piter@bk.ru, ORCID: 0000-0002-0285-4179

⁷ kulaevanat@mail; ORCID: 0000-0003-2704-679x

РЕФЕРАТ

Оценку физической работоспособности пациентов обычно проводят по результатам теста с 6-минутной ходьбой, которые, в первую очередь, ассоциируют с сердечной или дыхательной недостаточности. **ЦЕЛЬ:** проанализировать результаты теста с 6-минутной ходьбой с клинико-лабораторными показателями у пациентов с ХБП 5д, включая критерии белково-энергетической недостаточности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 67 человек с ХБП С5Д, из них 42 мужчины и 25 женщин, средний возраст $49,0 \pm 14,9$ и $57,2 \pm 15,5$ лет соответственно, $p=0,036$. Длительность ЗПТ у мужчин – $96,1 \pm 80,3$ мес, у женщин – $100,7 \pm 66,1$ мес, $p=0,810$. Диагноз ишемической болезни сердца установлен у 22 человек, 7 из них перенесли ОИМ. Мышечную силу скелетной мускулатуры оценивали при помощи кистевого динамометра, работоспособность скелетной мускулатуры – при проведении теста с 6-минутной ходьбой. Все пациенты заполняли пищевые дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение 3 дней. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Нагрузку ходьбой легче всего переносили пациенты без клинических проявлений ИБС. Между пациентами с и без ОИМ в анамнезе число баллов по шкале Борга было сопоставимо и достигало максимальных значений. Наиболее высокая концентрация С-реактивного белка и наиболее низкая концентрация альбумина сыворотки отмечалась у пациентов, перенесших ОИМ. Выявлены взаимосвязи между альбумином сыворотки с С-реактивным белком и результатами теста с 6-минутной ходьбой, а также между индексом массы миокарда левого желудочка с результатами теста с 6-минутной ходьбой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Гипертрофия левого желудочка маскирует клинические признаки снижения физической работоспособности, но увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Результаты теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ИБС следует оценивать более детально. Необходимо проведение ряда исследований, которые позволили бы уточнить, как нужно изменять диетические рекомендации в зависимости от уровня системного воспаления при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, гипертрофия левого желудочка, системное воспаление

Для цитирования: Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш., Хасун М.Х., Лукичев Б.Г., Лебедева Э.Б., Григорян Е.В., Кулаева Н.Н. Физическая работоспособность пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии и ишемической болезнью сердца. *Нефрология* 2023;27(1):78-85. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-78-85

PHYSICAL PERFORMANCE OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D AND CORONARY HEART DISEASE

*Natalya Yu. Korosteleva^{1✉}, Aleksandr Sh. Rumyantsev², Mohamad Kh. Khasun³,
Boris G. Lukichev⁴, Elvira B. Lebedeva⁵, Ekaterina V. Grigoryan⁶, Natalya N. Kulaeva⁷*

^{1, 5, 6} Research Institute of Nephrology, Pavlov Saint-Petersburg State University named after Academician I.P.Pavlova, St. Petersburg, Russia

² Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^{2, 3, 4} Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov Saint-Petersburg State University named after Academician I.P.Pavlova, St. Petersburg, Russia

⁷ Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Neurology, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

¹ natkor_spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9455-1043

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

³ nefrolog2013@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5722-8693

⁴ ORCID: 0000-0002-4768-3780

⁵ Lebedeva.elv@yandex.ru, ORCID: org/0000-0001-6624-5228

⁶ kate-piter@bk.ru, ORCID: 0000-0002-0285-4179

⁷ kulaevanat@mail; ORCID: 0000-0003-2704-679x

ABSTRACT

BACKGROUND. Assessment of physical performance in patients is usually based on the results of the 6-minute walk test, which is primarily associated with heart or respiratory failure. **THE AIM:** to analyze the results of the 6-minute walk test with clinical and laboratory parameters of patients with CKD 5D, including criteria for protein-energy malnutrition. **PATIENTS AND METHODS.** 67 people with CKD 5D were examined, including 42 men and 25 women, mean age 49.0 ± 14.9 and 57.2 ± 15.5 years, respectively, $p=0.036$. The duration of RRT in men was 96.1 ± 80.3 months, in women 100.7 ± 66.1 months, $p=0.810$. The diagnosis of coronary heart disease was established in 22 people, 7 of them had AMI. The muscle strength of the skeletal muscles was assessed using a hand dynamometer, the performance of the skeletal muscles – during a test with a 6-minute walk. All patients filled out food diaries, where they indicated the qualitative and quantitative composition of the food which they consumed for 3 days. **RESULTS.** Walking load was most easily tolerated by patients without clinical manifestations of CAD. Between patients with and without AMI in history, the number of points on the Borg scale was comparable and reached the maximum values. The highest concentration of C-reactive protein and the lowest concentration of serum albumin were observed in patients who had had AMI. Relationships were found between serum albumin with C-reactive protein and the results of the 6-minute walk test, as well as between the mass index of the left ventricular myocardium with the results of the 6-minute walk test. **CONCLUSION.** Left ventricular hypertrophy masks the clinical signs of reduced physical performance, but increases the risk of cardiovascular complications. The results of the 6-minute walk test in patients with CAD should be evaluated in more detail. A number of studies are needed to clarify how dietary recommendations should be modified depending on the level of systemic inflammation in CKD.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, protein-energy deficiency, left ventricular hypertrophy, systemic inflammation

For citation: Korosteleva N.Yu, Rumyantsev A.Sh., Khasun M.Kh., Lukichev B.G., Lebedeva E.B., Grigoryan E.V., Kulaeva N.N. Physical performance of patients with chronic kidney disease stage 5D and coronary heart disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):78-85 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-78-85

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциируется с ухудшением физического состояния вследствие комплекса причин: малоподвижного образа жизни, нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушений водно-электролитного баланса, субклиническим воспалительным состоянием [1]. Симптомы немотивированной утомляемости, обычно наблюдаемые у пациентов с ХБП, могут усугубляться по мере увеличения длительности заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Физическая работоспособность – один из ключевых факторов, определяющих прогноз у пациентов с ХБП 5д стадии [2]. Снижение этого показателя обычно расценивают как признак белково-энергетической недостаточности или саркопении [3, 4]. Не вдаваясь в полемику относительно терминологии, оценку физической работоспособности у пациентов обычно проводят по результатам теста с 6-минутной ходьбой [5]. При этом учитывают не только расстояние, которое прошел

пациент, но и используют шкалу Борга, которая объединяет 2 важных лимитирующих фактора – одышку и мышечную слабость. Определены соотношения между пройденным расстоянием и пиковым потреблением кислорода, что традиционно ассоциируют с состоянием кардиореспираторной системы. Однако то, что у диализных пациентов мышечная слабость может быть обусловлена белково-энергетической недостаточностью, учитывается далеко не всегда.

Целью нашего исследования было проанализировать результаты теста с 6-минутной ходьбой с клинико-лабораторными показателями у пациентов с ХБП 5д, включая критерии белково-энергетической недостаточности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 67 человек с ХБП С5Д, из них 42 мужчины и 25 женщин, средний возраст – $49,0 \pm 14,9$ и $57,2 \pm 15,5$ лет соответственно, $p=0,036$. Длительность ЗПТ у мужчин – $96,1 \pm 80,3$ мес, у женщин – $100,7 \pm 66,1$ мес, $p=0,810$. Процедуры ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч

на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,7–2,1 м². Критерии включения: ХБП С5д, длительность ЗПТ не менее 1 года, комплаентность. Критерии исключения: возраст старше 70 лет, заболевания суставов нижних конечностей, рефрактерная артериальная гипертензия, тахикардия, обмороки при физической нагрузке, сахарный диабет, когнитивные нарушения, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, стенокардия III–IV функционального класса, хронические заболевания печени и кишечника, госпитализация по любому поводу в течение последних 3 мес, признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, онкологическое заболевание, злоупотребление алкоголем, трансплантации почки в анамнезе.

Основной причиной развития терминальной почечной недостаточности послужили хронический гломерулонефрит – у 24, аутоиммунно-доминантная поликистозная болезнь почек – у 9, хронический пиелонефрит – у 3, гипертоническая болезнь – у 10 и прочие заболевания – у 21 человека. Распространенность перечисленных патологических состояний у мужчин и женщин не различалась. В табл. 1 представлена клинко-лабораторная характеристика пациентов. Средняя доза диализа соответствовала существующим рекомендациям. В целом, группу обследуемых можно охарактеризовать как клинически стабильную. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) установлен у 22 человек, 7 из них перенесли ОИМ.

Мышечную силу скелетной мускулатуры оценивали при помощи кистевого динамометра «Hydraulic Hand Dynamometer 200 lbs» («North Coast Medical Precision Instruments», США). Нормальными показателями считали для мужчин – не менее 27, для женщин – не менее 16 кг на бесфистульной руке. Работоспособность скелетной мускулатуры оценивали при проведении 6-минутного прогулочного теста [6]. Тест проводили не ранее, чем через 3 ч после последнего приема пищи. Все испытуемые воздерживались в течение 24 ч от употребления алкоголя и тяжелых упражнений, вызывавших одышку, а также в течение не менее 6 ч от приема кофеинсодержащих препаратов и пищевых продуктов. Тест выполняли не ранее 3 ч после приема пищи [5]. Учитывали число баллов по 10-балльной шкале Борга [7]: 0 – состояние покоя; 1 – очень легко; 2 – легко; 3 – умеренная нагрузка; 4 – довольно тяжело; 5 – тяжело; 6 – тяжело; 7 – очень тяжело; 8 – очень

тяжело; 9 – очень-очень тяжело; 10 – максимальная нагрузка.

Предельным значением, используемым для определения низкой работоспособности скелетной мускулатуры, являлось прохождение дистанции при выполнении 6-минутного теста менее 400 м [4]. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение 3 дней. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали «Клинические практические рекомендации по питанию при ХБП KDOQI»: в редакции 2020 г. [8].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции оценивали по величине среднего $\pm$ среднеквадратического отклонения $M \pm \sigma$ либо медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me (Q1–Q3). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки

Таблица 1 / Table 1

**Клинко-лабораторная характеристика
пациентов, $M \pm \sigma$**
**Clinical and laboratory characteristics
of patients, $M \pm \sigma$**

Показатель	M	σ
САД до ГД, мм рт ст	130	22
ДАД до ГД, мм рт ст	77	12
Дельта массы тела, кг	2,2	0,7
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5	0,4
Гемоглобин, г/л	108	11
Лимфоциты, тыс.	1,69	0,70
СОЭ, мм/ч	27	13
еКТ/V, ед	1,39	0,16
Креатинин до ГД, мкмоль/л	1087	275
Мочевина до ГД, ммоль/л	28,0	6,5
Калий до ГД, ммоль/л	5,5	0,6
Натрий до ГД, ммоль/л	137	3
Кальций до ГД, ммоль/л	2,2	0,2
Неорганический фосфат до ГД, ммоль/л	2,1	0,5
Общий белок, г/л	67,4	5,8
Альбумин, г/л	35,6	4,1
Холестерин общий, ммоль/л	4,3	1,1
Триглицериды, ммоль/л	1,4	0,4
С-реактивный белок, мг/л	12,5	22,4
Паратиреоидный гормон, пг/мл	571	482

Примечание. еКТ/V – доза диализа, ГД – гемодиализ.

Таблица 2 / Table 2

Результаты теста с 6-минутной ходьбой в зависимости от клинических проявлений ишемической болезни сердца., $M \pm \sigma$

Results of the 6-minute walk test depending on the clinical manifestations of coronary heart disease., $M \pm \sigma$

Показатель	ИБС нет, n=45 1	Стенокардия, n=15 2	ОИМ, n=7 3	p
6-минутный тест, м	475±116	341±159	346±161	1/2=0,003 1/3=0,040 2/3=0,945
Скорость ходьбы, м/с	1,32±0,32	0,95±0,44	0,96±0,45	1/2=0,003 1/3=0,040 2/3=0,945
САД до теста	130±21	134±28	137±17	1/2=0,686 1/3=0,764 2/3=0,529
САД после теста	133±26	143±23	134±13	1/2=0,242 1/3=0,941 2/3=0,497
p	0,317	0,093	0,480	
ДАД до теста	83±15	74±12	82±4	1/2=0,069 1/3=0,853 2/3=0,316
ДАД после теста	84±14	76±11	83±7	1/2=0,079 1/3=0,799 2/3=0,368
p	0,236	0,306	0,798	
ЧСС до теста	±83±11	76±9	76±10	1/2=0,076 1/3=0,178 2/3=0,953
ЧСС после теста	94±14	85±7	82±9	1/2=0,041 1/3=0,050 2/3=0,661
p	0,0001	0,002	0,039	
Шкала Борга, баллы	5,2±4,1	9,7±5,1	8,6±3,5	1/2=0,003 1/3=0,111 2/3=0,630

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин.

взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентов распределили на 3 группы: 1-я группа (45 человек) – без ИБС, 2-я группа – со стенокардией II–III функционального класса (15 человек), 3-я группа – с ОИМ в анамнезе (7 человек). В табл. 2 приведены результаты теста с 6-ми-

Таблица 3 / Table 3

Показатели пищевого статуса в зависимости от клинических проявлений ишемической болезни сердца., $M \pm \sigma$

Indicators of nutritional status depending on the clinical manifestations of coronary heart disease., $M \pm \sigma$

Показатель	ИБС нет, n=45 1	Стенокардия, n=15 2	ОИМ, n=7 3	p
ИМТ, кг/м ²	23,6±5,2	25,4±3,7	25,4±3,0	1/2=0,215 1/3=0,357 2/3=0,988
Средняя толщина кожно-жировой складки, мм	15,6±8,6	15,6±8,6	17,0±9,1	1/2=0,990 1/3=0,696 2/3=0,736
Окружность мышц плеча, см	23,1±2,6	24,1±2,7	24,4±1,6	1/2=0,210 1/3=0,238 2/3=0,837
Лимфоциты	1,65±0,62	1,65±0,70	1,90±1,17	1/2=0,967 1/3=0,379 2/3=0,450
Альбумин	37,0±2,9	34,0±2,5	30,3±7,7	1/2=0,007 1/3=0,0001 2/3=0,029
Холестерин	4,45±1,11	4,30±1,29	3,73±1,44	1/2=0,678 1/3=0,140 2/3=0,295
Триглицериды	1,47±0,55	1,54±0,26	1,27±0,25	1/2=0,603 1/3=0,3120 2/3=0,218
СРБ	9,7±6,6	14,1±8,4	26,6±18,6	1/2=0,041 1/3=0,0001 2/3=0,039

нутной ходьбой в зависимости от клинических проявлений ишемической болезни сердца.

Как и ожидалось, наибольшее расстояние за 6 мин и с наибольшей скоростью преодолели пациенты без клинических проявлений ИБС. Между группами со стенокардией и ОИМ статистически значимых различий по этим показателям выявлено не было. Ни в одной из групп не отмечалось увеличения САД и ДАД. Увеличение частоты сердечных сокращений во всех трех группах было статистически значимым, но составляло в среднем лишь 10–12 %. Нагрузку ходьбой легче всего переносили пациенты без клинических проявлений ИБС. Между пациентами с и без ОИМ в анамнезе число баллов по шкале Борга было сопоставимо и достигало максимальных значений.

Белково-энергетическая недостаточность могла оказать влияние на физическую работоспособность пациентов. В табл. 3 представлены показатели, характеризующие пищевой статус обследуемых.

В основном приведенные в таблице показатели характеризуют пищевой статус пациентов всех 3 групп как удовлетворительный. Исключение со-

Таблица 4 / Table 4

Потребление основных компонентов пищи в зависимости от клинических проявлений ишемической болезни сердца, $M \pm \sigma$
Consumption of the main food components depending on the clinical manifestations of coronary heart disease, $M \pm \sigma$

Показатель	ИБС нет n=45 1	Стенокардия n=15 2	ОИМ n=7 3	p
Калорийность питания, ккал/кг/сут	40,4±8,8	34,7±10,5	34,6±5,0	1/2=0,043 1/3=0,277 2/3=0,679
Потребление белков, г/кг/сут	1,29±0,28	1,12±0,31	1,14±0,12	1/2=0,053 1/3=0,197 2/3=0,865
Потребление жиров, г/кг/сут	1,44±0,36	1,24±0,32	1,35±0,22	1/2=0,060 1/3=0,511 2/3=0,486
Потребление углеводов, г/кг/сут	5,06±1,22	4,33±1,20	4,55±0,64	1/2=0,042 1/3=0,267 2/3=0,692

Таблица 5 / Table 5

Основные показатели эхокардиографии в зависимости от клинических проявлений ишемической болезни сердца, $M \pm \sigma$
Main indicators of echocardiography depending on the clinical manifestations of coronary heart disease, $M \pm \sigma$

Показатель	ИБС нет n=45 1	Стенокардия n=15 2	ОИМ n=7 3	p
Индекс массы миокарда, г/м ²	149,8±59,8	133,2±44,7	162,3±63,1	1/2=0,355 1/3=0,596 2/3=0,276
Фракция выброса, %	37,4±7,8	36,5±6,7	33,9±10,1	1/2=0,748 1/3=0,284 2/3=0,484
Индекс конечного систолического объема, мл/м ²	56,6±18,5	51,4±16,3	58,1±29,9	1/2=0,289 1/3=0,306 2/3=0,114
Индекс конечного диастолического объема, мл/м ²	21,9±12,0	17,3±9,6	27,8±23,4	1/2=0,412 1/3=0,862 2/3=0,490

ставили 2 показателя: альбумин сыворотки крови и С-реактивный белок. На рис.1 представлена взаимосвязь между ними. В связи с высокой вариабельностью последнего показателя мы представили его значения в виде натурального логарифма.

Взаимосвязь между показателями носит негативный характер и высокодостоверна. На рис. 2 представлена взаимосвязь между уровнем

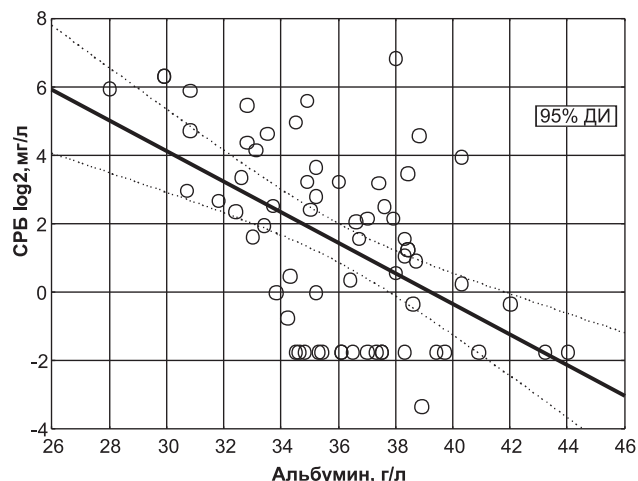


Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнем альбумина и С-реактивного белка в сыворотке крови. Альбумин, г/л = $36,910 - 0,632 \times \text{СРБ } \log_2$; $R_s = -0,532$ $p = 0,0001$.

Figure 1. Relationship between serum albumin and C-reactive protein levels. Albumin, g/l = $36,910 - 0,632 \times \text{CRP } \log_2$; $R_s = -0,532$ $p = 0,0001$.

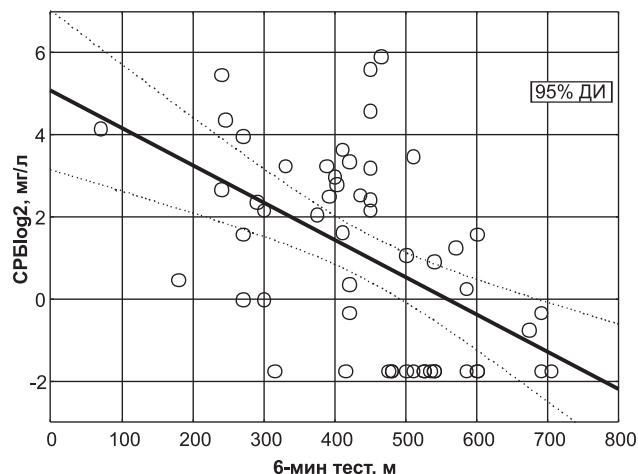


Рисунок 2. Взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови и результатами теста с 6-минутной ходьбой. 6_мин_тест, м = $473,30 - 29,31 \times \text{СРБ } \log_2$; $R_s = -0,516$ $p = 0,0001$.

Figure 2. Relationship between serum C-reactive protein levels and 6-minute walk test results. 6_min_test, m = $473,30 - 29,31 \times \text{CRP } \log_2$; $R_s = -0,516$ $p = 0,0001$.

С-реактивного белка и результатами теста с 6-минутной ходьбой.

Взаимосвязь между показателями также носит негативный характер и высокодостоверна.

В табл. 4 представлено потребление основных компонентов пищи в зависимости от клинических проявлений ишемической болезни сердца.

Питание пациентов в основном соответствовало клиническим рекомендациям. Следует отметить избыточное потребление углеводов у пациентов 1-й группы, что определяло излишнюю калорийность рациона.

В табл. 5 представлены основные показатели эхокардиографии в зависимости от клинических проявлений ишемической болезни сердца.

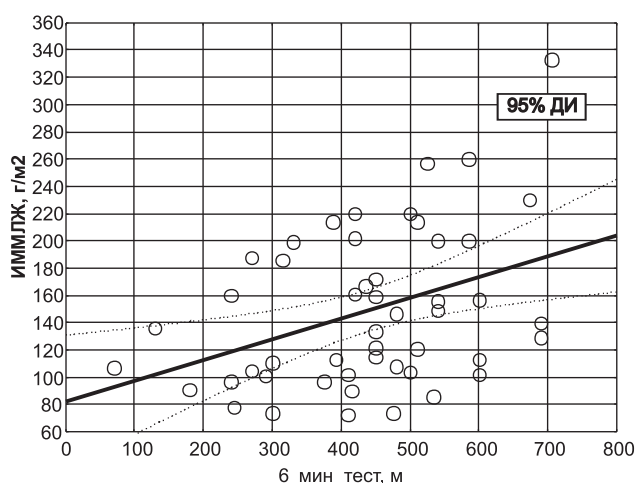


Рисунок 3. Взаимосвязь между индексом массы миокарда левого желудочка и результатами теста с 6-минутной ходьбой. $6_мин_тест, м = 290,67 + 0,980 \times ИММЛЖ, г/м²$; $R_s = 0,386$ $p = 0,006$.

Figure 3 Relationship between left ventricular myocardial mass index and 6-minute walk test results. $6_мин_тест, м = 290,67 + 0,980 \times LVMI, г/м²$; $R_s = 0,386$ $p = 0,006$.

Средняя величина ИММЛЖ у пациентов всех групп соответствовала представлению о гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). На рис. 2 представлена взаимосвязь между индексом массы миокарда левого желудочка и результатами теста с 6-минутной ходьбой. Средняя величина фракции выброса была снижена, а индексы конечного систолического и диастолического давления повышены. При этом статистически значимых различий между группами не отмечалось.

При проведении непараметрического корреляционного анализа по Спирмену выявлены следующие взаимосвязи между показателями шкалы Борга и данными обследования: с возрастом ($R_s = 0,565$, $p = 0,0001$); ИМТ ($R_s = 0,407$, $p = 0,002$); калорийностью питания ($R_s = -0,532$, $p = 0,002$); потреблением белков ($R_s = -0,392$, $p = 0,004$); уровнем альбумина сыворотки крови ($R_s = -0,322$, $p = 0,016$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Активное обсуждение терминов «белково-энергетическая недостаточность», «белково-энергетическое истощение», «саркопения» пока не привело к выработке единой точки зрения на строгие критериальные отличия между ними, за исключением, пожалуй, саркопении. В каких случаях следует использовать один из первых двух терминов по-прежнему четко не определено. Складывается впечатление, что одно и то же состояние зачастую разные авторы публикаций именуют определенным образом в силу сложившихся традиций в данной научной школе. Часто приходится видеть, что БЭН ассоциируют только с недостаточным потреблением основных ком-

понентов пищи. Наше исследование можно считать одним из примеров того, что не всегда просто определиться с диагнозом, хотя бы потому, что у отдельных пациентов не набирается нужного количества критериев ни для диагноза БЭН [3], ни для диагноза саркопении [4]. В частности, очевидно, что наши пациенты питались скорее избыточно. Однако средняя величина окружности мышц плеча у каждого четвертого была ниже нормы, а уровень альбумина в сыворотке крови был снижен у каждого второго. При этом статистически значимой взаимосвязи между ними выявлено не было.

Несмотря на довольно строгий отбор пациентов, получавших адекватный диализ, отсутствие активных очагов хронического воспаления, значимость системного воспаления не вызывали сомнений. Негативная взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и сывороточным альбумином была высокодостоверной. Однако аналогичной корреляции с окружностью мышц плеча, а также между окружностью мышц плеча и уровнем альбумина сыворотки крови выявлено не было. Возможно, это обусловлено недостаточно высокой чувствительностью показателей калиперометрии и небольшим числом обследуемых. У наших пациентов не было данных в пользу хронических заболеваний печени или кишечника. Поэтому мы полагаем, что усвоение основных компонентов пищи было адекватным, а синтетическая функция печени – сохранной. Если это справедливо, тогда в качестве причины снижения уровня сывороточного альбумина можно предположить, что потребления белка (формально – адекватное) все же было недостаточным по сравнению с активностью системного воспаления. Следовательно, при оценке диетических потребностей следует обращать внимание на показатели воспаления, хотя бы на концентрацию С-реактивного белка. Поскольку в клинических рекомендациях нет четких указаний на этот счет, решение вопроса по-прежнему зависит от «погруженности» конкретного врача отделения диализа в проблему БЭН.

Все пациенты имели признаки гипертрофии левого желудочка, выраженность которой не была взаимосвязана с уровнем артериального давления. Прямая корреляция индекса массы миокарда левого желудочка и расстоянием пройденным за 6 мин, позволяет предположить, что несмотря на все то, что справедливо сказано по поводу неблагоприятного прогностического значения данного синдрома [9], все же он может обладать некоторыми внешними компенсаторными эффектами, по крайней мере, в отношении физической работоспособности. Возможно, что этим частично мо-

жет объясняться парадокс, в соответствии с которым многие диализные пациенты, длительно находящиеся под практически постоянным врачебным контролем, нередко умирают дома в соответствии с критериями внезапной сердечной смерти [10], т.е. и самому пациенту (а соответственно, и врачу) кажется, что все вполне стабильно, чувствует он себя относительно неплохо, достаточно трудоспособен для своего состояния. Эта как бы «благополучная» клиническая картина обеспечивается гипертрофией левого желудочка, в котором параллельно прогрессируют риски электрической неомогенности миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время вопрос взаимосвязи БЭН и тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов на ГД остается открытым, а снижение физической работоспособности рассматривается в рамках сердечной недостаточности. Результаты нашего небольшого исследования позволяют говорить о том, что тест с 6-минутной ходьбой у пациентов с ИБС следует оценивать более детально. Необходимо проведение ряда исследований, которые позволили бы уточнить, как нужно изменять диетические рекомендации в зависимости от уровня системного воспаления при ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Kirkman DL, Bohmke N, Carbone S et al. Exercise intolerance in kidney diseases: physiological contributors and therapeutic strategies. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021 Feb 1;320(2):F161–F173. doi: 10.1152/ajprenal.00437.2020]
2. Bakker EA, Zoccali C, Dekker FW, Eijssvogels TMH, Jager KJ. Assessing physical activity and function in patients with chronic kidney disease: a narrative review. *Clin Kidney J* 2020 Sep 8;14(3):768–779. doi: 10.1093/ckj/sfaa156]
3. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 Feb;73(4):391–388. doi: 10.1038/sj.ki
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019 Jan 1;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
5. Bućar Pajek M, Čuk I, Leskošek B, Mlinšek G, Buturović Ponikvar J, Pajek J. Six-Minute Walk Test in Renal Failure Patients: Representative Results, Performance Analysis and Perceived Dyspnea Predictors. *PLoS One* 2016 Mar 16;11(3):e0150414. doi: 10.1371/journal.pone.0150414]
6. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 1;166(1):111–117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
7. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. *Champaign: Human Kinetics*, 1998; 104
8. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1–S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
9. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED et al. Intensive

Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 2016 Nov;68(5S1):S5–S14. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025

10. Makar MS, Pun PH. Sudden Cardiac Death Among Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2017 May;69(5):684–695.

Сведения об авторах:

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

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

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

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65, ORCID 0000-0002-4768-3780

Лебедева Эльвира Борисовна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, ст. лаборант. Тел.: 8951-643-35-54, Lebedeva.elv@yandex.ru, ORCID: org/0000-0001-6624-5228

Григорян Екатерина Викторовна
197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, врач-диетолог отд. гемодиализа. Тел.: 8-921-3264855. ORCID: 0000- 0002-0285-4179

Доц. Кулаева Наталья Николаевна. канд мед наук
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: +79213469764, E-mail: kulaevanat@mail; ORCID: 0000- 0003-2704-679x

About the authors:

Korosteleva Natalya Yu., MD, Ph.D.
197022, Russia, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6–8. Pavlov St.

Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Senior Researcher. Phone: +7(911) 918-45-49. E-mail: natkor_spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Prof. Rumyantsev Alexander Sh. MD, PhD, DMedSci
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a. St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26. Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6–8. Pavlov St. Petersburg State Medical, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(911) 267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Associate Professor Khasun Mohamad Khaledovich, MD, Ph.D
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 17, building. 54. Pavlov St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

Prof. Lukichev Boris Georgievich, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 17. F Pavlov St. Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: (812)-234-01-65 ORCID 0000-0002-4768-3780

Lebedeva Elvira Borisovna
197022, Russian Federation, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, d. 6-8, Pavlov St. Petersburg State University, Research Institute of

Nephrology, senior laboratory assistant, Phone: 8 951 643 35 54, Lebedeva.elv@yandex.ru Orcid: 0000-0001-6624-5228

Grigoryan Ekaterina Viktorovna
197022, Russian Federation, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, d. 6-8, Pavlov St. Petersburg State University, Research Institute of Nephrology, nutritionist, hemodialysis unit, Phone: 8 921 326 48 55. kate-piter@bk.ru Orcid: 0000-0002-0285-4179

Associate Professor Kulaeva Natalya Nikolaevna. Candidate of Medical Sciences
195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevsky pr., 47, North-Western State Medical University. II Mechnikova, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology. Phone: +79213469764 E-mail: kulaevanat@mail; ORCID: 0000-0003-2704-679x

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый 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 conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 20.08.2022;
одобрена после рецензирования 10.12.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 20.08.2022;
approved after reviewing 10.12.2022;
accepted for publication 27.01.2023

© А.М. Мамбетова, М.Х. Хутуева, И.К. Тхабисимова, 2023
УДК 616.61-036.12 : [616.132 + 616.12]-003.84

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-86-91

ВЫРАЖЕННОСТЬ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СТЕНКИ АОРТЫ И КЛАПАНОВ СЕРДЦА И ФАКТОРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

*Анета Мухамедовна Мамбетова¹✉, Мадина Хасановна Хутуева²,
Ирина Корнеевна Тхабисимова³*

^{1,3} Кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г.Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Россия;

² Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева, г.Грозный, Чеченская Республика, Россия

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

²gu-rkb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7300-5908>

³gsie@kbsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Хронической болезнью почек (ХБП) является распространенной патологией, оказывающей влияние на риск смертности населения в мире. Фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений является кальцификация аорты и структур сердца (клапаны, коронарные артерии). Перспективным представляется исследование влияния цитокинов, ряда интегративных провоспалительных индексов, белков острой фазы и ряда других факторов воспаления на риск развития внеоссальной кальцификации. **ЦЕЛЬ:** изучить влияние цитокинов, интегративных провоспалительных индексов, белков острой фазы и ряда других факторов воспаления на риск развития внеоссальной кальцификации. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено одномоментное, когортное исследование 85 больных с ХБП 5Д, получающих лечение программным гемодиализом. Больным проводилось общеклиническое исследование в соответствии с протоколом. Определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) крови иммунотурбидиметрическим способом. На основании концентрации СРБ и альбумина плазмы крови рассчитывался индекс риска системного воспаления по шкале Glasgow Prognostic Score (GPS). Интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-3 (ИЛ-3) оценивали иммуноферментным анализом. Рассчитывался индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК). Эхокардиоскопию проводили с применением доплеровского режима. Регистрировали наличие кальцификации клапанов сердца (ККС), оценивали ее выраженность. С целью оценки кальцификации брюшного отдела аорты проводилась обзорная рентгенография брюшной полости в левой боковой проекции. Выраженность проявлений кальцификации аорты оценивали с помощью шкалы кальцификации L.I. Kaupilla. Статистический анализ проводился с применением набора инструментов программы STATISTICA 12.6 (StatSoft, USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Факторы системного воспаления оказывают негативное влияние на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации. Было установлено, что повышение значения GPS соотносится со степенью выраженности ККС и КСА. В случае анализа выраженности кальцификации при учете значений ИЛ-3 и ИЛ-6 было также показано, что высокие уровни этих провоспалительных цитокинов ассоциируются с выраженными проявлениями кальцификации передней стенки аорты, кальцификации аорты на уровне L_{III}. Включение в анализ ИСЛК показало влияние на выраженность кальцификации стенки аорты и не показало влияния на интенсивность кальцификации клапанов сердца в целом, аортального клапана и митрального клапана в частности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая кальцификация, интерлейкин-3, интерлейкин-6

Для цитирования: Мамбетова А.М., Хутуева М.Х., Тхабисимова И.К. Выраженность кальцификации стенки аорты и клапанов сердца и факторы системного воспаления при хронической болезни почек 5Д стадии. *Нефрология* 2023;27(1):86-91. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-86-91

SYSTEMIC INFLAMMATION FACTORS INFLUENCE ON THE RISK OF DETECTING SIGNS OF CARDIOVASCULAR CALCIFICATION IN A PATIENT WITH STAGE 5D CHRONIC KIDNEY DISEASE

Aneta M. Mambetova¹, Madina H. Hutueva², Irina K. Thabisimova³

^{1,3} Department of general medical education and medical rehabilitation, Kabardino-Balkar State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Kabardino-Balkar Republic, Russia

² Republican clinical hospital named after Sh. Sh. Ependiev, Grozny, Chechen Republic, Russia

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

²gu-rkb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7300-5908>

³gsie@kbsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>

ABSTRACT

BACKGROUND. Chronic kidney disease (CKD) is a common pathology influencing mortality risk in the world population. Calcification of aorta and heart structures (valves, coronary arteries) is a risk factor for cardiovascular complications. The influence of cytokines, integrin proinflammatory indices, acute phase proteins and other inflammatory factors on the risk of extrasal calcification is promising. **THE AIM:** to study the effect of cytokines, integrative proinflammatory indices, acute phase proteins and other inflammatory factors on the risk of extra-osseous calcification. **PATIENTS AND METHODS.** A one-stage, cohort study of 85 patients with CKD 5D treated with programmed hemodialysis was conducted. General clinical examination was carried out according to the protocol. Blood levels of C-reactive protein (CRP) were determined by immunoturbidimetry. A Glasgow Prognostic Score (GPS) risk index for systemic inflammation was calculated using CRP and plasma albumin concentrations. Interleukin-6 (IL-6), interleukin-3 (IL-3) were assessed by enzyme immunoassay. Blood leukocyte shift index (BLI) was calculated. Echocardiography was performed using Doppler mode. The presence of cardiac valve calcification (CAC) was registered, its severity was assessed. To estimate the abdominal aortic calcification, the abdominal radiography was carried out in the left lateral projection. The severity of manifestations of aortic calcification was assessed using the L.I. Kauppilla Calcification Scale. Statistical analysis was performed using STATISTICA 12.6. toolkit (StatSoft, USA). **RESULTS.** Systemic inflammatory factors negatively affected the severity of cardiovascular calcification. An increased GPS value was found to correlate with the severity of CAC and CSA. In the case of calcification severity analysis considering IL-3 and IL-6 values, it was also shown that high levels of these pro-inflammatory cytokines are associated with severe manifestations of anterior aortic wall calcification and aortic calcification at the L3 level. Inclusion of ISLC in the analysis had no effect on the severity of calcification of the aortic wall and no effect on the intensity of cardiac valve calcification in general, the aortic valve and the mitral valve in particular.

Keywords: cardiovascular calcification, interleukin-3, interleukin-6

For citation: Mambetova A.M., Hutueva M.H., Thabisimova I.K. Systemic inflammation factors influence on the risk of detecting signs of cardiovascular calcification in a patient with stage 5D chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):86-91. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-86-91

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является распространенной патологией, оказывающей влияние на риск смертности населения в мире [1]. Одной из причин смертности больных на диализе является сердечно-сосудистая патология. Фактором риска ее развития является кальцификация аорты и структур сердца (клапаны, коронарные артерии). При этом выраженность сердечно-сосудистой кальцификации способствует усилению риска развития осложнений [2]. Возможности прогнозирования ее развития определяются изучением влияния на них разных обменных нарушений [3], в частности, нарушений минерально-костного обмена, выраженностью системного воспаления и т.д. В последние годы появляются работы, посвященные влиянию провоспалительных факторов на риск развития кальцификации аорты и клапанов сердца [4].

Цель: изучить влияние цитокинов, интегративных провоспалительных индексов, белков острой фазы и ряда других факторов воспаления на риск развития кальцификации сердечно-сосудистой системы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С учетом цели исследования нами было проведено одномоментное, когортное исследование 85 больных с ХБП 5Д, получающих лечение программным гемодиализом. В исследуемой когорте больных было 40 лиц женского пола (47%) и 45 –

мужского пола (53%). Средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 14,9$ года.

Причинами развития ХБП были гломеруло-нефрит (46,3%), пиелонефрит (21,5%), диабетическая нефропатия (21,5%), гипертонический нефросклероз (5,9%) и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (4,8%). Качество диализной терапии мы оценивали с помощью Kt/V (в среднем $1,4 \pm 0,06$). Скорость потока крови составила 305 ± 22 мл/мин, режим ультрафильтрации – 2231 ± 876 мл за сеанс. Лечение гемодиализом продолжалось в среднем $11,7 \pm 6,9$ года.

Больные, кроме заместительной почечной терапии, получали также консервативную терапию: фосфат-связывающие препараты (67,4%), антигиперпаратиреоидные средства (5,8%), кальцитриол (33,4%), антигипертензивные препараты (48,4%).

Больным проводилось общеклиническое исследование в соответствии с протоколом. Определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) крови иммунотурбидиметрическим способом. На основании концентрации СРБ и альбумина плазмы крови рассчитывали индекс риска системного воспаления по шкале Glasgow Prognostic Score (GPS) [5]. Шкала разработана для больных с ХБП 5Д. Валидизация предусматривается в ходе поисковых исследований. Возможность применения основывается на статистической значимости результатов анализа. При значении шкалы GPS, равном 2, больной относился к группе высокого риска системного воспаления, при значении

1 – умеренного, при значении 0 – низкого. Интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-3 (ИЛ-3) оценивали иммуноферментным анализом с применением наборов («eBioscience», «Bender MedSystems»). Рассчитывался индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) по формуле: $\text{Э} + \text{Б} + \text{Н} + \text{М} + \text{Л}$, где Э – эозинофилы, Б – базофилы, М – моноциты, Н – нейтрофилы, Л – лимфоциты. В норме ИСЛК составляет $1,99 \pm 0,15$ у.е. Повышение ИСЛК свидетельствует о развитии воспаления и интоксикации в организме.

Эхокардиоскопию проводили на аппарате «PHILIPS HD 11» в В- и М-режиме с применением доплеровского режима. Регистрировали наличие кальцификации клапанов сердца (ККС), ее выраженность оценивали с помощью полуколичественной методики по Шкале оценки степени кальциноза для структур сердца, рекомендованной экспертами International Society of Nephrology [6]. Также регистрировали кальцификацию митрального и аортального клапанов в отдельности.

С целью оценки кальцификации брюшного отдела аорты (КА) проводилась обзорная рентгенография брюшной полости в левой боковой проекции на аппарате «Siemens Multix Sw.» («Siemens», Германия). Выраженность проявлений кальцификации аорты мы оценивали с помощью шкалы кальцификации L.I. Kaupilla, предназначенной для определения степени тяжести кальцификации на уровне отдельного сегмента (с I по IV поясничные позвонки), передней и задней стенки аорты с последующим расчетом суммарного балла кальцификации [7].

У больных обследованной группы средние значения показателей системного воспаления составили: СРБ – $5,9 [2,5-10,4]$ мг/л, ИЛ-3 – $33,6 \pm 10,6$ пг/мл, ИЛ-6 – $60,9 \pm 13,1$ пг/мл, ИСЛК – $1,8 \pm 0,98$ к.ед., GPS – $0,38 \pm 0,62$ балла.

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных статистических программ «Statistica Ver. 12,6» («StatSoft, Inc.», США). Для оценки удельного веса наличия признака в группах и межгруппового сравнения использовали метод ANOVA. Использовали также одно- и двухфакторный логит-регрессионный анализ с определением критериев F и p. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. С целью оценки информативности методов использовали ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности и проведением точки отсечения на значениях специфичности не менее 65 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами анализировалось влияние факторов воспаления на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации. С этой целью был применен метод ANOVA с определением количественных значений признака, отражающего выраженность кальцификации, в подгруппах, разделенных по рангам факторов воспаления (см. табл. 1).

Было показано, что по мере повышения уровня GPS, в особенности до 2 баллов, возрастала степень выраженности ККС и КА. Когда анализ проводился отдельно по кальцификации аортального (ККС-АК) и митрального клапана (ККС-МК), зависимость выраженности их кальцификации от уровня GPS не была статистически значимой, что, вероятно, обусловлено небольшим количеством наблюдений при формировании подгрупп. При оценке особенностей КА было показано, что интенсивность ее кальцификации на уровне LI–LIII поясничных позвонков возрастает у больных с высоким уровнем GPS, на уровне LIV (нижний участок отдела аорты перед бифуркацией на общие подвздошные артерии) значимо не зависит от уровня GPS.

Также в качестве особенности следует отметить, что интенсивность кальцификации передней стенки аорты зависит от уровня GPS.

Данное наблюдение не нашло аргументов в качестве объяснения причины такой дифференциации выраженности кальцификации. Нам представляется, что статистически незначимые различия требуют дальнейших исследований на выборках более крупного объема. Вероятно, именно размер когорты исследования не позволяет проявиться достоверности ряда признаков.

Далее нами была выбрана пара признаков ИЛ-6 и ИЛ-3. С целью их рангового преобразования они были разделены по медиане распределения в группе. Значения ИЛ-3 более 32 пг/мл и ИЛ-6 более 64 пг/мл соответствовали 1 баллу, ниже медианных значений – 0 баллов (табл. 2).

Было показано, что повышенные значения ИЛ-3 и ИЛ-6 оказывали влияние на выраженность кальцификации передней стенки аорты, кальцификации аорты на уровне LIII.

При выборе пары признаков ИЛ-3 и ИСЛК оба признака преобразовывались нами в ранговые значения также по принципу выделения медианы распределения этих признаков в исследованной группе (табл. 3). Повышение значений ИСЛК более 1,69 у.е. принималось за 1 балл.

Было показано, что повышение уровней ИЛ-3 и ИСЛК способствует росту выраженности каль-

Таблица 1 / Table 1

Влияние уровня GPS на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации**GPS level Influence on the cardiovascular calcification severity**

Признак, M±SD	GPS, баллы		
	0	1	2
ККС, степень	0,66±1,1	0,88±1,1	1,5±2,1
SS=3,9, MS=1,9, SError=47,7, MError=0,58, F=3,3, p=0,04			
KCA, степень	0,93±2,0	0,55±1,1	1,8±4,0
SS=17,1, MS=8,5, SError=168, MError=2,1, F=4,2, p=0,02			
ККС-МК, степень	0,39±0,85	0,43±0,65	0,83±1,33
SS=1,75, MS=0,87, SError=26, MError=0,32, F=2,8, p=0,07			
ККС-АК, степень	0,31±0,64	0,50±0,81	0,67±0,21
SS=1,19, MS=0,59, SError=19,1, MError=0,23, F=2,6, p=0,08			
KCA-L1, степень	0,03±0,18	0,10±0,45	0,17±0,4
SS=0,41, MS=0,2, SError=5,1, MError=0,06, F=3,3, p=0,04			
KCA-L2, степень	0,14±0,5	0,0±0,0	0,33±0,81
SS=0,1, MS=0,85, SError=14,6, MError=0,18, F=4,8, p=0,01			
KCA-L3, степень	0,43±0,99	0,30±0,66	1,0±2,0
SS=3,4, MS=1,7, SError=40,1, MError=0,49, F=3,4, p=0,036			
KCA-L4, степень	0,29±0,9	0,2±0,37	0,33±0,81
SS=0,96, MS=0,48, SError=40,2, MError=0,49, F=0,98, p=0,38			
KCA-передняя стенка, степень	0,42±1,0	0,1±0,22	1,2±2,4
SS=11,7, MS=5,8, SError=44,4, MError=0,54, F=10,8, p<0,001			
KCA-задняя стенка, степень	0,5±1,3	0,5±0,9	0,67±1,6
SS=0,60, MS=0,30, SError=68,0, MError=0,83, F=0,36, p=0,69			

Примечание. GPS – шкала Glasgow Prognostic Score (прогностическая оценка Глазго), ККС – кальцификация клапанов сердца, KCA – кальцификация стенки аорты, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан на уровне отдельного сегмента (с I по IV поясничные позвонки).

Таблица 2 / Table 2

Влияние повышения ИЛ-3 и ИЛ-6 на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации**Increased IL-3 and IL-6 effect on the cardiovascular calcification severity**

Признак, M±SD	ИЛ-3+ИЛ-6, баллы	
	0	1
ККС, степень	0,77±1,3	1,1±1,3
SS=0,004, MS=0,004, SError=33, MError=0,67, F=0,006, p=0,96		
KCA, степень	0,54±1,9	1,44±1,9
SS=17,1, MS=5,9, SError=91, MError=1,9, F=3,2, p=0,08		
ККС-МК, степень	0,31±0,85	0,63±0,96
SS=0,49, MS=0,49, SError=20,2, MError=0,4, F=1,2, p=0,28		
ККС-АК, степень	0,46±0,76	0,46±0,83
SS=0,03, MS=0,03, SError=13,3, MError=0,27, F=0,09, p=0,76		
KCA-L1, степень	0,08±0,41	0,01±0,01
SS=0,32, MS=0,32, SError=13,3, MError=0,06, F=1,3, p=0,10		
KCA-L2, степень	0,04±0,2	0,15±0,5
SS=0,48, MS=0,48, SError=6,2, MError=0,13, F=3,8, p=0,06		
KCA-L3, степень	0,13±0,61	0,85±1,2
SS=7,5, MS=7,5, SError=15,1, MError=0,31, F=24,4, p<0,001		
KCA-L4, степень	0,25±1,2	0,41±0,7
SS=0,11, MS=0,11, SError=35, MError=0,71, F=0,16, p=0,69		
KCA-передняя стенка, степень	0,21±0,83	0,63±1,1
SS=3,2, MS=3,3, SError=24, MError=0,48, F=6,7, p=0,01		
KCA-задняя стенка, степень	0,33±1,1	0,81±1,4
SS=2,5, MS=2,5, SError=40,8, MError=0,83, F=2,9, p=0,09		

Примечание. ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-3 – интерлейкин-3, ККС – кальцификация клапанов сердца, KCA – кальцификация стенки аорты, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан на уровне отдельного сегмента (с I по IV поясничные позвонки).

цификации стенки аорты, не влияя на интенсивность кальцификации клапанов сердца в целом, аортального клапана и митрального клапана в частности. При повышении уровней ИЛ-3 и ИСКЛК возрастает интенсивность кальцификации стенки аорты на уровне поясничных позвонков LII–LIV, а также кальцификация как передней, так и задней стенки аорты.

В случае, когда в паре ИЛ-ИСКЛК ИЛ-3 меняется на ИЛ-6, это сопровождается аналогичным влиянием на выраженность кальцификации (табл. 4), т.е. повышение ИЛ-6 и ИСКЛК также способствует повышению интенсивности кальцификации стенки аорты, преимущественно в нижних сегментах ее брюшного отдела и как по передней, так и по задней стенке.

Использование тройной комбинации признаков в виде повышения уровней ИЛ-3, ИЛ-6 и ИСКЛК также демонстрирует профиль влияния на интенсивность кальцификации, свойственный парам ИЛ-3+ИСКЛК и ИЛ-6+ИСКЛК.

В заключение нами был проведен ROC-анализ оценки информативности, основанной на чувствительности и специфичности разработанных нами методов прогнозирования выраженности сердечно-сосудистой кальцификации. В качестве прогнозируемого фактора была выбрана содружественная сердечно-сосудистая кальцификация, а в качестве факторов риска факторы воспаления, продемонстрировавшие свое влияние на вероятность обнаружения кальцификации (табл. 5).

Все факторы риска демонстрировали хорошие значения информативности, определяющие пригодность их применения для формирования групп риска выраженной сердечно-сосудистой кальцификации.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было показано, что факторы системного воспаления оказывают негативное влияние на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации. Было установлено, что повышение значения GPS соотносится со степенью выраженности ККС и KCA.

В случае анализа выраженности кальцификации при учете значений ИЛ-3 и ИЛ-6 было также показано, что высокие уровни

Таблица 3 / Table 3

Влияние повышения ИЛ-3 и ИСЛК на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации
Increased IL-3 and ILC effect on the cardiovascular calcification severity

Признак, M±SD	ИЛ-3+ИСЛК, баллы	
	0	1
ККС, степень	0,9±1,3	1,4±1,4
SS=0,26, MS=0,26, SError=37, MError=0,77, F=0,34, p=0,56		
KCA, степень	0,17±0,56	1,9±2,6
SS=40, MS=37, SError=64, MError=1,3, F=26,9, p<0,001		
ККС-МК, степень	0,5±1,0	0,83±0,9
SS=0,06, MS=0,06, SError=21, MError=0,43, F=0,13, p=0,72		
ККС-АК, степень	0,44±0,8	0,63±0,9
SS=0,58, MS=0,58, SError=14,1, MError=0,29, F=1,9, p=0,16		
KCA-L1, степень	0,13±0,5	0,04±0,19
SS=0,30, MS=0,30, SError=4,2, MError=0,09, F=3,4, p=0,07		
KCA-L2, степень	0,04±0,2	0,23±0,6
SS=1,3, MS=1,3, SError=7,1, MError=0,15, F=9,1, p=0,004		
KCA-L3, степень	0,0±0,0	1,1±1,4
SS=17,3, MS=17,3, SError=13,8, MError=0,29, F=60,2, p<0,001		
KCA-L4, степень	0,0±0,0	0,54±0,86
SS=6,2, MS=6,2, SError=5,6, MError=0,12, F=53,3, p<0,001		
KCA-передняя стенка, степень	0,04±0,2	0,77±1,5
SS=12,1, MS=12,1, SError=26, MError=0,54, F=22,5, p<0,001		
KCA-задняя стенка, степень	0,13±0,4	1,1±1,6
SS=14,4, MS=14,4, SError=25,8, MError=0,54, F=26,9, p<0,001		

Примечание. Интерлейкин-3, ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов в крови, ККС – кальцификация клапанов сердца, KCA – кальцификация стенки аорты, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан на уровне отдельного сегмента (с I по IV поясничные позвонки),

Таблица 4 / Table 4

Влияние повышения ИЛ-6 и ИСЛК на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации
Increased IL-6 and ILC effect on the cardiovascular calcification severity

Признак, M±SD	ИЛ-6+ИСЛК, баллы	
	0	1
ККС, степень	0,56±1,3	1,1±1,3
SS=0,21, MS=0,21, SError=35, MError=0,7, F=0,31, p=0,58		
KCA, степень	0,44±1,5	1,44±1,9
SS=9,5, MS=9,5, SError=68, MError=1,36, F=6,9, p=0,01		
ККС-МК, степень	0,30±0,84	0,67±0,95
SS=0,58, MS=0,58, SError=20,3, MError=0,41, F=1,4, p=0,24		
ККС-АК, степень	0,30±0,74	0,50±0,83
SS=0,29, MS=0,29, SError=14,5, MError=0,29, F=0,99, p=0,32		
KCA-L1, степень	0,08±0,4	0,04±0,19
SS=0,09, MS=0,09, SError=4,1, MError=0,08, F=1,1, p=0,30		
KCA-L2, степень	0,16±0,62	0,15±0,53
SS=0,005, MS=0,005, SError=12,5, MError=0,25, F=0,02, p=0,89		
KCA-L3, степень	0,12±0,60	0,81±1,1
SS=7,0, MS=7,0, SError=16,2, MError=0,32, F=21,6, p<0,001		
KCA-L4, степень	0,04±0,20	0,37±0,74
SS=2,9, MS=2,9, SError=6,9, MError=0,14, F=20,7, p<0,001		
KCA-передняя стенка, степень	0,16±0,62	0,59±1,0
SS=3,2, MS=3,2, SError=16,9, MError=0,34, F=9,5, p=0,003		
KCA-задняя стенка, степень	0,28±0,89	0,85±1,4
SS=4,4, MS=4,4, SError=33,3, MError=0,67, F=6,6, p=0,01		

Примечание. ККС – кальцификация клапанов сердца, KCA – кальцификация стенки аорты, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан. ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов в крови, I на уровне отдельного сегмента (с I по IV поясничные позвонки)

этих провоспалительных цитокинов ассоциируются с выраженными проявлениями кальцификации передней стенки аорты, кальцификации аорты на уровне LIII. Включение в анализ ИСЛК показало влияние на выраженность кальцификации стенки аорты и не показало влияния на интенсивность кальцификации клапанов сердца в целом, аортального клапана и митрального клапана в частности. Использование в качестве маркеров тяжести сердечно-сосудистой кальцификации факторов системного воспаления оправдано участием системного воспаления в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования и, в частности, сердечно-сосудистой кальцификации у больных с ХБП 5Д стадии. Возможность прогнозирования развития тяжелых форм кальцификации на основе оценки уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-6), а также ряда индексов (ИСЛК, GPS) позволяет формировать группы риска и проводить в них мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы с поиском вероятных зон кальцификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, доказано влияние факторов системного воспаления (ИЛ-3, ИЛ-6, ИСЛК и GPS) на выраженность сердечно-сосудистой кальцификации, определены пороговые значения этих факторов, имеющих диагностическую ценность, показана высо-

Таблица 5 / Table 5

ROC-анализ информативности параметров воспаления в прогнозировании сердечно-сосудистой кальцификации (ККС+KCA)
Inflammation parameters informativity ROC -analysis in the prediction of cardiovascular calcification (CHV+CAA)

Показатель	AUC	Информативность	
		Чувствительность	Специфичность
ИЛ-6	0,73	65	70
ИЛ-3	0,81	85	85
ИСЛК	0,84	87	80
ИЛ-3+ИЛ-6	0,83	95	75
ИЛ-6+ИСЛК	0,85	85	85
ИЛ-3+GPS	0,84	80	90
ИЛ-3+ИЛ-6+ИСЛК	0,91	95	85

Примечание. ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИЛ-3 – интерлейкин-3, ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов в крови, GPS – шкала Glasgow Prognostic Score (прогностическая оценка Глазго).

кая информативность данного вида диагностического прогнозирования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Brück K, Stel VS, Gambaro GJ et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Am Soc Nephrol* 2016;27(7):2135–2147
2. AlGhonaim MA, Fathalla AA. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease on dialysis in the Kingdom of Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019;30(3):571–580. doi: 10.4103/1319-2442.261329
3. Bozic M, Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C et al. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2018;270:13–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.011
4. Lumlertgul D, Kantachuesiri S, Apichaiyingyurd S et al. Prevalence of and Predictive Factor for Abdominal Aortic Calcification in Thai Chronic Kidney Disease Patients. *Ther Apher Dial* 2017 Dec;21(6):611–619. doi: 10.1111/1744-9987.12581
5. Forrest LM. A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients. *Br J Cancer* 2005;92(10):1834–1836
6. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017;7(1):1–59
7. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:4009–4016

Сведения об авторах:

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р. мед. наук
360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. Р. т. +78662930080, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Хутуева Мадина Хасановна, врач
364047, г. Грозный, Хвойная улица, д. 5. Государственное бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница им. Ш.Ш. Эпендиева» Министерства здравоохранения Чеченской Республики, отделение анестезиологии и реанимации. E-mail: gu-rkb@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7300-5908

Доц. Тхабисимова Ирина Корнеевна, канд. мед. наук
360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. e-mail: gsie@kbsu.ru, orcid.org/0000-0003-4065-989X

About the authors:

Professor Aneta M. Mambetova MD, PhD, DMedSci
360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University " of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of general medical education and medical rehabilitation, Professor of the Department. Phone: +78662930080, mobile: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754.

Khutueva Madina Hasanovna, MD

364047, Grozny, Khvoynaya street, 5. State budgetary institution "Republican clinical hospital named after sh. sh. Ependiev" of the Ministry of health of the Chechen Republic. anesthesiology and intensive care unit E-mail: gu-rkb@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7300-5908

Associate Professor. Thabisimova Irina Korneevna, MD, PhD
360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173., Kabardino-Balkar state University " of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of general medical education and medical rehabilitation, gsie@kbsu.ru, orcid.org/0000-0003-4065-989X

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 16.06.2021;
одобрена после рецензирования 30.09.2021;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 16.06.2021;
approved after reviewing 30.09.2021;
accepted for publication 27.01.2023

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

PRACTICAL NOTES

© Н.Д. Савенкова, Д.О. Иванов, О.В. Любимова, В.Н. Барсукова, Е.А. Панков, Е.П. Федотова, Е.М. Дмитриева, 2023
УДК 616.63-008.64-039-08 : 575.174.2 -053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-92-101

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ЭЛИЗАРИЯ»–БИОАНАЛОГА ОРИГИНАЛЬНОГО ЭКУЛИЗУМАБА ПРИ АТИПИЧНОМ ГЕМОЛИТИКО- УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМЕ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ ГЕНА C3 У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Надежда Дмитриевна Савенкова¹✉, Дмитрий Олегович Иванов²,
Ольга Викторовна Любимова³, Вера Николаевна Барсукова⁴,
Евгений Альбертович Панков⁵, Елена Павловна Федотова⁶,
Елена Михайловна Дмитриева⁷*

^{1,5} Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

^{3,4} нефрологическое отделение, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ отделение диализа, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

² doivanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

³ ovl1312@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0518-0445>

⁴ barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0011-5412-1594>

⁵ pankov.md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0498-5252>

⁶ kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

⁷ edmitr-dok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-1716>

РЕФЕРАТ

В статье представлены особенности атипичного гемолитико-уремического синдрома (ORPHA 544472) у детей. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) определяется триадой: гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек у детей и взрослых пациентов. В каталоге OMIM представлены фенотипические серии аГУС с мутациями C3, CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, DGKE, MCP, THBD генов. Атипичный гемолитико-уремический синдром часто ассоциируется с генными мутациями в белках и активаторах, регулирующих комплемент. Мы сообщаем о случае у девочки, у которой манифестировал аГУС в возрасте 8 лет 5 мес и тяжелый рецидив в возрасте 8 лет 10 мес. Рецидив характеризовался проявлениями гемолитической анемии, тромбоцитопении, острого повреждения почек, тяжелой артериальной гипертензией, высоким уровнем лактатдегидрогеназы и мембранно-атакующего комплекса, низким содержанием компонента C3. После 5 курсов гемодиализа, 3 гемодиализаций увеличился диурез и улучшились биохимические показатели. Мы представили аГУС у ребенка, ассоциированный с мутацией гена р.Cys1101Tyr C3. Мы применили ингибитор комплемента препарат «Elizaria»®, биоаналог оригинального препарата экулизумаба, для лечения ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом вследствие мутации гена C3. Терапия ингибитором системы комплемента препаратом «Элизария» сохранила здоровье и жизнь больной девочке, имеющей тяжелый рецидив аГУС.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, мутация гена C3, экулизумаб, элизария, дети

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Иванов Д.О., Любимова О.В., Барсукова В.Н., Панков Е.А., Федотова Е.П., Дмитриева Е.М. Применение препарата «Элизария»–биоаналога оригинального экулизумаба при атипичном гемолитико-уремический синдроме вследствие мутации гена C3 у детей: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Нефрология* 2023;27(1):92-101. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-92-101

THE USE OF THE DRUG ELIZARIA– A BIOSIMILAR OF THE ORIGINAL ECULIZUMAB IN ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME DUE TO MUTATION OF THE C3 GENE IN CHILDREN: CLINICAL OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW

*Nadezhda D. Savenkova¹✉, Dmitry O. Ivanov², Olga V. Lubimova³, Vera N. Barsukova⁴,
Evgeny A. Pankov⁵, Elena P. Fedotova⁶, Elena M. Dmitrieva⁷*

^{1,5} Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Department of Neonatology with courses in neurology and obstetrics-gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

^{3,4} Department of Nephrology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁷ dialysis department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

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

² doivanov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

³ ovl1312@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0518-0445>

⁴ barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-001-5412-1594>

⁵ pankov.md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0498-5252>

⁶ kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

⁷ edmitr-dok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-1716>

ABSTRACT

This article presents the features of atypical haemolytic-uremic syndrome (ORPHA 544472) in children. Atypical haemolytic-uremic syndrome (aHUS) is defined by a triad: haemolytic anaemia, thrombocytopenia and acute kidney injury in pediatric and adult patients. The OMIM catalogue presents the phenotypic series of aHUS with mutations of the *C3*, *CFB*, *CFH*, *CFHR1*, *CFHR3*, *DGKE*, *MCP*, *THBD* genes. Atypical haemolytic-uremic syndrome is often associated with gene mutations in proteins and activators that regulate complement. We report the case of a girl who had a manifestation of aHUS at 8 years 5 months of age and a severe relapse at 8 years 10 months of age. The relapse was characterised by manifestations of haemolytic anaemia, thrombocytopenia, acute renal damage, severe arterial hypertension, high lactate dehydrogenase and membrane attack complex levels and low C3 component. After 5 courses of haemodialysis, 3 haemodiafiltration, diuresis increased and biochemical parameters improved. We presented with ASUS in a child associated with a p.Cys1101Tyr *C3* gene mutation. We used a complement inhibitor, Elizaria®, a biosimilar to the original drug eculizumab, to treat a child with atypical haemolytic-uremic syndrome due to the *C3* gene mutation. The complement system inhibitor therapy with Elizaria preserved the health and life of a sick girl with a severe relapse of aHUS.

Keywords: Atypical hemolytic uremic syndrome, *C3* gene mutation, Eculizumab, Elizaria®, Children

For citation: Savenkova N.D., Ivanov D.O., Lubimova O.V., Barsukova V.N., Pankov E.A., Fedotova E.P., Dmitrieva E.M. The use of the drug Elizaria—biosimilar of the original Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome due to of the *C3* gene in children: clinical observation and literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):92-101 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-92-101

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией потребления, острым повреждением почек (ОПП) [1–4].

Типичный ГУС (D+ГУС) манифестирует у детей чаще в возрасте до 3 лет с продромальным периодом энтероколита и диареи, *St. pneumoniae* инфекции, симптомокомплексом острого повреждения почек (ОПП), тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии с фрагментированными эритроцитами (шизоцитами), в большинстве случаев с благоприятным прогнозом и выздоровлением в результате медикаментозного лечения, заместительной почечной терапии диализом. Повышение уровней в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего билирубина (за счет непрямого), свободного гемоглобина и снижение гаптоглобина указывают на внутрисосудистый гемолиз и гемолитический характер анемии [3, 4].

Атипичный ГУС (аГУС) у детей имеет атипичную манифестацию без продромального периода с энтероколитом и диарей, *S. pneumoniae* инфекции, возрастные особенности дебюта, рецидивирую-

щее течение с кризами тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии, ОПП с высоким риском развития терминальной почечной недостаточности, летального исхода. Выделяют наследственный и спорадический аГУС [1–4].

Наследственный аГУС (ORPHA 544472) у педиатрических пациентов обусловлен нарушением регуляции системы комплемента вследствие мутации генов, кодирующих регуляторные белки альтернативного пути активации комплемента [1–4].

Как известно, система комплемента является одним из важнейших факторов иммунной защиты, включает 30 белков. Существуют три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный, лектиновый. Классический и лектиновый пути связаны с адаптивным иммунным ответом, альтернативный путь обеспечивает врожденный иммунитет. Компоненты (C) классического и альтернативного путей обозначаются цифрами (C1, C2 и т.д.), продукты расщепления обозначены буквами (C3a, C3d и т.д.). Белки альтернативного пути называют факторами (B). Три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный, лектиновый сходятся в точке расщепления C3 фракции комплемента [3].

Активация классического и лектинового путей начинается после связывания с иммунными комплексами или микроорганизмами, соответственно, а альтернативный путь активируется постоянно с образованием C3b, который связывается с патогенами и клетками хозяина. На чужеродной поверхности бактерий C3b связывает фактор В (CFB), который расщепляется фактором D с формированием C3 – конвертазы C3bBb. Затем C3 – конвертаза C3bBb в геометрической прогрессии расщепляет C3 и формирует C5- конвертазу. В результате расщепления C5 образуется компонент C5b, который участвует в образовании C5b-9 литического мембраноатакующего комплекса (МАК) [3].

Фактор комплемента Н (CFH), известный как бета-1Н-глобулин, представляет собой сывороточный гликопротеин, который регулирует функцию альтернативного пути комплемента, связываясь с C3b, ускоряет распад конвертазы альтернативного пути C3bBb, а также действует как кофактор C1 компонента комплемента (CFI) [3].

В патогенезе наследственного аГУС играют роль 4 регуляторных белка альтернативного пути комплемента: фактор Н(CFH), мембранный кофакторный белок (MCP или CD46), фактор I(CFI) и тромбомодулин; 3 протеина C3 и 2 протеина C3 – конвертазы, C3 и фактор В (CFB) [3]. Активация альтернативного пути комплемента с образованием C5b-9 литического МАК приводит к развитию тромботической микроангиопатии (ТМА) [3–6].

Благодаря достижениям всемирной медицинской генетики идентифицированы мутации генов, кодирующих регуляторные протеины альтернативного пути комплемента, которые ответственны за развитие наследственного аГУС. В результате молекулярно-генетических исследований установлен патогенез аГУС у педиатрических и взрослых пациентов. В каталоге OMIM представлены характеристики генотипа и фенотипа наслед-

ственного аГУС. Фенотипическая серия аГУС по OMIM (таблица) [1].

V. Frémeaux-Bacchi et al. (2011) [6] указывают на генетическую предрасположенность к атипичному ГУС (аГУС) с участием пяти генов, кодирующих компоненты комплемента, играющие роль в активации или контроле альтернативного пути: *CFH* (кодирующий фактор Н(CFH)) идентифицируют в 30%; *MCP* (кодирующий мембранный кофакторный белок (MCP или CD46)) – в 10%; *CFI* (кодирующий фактор I) – в 5–15%; *C3* (кодирующий C3) – в 10%; редко – *CFB* (фактор кодирования В). Предрасположенность к аГУС наследуется с неполной пенетрантностью. Признано, что мутации обуславливают предрасположенность к развитию аГУС, а не непосредственно вызывают заболевание, и что для проявления заболевания требуется второе событие (генетическое или экологическое). Начало аГУС в большинстве случаев следует за триггерным событием (часто банальной сезонной инфекцией). Неконтролируемая конвертаза C3 приводит к повышенному отложению C3b на эндотелии сосудов и участвует в протромботическом состоянии. Фенотип аГУС варьирует от легких форм с полным восстановлением функции почек до тяжелых форм с терминальной стадией почечной недостаточности в течение первого года после начала заболевания [6].

Особенности фенотипа и генотипа аГУС вследствие мутации гена C3

Атипичный ГУС с аномалиями гена комплемента/Atypical hemolytic uremic syndrome with complement gene abnormality – редкое наследственное заболевание (ORPHA: 544472) [2].

Мутацию гена C3, картированного на хромосоме 19p13.3, выявляют в 2–11 % случаев у педиатрических пациентов с грудного возраста до 18 лет с аГУС [1,3–5]. Низкий уровень C3-компонента комплемента в плазме обнаруживают в 70–80 % случаев у пациентов с аГУС вследствие мутации

Таблица / Table

Фенотипическая серия гемолитико-уремического синдрома (по OMIM)

Phenotypic series Hemolytic Uremic Syndrome (no OMIM)

Хромосомная локализация гена	Фенотип	Наследование	Фенотип номер MIM	Символ гена	Ген/локус номер MIM
20p11.21	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 6	AD	612926	THBD	188040
19p13.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 5	AD	612925	C3	120700
17q22	Нефротический синдром, тип 7	AR	615008	DGKE	601440
17q22	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 7	AR	615008	DGKE	601440
6p21.33	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 4	AD	612924	CFB	138470
4q25	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 3	AD	612923	CFI	217030
1q32.2	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 2	AD, AR	612922	MCP	120920
1q31.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к	AD, AR	235400	CFHR1	134371
1q31.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к	AD, AR	235400	CFHR3	605336
1q31.3	Гемолитико-уремический синдром, атипичный, восприимчивость к, 1	AD, AR	235400	CFH	134370

гена *C3* [1–5]. Ген *C3* кодирует компонент комплемента *C3*, который играет центральную роль в активации альтернативного пути. Мутации гена *C3* приводят к нарушению связывания *C3*-компонента с регуляторным белком альтернативного пути комплемента мембранным кофакторным протеином МСР. Различные вариации мутаций в гене *C3* определяют особенности течения и исхода аГУС у педиатрических пациентов [3–12].

Впервые V. Fremeaux-Bacchi et al. (2008) [5] сообщили об 13 пациентах из 11 семей с атипичным ГУС, у которых обнаружены 9 различных гетерозиготных мутаций в гене *C3* и снижение сывороточного *C3*-компонента комплемента. Возраст манифестации аГУС у пациентов – от 8 мес до 40 лет. У большинства пациентов развилась терминальная стадия почечной недостаточности. Шести пациентам с аГУС выполнена трансплантация почки, у троих – возник рецидив аГУС после трансплантации.

V. Fremeaux-Bacchi et al. [5, 6] идентифицировали у 6-летнего мальчика с ГУС (5-го типа) гетерозиготную трансверсию 2562C-G в 20-м экзоне гена *C3*, приводящую к замене tyr832-to-ter (Y832X). Выздоровление констатировано у пациента в возрасте 10 лет. Напротив, у 23-летней пациентки с аГУС и терминальной стадией почечной недостаточности авторы обнаружили гетерозиготный переход 3343 G-A в экзоне 26 гена *C3*, приводящий к замене ASP 1093 на ASN (D1093N). Пациентка перенесла 2 операции по трансплантации почки.

E. Siomou et al. (2016) [7] описали наблюдение 21-летнего пациента с ремиссией аГУС, у которого была обнаружена гетерозиготная мутация гена *C3* (p.Ile1157Thr). У пациента развился ГУС в возрасте 10 мес, который принял рецидивирующее течение, последний 6-й рецидив с исходом в ремиссию констатирован в возрасте 14,5 лет. Каждый рецидив характеризовался тяжелой манифестацией тромбоцитопении и гемолитической анемии, менее тяжелой ОПП с восстановлением функции почек. Манифестация и 6-й рецидив аГУС у мальчика протекали с тяжелым ОПП с восстановлением функции почек в результате заместительной почечной терапии гемодиализом. Пациенту в рецидивах аГУС проводились внутривенные инфузии свежемороженой плазмы. С 14 лет у пациента сохраняется ремиссия аГУС с нормальной функцией почек. Авторы пришли к заключению, рецидивирующий аГУС, связанный с мутацией *C3* (p.Ile1157Thr), может протекать со стойкой ремиссией и сохранной функцией почек. Распространенная мутация гена *C3* (p.Ile1157Thr) имеет как тяжелые, так и более легкие почечные фенотипы у пациентов с аГУС. Пациенты с атипичным гемолитико-уремическим

синдромом (аГУС), ассоциированным с мутацией *C3* (p.Ile1157Thr), демонстрируют относительно высокую почечную выживаемость и низкую смертность, редкость гистопатологических изменений в почках после рецидива.

T. Matsumoto et al. (2018) [8] выявили мутации в гене *C3* (p.I1157T) у 11 пациентов с аГУС, из них 10 детей. Возраст детей составлял 1–16 лет к манифестации аГУС. Вариант мутации p.I1157T в гене *C3* ранее был обнаружен авторами у 8 пациентов с аГУС. Из 19 пациентов с аГУС семи была назначена терапия экулизумабом, в результате которой достигнута нормализация гематологических показателей. Среди 5 пациентов, получавших экулизумаб, 3 детям предполагался неоднозначный диагноз аГУС из-за слабовыраженного гемолиза при повышенных уровнях лактатдегидрогеназы и билирубина. Целевое секвенирование ДНК идентифицировало носителей вариации *C3*, что позволило начать лечение экулизумабом на ранней стадии. Авторы обосновывают раннее введение экулизумаба у пациентов, особенно у детей с аГУС.

J. Liu et al. (2021) [9] сообщили о клиническом наблюдении 26-летней пациентки с гетерозиготной мутацией гена *C3* (p.Asn153Asn). У пациентки были обнаружены низкий уровень фактора комплемента Н (CFH)-регуляторного белка альтернативного пути активации системы комплемента, нормальные уровни аутоантител против CFH. В результате терапии плазмаферезом и внутривенных инфузий плазмы у пациентки сохранялась ремиссия аГУС в течение 1 года наблюдения. Авторы, описав новую мутацию гена *C3* (p.Asn153Asn) у больной с аГУС, считают важным продолжить исследования для установления связи между этой мутацией и уровнем CFH.

H. Toyoda et al. (2016) [10] у пациента с аГУС вследствие мутации гена *C3* (p.Ile1157Thr) диагностировали третий рецидив с типичной триадой симптомокомплекса ГУС, неврологическими и желудочно-кишечными расстройствами. Биопсия почки выполнена в период восстановления после острой почечной недостаточности. При морфологическом исследовании выявлены коллапс петель клубочков и вакуолизация эндотелия артериол, глобальный склероз клубочков в 10% при отсутствии артериолосклероза. Авторы указывают на прогрессирование патоморфологических изменений в почках у пациента с последующими рецидивами аГУС при мутации гена *C3* (p.Ile1157Thr).

J. Lumberras et al. (2021) [11] наблюдали педиатрического пациента с аГУС с доброкачественным течением болезни. У ранее здорового 8-летнего мальчика развились на фоне диареи желтуха,

гематурия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения и легкой степени ОПП без артериальной гипертензии и олигурии, что дало основание диагностировать шигатоксин-ассоциированный ГУС со спонтанным и полным выздоровлением. Однако у пациента сохранялись низкие уровни С3 в плазме после выздоровления. Молекулярное генетическое исследование обнаружило у пациента изолированную новую патогенную мутацию гена *C3* (SI79P), болезнь *de novo* с приобретением нарушения способности С3-компонента связываться с регуляторным протеином MCP.

Эффективность раннего применения терапии экулизумабом при аГУС у 16-летнего подростка демонстрирует публикация D. Saito et al. (2019) [12]. Грипп А типа у пациента манифестировал с лихорадки и артралгии, гематурии, кожной сыпи на конечностях и туловище. При госпитализации пациента в стационар на основании выявления анемии с низким уровнем гемоглобина и деформированными эритроцитами–шизоцитами, тромбоцитопении, гипербилирубинемии и острого повреждения почек диагностирован ГУС. Пациенту немедленно начаты непрерывная гемодиализация и инфузия плазмы, плазмаферез на 3-й день. Терапия экулизумабом пациенту с тяжелым ГУС была обоснована на 7-й день. В результате терапии отмечено улучшение течения ГУС, прекращение гемодиализации. Пациент показал стабильное состояние без рецидива ГУС на терапии экулизумабом (внутривенно капельно инфузии 1200 мг каждые две недели). Генетический анализ выявил у пациента мутацию гена *C3* (p.Ile1157Thr), что подтвердило клинический диагноз аГУС.

Стратегия терапии наследственного аГУС

Терапией первой линии аГУС у педиатрических пациентов считают плазмотерапию, плазмаферез [3–12]. По показаниям при аГУС с анти-CFH-антителами рекомендуется комбинация плазматерапии с иммуносупрессивной терапией (преднизолон, азатиоприн, микофенолат мофетил) [3].

V. Fremeaux-Bacchi et al. (2011) [6] указывают на то, что плазматерапия может привести к полной гематологической ремиссии, но часто со стойким поражением почек. Некоторые пациенты плазморезистентны, а некоторые плазмозависимы. Недавний прогресс в определении факторов восприимчивости к аГУС позволил предложить новые диагностические тесты, включая молекулярно-генетическое тестирование, и может позволить рассмотреть некоторые новые специфические методы лечения этого заболевания (CFH, полученный из плазмы человека, или ингибиторы комплемента).

У взрослых и педиатрических пациентов с

учетом патогенеза аГУС обоснованы ингибиторы системы комплемента. С этой целью у больных с аГУС с 2009 года нашел широкое применение экулизумаб (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT, USA) – рекомбинантный гуманизированный иммуноглобулин G антитело к C5-компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 до C5b, предотвращает образование C5b и цитотоксического мембраноатакующего комплекса C5b–9 [2, 3, 12–14]. Эффективность терапии экулизумабом при аГУС вследствие мутации гена *C3* у педиатрических пациентов доказана [3, 4, 8, 12–15]. S.I. Al-Akash et al. (2011) наблюдали у педиатрического пациента длительную ремиссию посттрансплантационного аГУС с мутацией гена *C3* в результате терапии экулизумабом [15].

Согласно международным рекомендациям, при стабилизации состояния на фоне лечения экулизумабом показана вакцинация против менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции. До проведения вакцинации и в течение 2 нед после вакцинации следует использовать антибиотики, проникающие через гематоэнцефалический барьер (амоксциллин, цефалоспорины 3–4-го поколения, карбапенемы) [3, 4]. Для определения долгосрочного прогноза аГУС у пациентов и персонализированного подхода к длительности терапии экулизумабом рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов, кодирующих белки комплемента (панель аГУС) методом нового секвенирования (NGS).

Препарат «Elizaria®»/Элизария АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) является первым биоаналогом экулизумаба, прошедшим необходимый комплекс доклинических и клинических исследований для подтверждения его биоаналогичности оригинальному [16–19]. Препарат «Элизария», являющийся гуманизированным моноклональным антителом, полученным с использованием клеточной СНО F5A7 по технологии рекомбинантной ДНК, рекомендован для лечения больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и аГУС с целью полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного терминальной активацией комплемента C5b–9 [16–19].

В результате рандомизированного многоцентрового исследования эффективности и безопасности терапии биоаналогом (Elizaria) в сравнении с оригинатором (Soliris) у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии не выявлено статистически значимых различий. Полученные данные подтверждают, что биоаналог не уступает оригинатору (Soliris) по основному параметру эффективности, а также

сопоставим с ним по безопасности и дополнительным параметрам эффективности [16–18].

Опубликованы результаты, подтверждающие эффективность применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом [19, 20].

Описано клиническое наблюдение педиатрического пациента с аГУС, у которого идентифицированы мутации: гетерозиготная микроделеция *CFHR1*, *CFHR3* и мутация в гене *ADAMTS13* с.1016C>G (p.Thr339Arg). В клинике преобладали гематологические проявления ТМА над поражением почек. Интенсивная плазматерапия оказалась малоэффективной для снижения активности ТМА. В результате комплемент-ингибирующей терапии российским биоаналогом экулизумаба – «Элизарии®» достигнута ремиссия заболевания, предотвращено развитие жизнеугрожающих состояний [21].

Исходы аГУС

V. Fremeaux-Bacchi et al. (2011) [6] приводят неблагоприятный исход аГУС у пациентов с уровнем смертности 10%, развитием терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии гемодиализом в 60%. По данным авторов, мутация *CFH* ассоциирована с самым тяжелым прогнозом. Существует высокий риск рецидива заболевания после трансплантации почки у пациентов с мутациями в генах *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*.

В связи с отсутствием в отечественной педиатрической нефрологии публикаций по применению отечественного препарата «Элизария» при аГУС вследствие мутации гена *C3* приводим клиническое наблюдение пациентки.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пробанд 9 лет 6 мес (рисунок). Из отрицательных моментов анамнеза отмечены артериальная гипертензия и тромбоз эмболия у бабушки по материнской линии.

У наблюдаемой пациентки в возрасте 3 лет 10 мес после перенесенной ангины в анализах мочи выявлены персистирующий мочевого синдром в виде гематурии (8–16, 60 в п/зр), протеинурии (0,3–0,7 г/л), с 4 лет повышение артериального давления (АД) до 130/80 мм рт. ст. При обследовании в стационаре по месту жительства диагностирована персистирующая герпесвирусная инфекция. Диагностирован вирус-ассоциированный гломерулонефрит с нефритическим синдромом, сохранной функцией почек. Рекомендована нефропротективная/антигипертензивная терапия эналаприлом.

В нефрологическом отделении клиники уни-

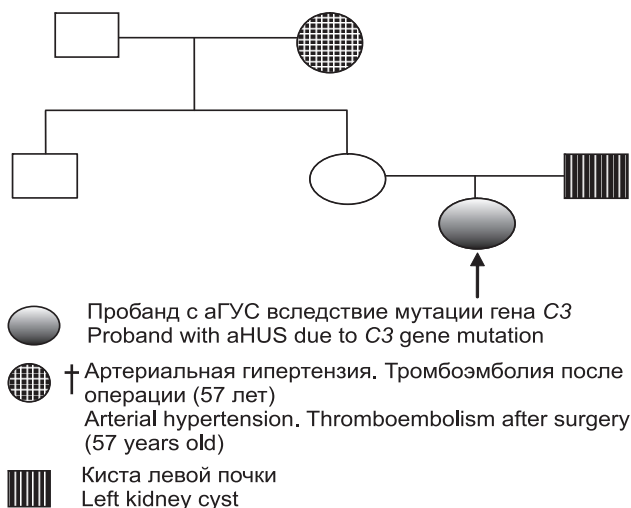


Рисунок. Родословная семьи пробанда с аГУС вследствие мутации гена *C3*.

Figure. Pedigree of the family of the proband with aHUS due to mutation of the *C3* gene.

верситета пациентка впервые обследована в возрасте 4 лет 5 мес. Подтвержден диагноз: вирус-ассоциированный гломерулонефрит с гематурией, протеинурией, артериальной гипертензией, сохранной функцией почек. Реактивация цитомегаловирусной инфекции. Получала терапию антигипертензивную (ингибиторы АПФ), противовирусную, феронами (виферон, генферон) с положительным эффектом (уменьшение протеинурии 0,3–0,5 г/л, микрогематурия от 3–4 до 8–10 в п/зр, артериальное давление 100/70 мм рт. ст.).

При госпитализации у пациентки в возрасте 6 лет 7 мес признаков реактивации цитомегаловирусной инфекции не выявлено. Мочевой синдром характеризовался гематурией, протеинурией с сохранной функцией почек. Выявлена гипокплементемия *C3* (0,37 г/л). Пациентке выполнена биопсия почки, по результатам исследования – нефробиоптатов – гистологическая картина узловой мезангиальной и диффузной эндокапиллярной пролиферации с утолщением контуров гломерулярной базальной мембраны, очаговым острым повреждением канальцев с минимальным перитубулярным интерстициальным склерозом. По данным СМА, зарегистрированы эпизоды повышенного АД с максимальным значением 148/101 мм рт. ст. Клинический диагноз: IgM-нефропатия с гематурией, протеинурией, артериальной гипертензией, гломерулонефритом с мезангиальной и диффузной эндокапиллярной пролиферацией, утолщением и удвоением контура ГБМ, линейной экспрессией IgM, IgG, сохранной функцией почек. Герпес-вирусная инфекция Эпштейна–Барра, цитомегаловирусная вне реактивации. Хронический тонзиллит, компенсированная форма. Па-

пациентке назначена иммуносупрессивная терапия: преднизолон в альтернирующем режиме 15 мг через день, ингибитором синтеза нуклеотидов майфортиком в дозе 720 мг/сут, разделенной на 2 приема. Антигипертензивная терапия включала бета-блокаторы (эгилок) и блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), которую продолжила по месту жительства. В результате иммуносупрессивной терапии в течение 12 мес отмечена положительная динамика по клинико-лабораторным показателям, которая была отменена.

При госпитализации в отделение нефрологии клиники у пациентки в возрасте 8 лет 5 мес после перенесенной инфекции фаринготрахеита и бронхита установленной этиологии (*Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas putida*) констатировано развитие тромботической микроангиопатии: ОПП (креатинин 147 мкмоль/л, СКФ 44 мл/мин), гемолитическая анемия (эр 2,31 $\times 10^{12}$ /л, Нв 66 г/л), тромбоцитопения (69 $\times 10^9$ /л), гипокомплементемия (С3 0,36 г/л). Прямая проба Кумбса отрицательная. Уроаень антител к фактору Н 16,6 AU/ml. Активность ADAMTS-13 (91,9%), что исключило тромботическую тромбопеническую пурпуру. Диагностирована тяжелая артериальная гипертензия, корригируемая тремя антигипертензивными препаратами. В течение 1 мес у пациентки отмечено восстановление функции почек без применения диализа, нормализация показателей тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина в крови.

У девочки в возрасте 8 лет 9 мес возник тяжелый рецидив ТМА: гемолитическая анемия (Нв 63 г/л), повышение лактатдегидрогеназы, тромбоцитопения (164 $\times 10^9$ /л, ОПП (мочевина 15,9 ммоль/л, креатинин 293 мкмоль/л, СКФ 33,4 мл/мин, олигурия), лактатдегидрогеназа 731 ЕД/л, артериальная гипертензия 200/140 мм рт. ст. Госпитализирована в стационар по месту жительства. Отмечено нарастание мочевины 19,96 ммоль/л, креатинин 238,5 мкмоль/л, протеинурии 2,3 г/л, гематурии. Острое повреждение почек (недостаточность), тромбоцитопения, гемолитическая анемия прогрессировали. У девочки при повышении АД до 220/140 мм рт. ст. манифестировала почечная эклампсия (резкая головная боль, рвота, судорожный синдром). Пациентка переведена в ОРИТ. Получала инфузии эритроцитарной взвеси, заместительную почечную терапию методом гемодиализа, подключена к ИВЛ. Для дальнейшего лечения и обследования пациентка переведена в клинику университета.

Пациентка 8 лет 9 мес поступила в клинику с рецидивом аГУС в тяжелом состоянии. При поступлении диагностированы артериальная гипертен-

зия (АД 180/110 мм рт. ст.), ренин 582 пг/мл, гемолитическая анемия (эр 3,0 $\times 10^{12}$ /л, Нв 78 г/л), тромбоцитопения 92 $\times 10^9$ /л, острое повреждение почек (мочевина 27,4 ммоль/л, креатинин 223 мкмоль/л, СКФ 29 мл/мин, олигурия), гипокомплементемия (С3 0,22 г/л), гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, повышение D-димера (3341 нг/мл), лактатдегидрогеназы (1183 ЕД/л). Отмечены повторные эпизоды гемолитического криза (Нв 62 г/л), лактатдегидрогеназа (9000 ЕД/л), потребления тромбоцитов (60 $\times 10^9$ /л). Обнаружен высокий уровень мембраноатакующего комплекса (МАК) – 8338 мкЕД/мл (норма менее 1000). Девочке начата интенсивная терапия. В результате заместительной почечной терапии острым гемодиализом №5, гемодиофильтрацией №3 достигнуто восстановление функции почек.

Обосновано по жизненным показаниям применение ингибитора системы комплемента у пациентки с учетом сверхвысокой активности аГУС. Получала лечение: элизария 600 мг $\times$ 1 раз в неделю №4, затем 600 мг $\times$ 1 раз в 2 нед. Перед очередным введением элизарии исследование общей гемолитической активности комплемента показало (СН50 21.87 ЕД/мл), что подтвердило эффективную блокаду активности комплемента, не требующую коррекцию дозы. Отмечена хорошая переносимость терапии препаратом «Элизария». Состояние пациентки с атипичным ГУС значительно улучшилось, на третий месяц терапии отмечено снижение артериального давления.

Пациентке проведено молекулярно-генетическое исследование. В ходе полноэкзомного секвенирования нового поколения, проведенного в генетической лаборатории ООО «Сербалаб», у пациентки с аГУС и гипокомплементемией был выявлен вариант нуклеотидной последовательности (с.3302G>A) в 26-м экзоне гена C3 (chr19: g.6693023C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1101-й позиции белковой цепи (p.Cys1101Tyr). Выявленная замена (с.3302G>A) ранее не описана в научной медицинской литературе.

При исследовании у пациентки методом РЦР аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, выявлены факторы риска снижения фибринолитической активности и гипергомоцистеинемии: полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена I типа) в гомозиготном состоянии; полиморфизм 677C $\rightarrow$ T в гене MTHFR (метилентетрагидрофолат редуктазы) в гетерозиготном состоянии.

Пациентке верифицирован клинический диагноз. Основной: атипичный гемолитико-

уремический синдром (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек) вследствие гетерозиготной мутации гена *C3* с аутосомно-доминантным типом наследования, рецидивирующее течение. Хроническая болезнь почек С1 (СКФ 84 мл/мин). Наследственная тромбофилия (полиморфизм в гене *PAI-1* и полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR*). Гипергомоцистеинемия. Осложнения: вторичное иммунодефицитное состояние. Почечная экламсия-ангиоспастическая энцефалопатия.

Пациентка выписана с рекомендациями по месту жительства в стационаре под контролем нефролога проведения комплемент-ингибирующей терапии элизарией 600 мг (60 мл) + 60 мл физиологического раствора в/в капельно 40 мл/ч 1 раз в 2 нед с контролем гемолитической активности комплемента СН50. При выписке из стационара у пациентки определены сывороточный креатинин 72 мкмоль/л, СКФ по Schwartz 90 мл/мин. Терапия ингибитором комплемента препаратом «Элизария» атипичного ГУС у пациентки дала положительный эффект, в течение 10 мес отсутствуют рецидивы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали у пациентки с IgM-нефропатией, сохранной функцией почек после перенесенной инфекции (фарингит и бронхит установленной этиологии, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas putida*) манифестацию аГУС (тромбоцитопению, гемолитическую анемию, ОПП с восстановлением функции без диализа) в возрасте 8 лет 5 мес с последующим тяжелым рецидивом в возрасте 8 лет 9 мес, потребовавшим заместительную почечную терапию гемодиализом, подключения к ИВЛ. На тяжелые последующие рецидивы аГУС указывали другие авторы [3, 7, 10, 15]. По жизненным показаниям с учетом сверх высокой активности рецидива аГУС использован препарат «Элизария» – ингибитор комплемента у пациентки. Терапия ингибитором системы комплемента элизарией сохранила здоровье и жизнь больной девочке, имеющей тяжелые проявления рецидива аГУС вследствие мутации гена *C3*. Эффективность лечения российским препаратом «Элизария» – биоаналогом оригинального препарата экулизумаба у взрослых и педиатрических пациентов с аГУС показана в проведенных исследованиях [19–21].

Экулизумаб применяется для лечения аГУС по всему миру [3–15]. Исследовательским консорциумом по педиатрической нефрологии поставлена цель: показать результаты применения экулизумаба и исходы у педиатрических пациентов за

2008–2015 годы [22]. В ретроспективный анализ включены 152 пациента младше 25 лет, средний возраст $9,1 \pm 6,8$ года, получавших экулизумаб в 21 центре. Экулизумаб применялся «не по прямому назначению» в 44% случаев. Авторы сделали заключение, что значительное число детей и молодых людей подвергаются блокаде С5 по нецелевым показаниям. Наиболее частыми диагнозами у пациентов, требующими терапии экулизумабом, являлись аГУС (47,4%), ГУС, индуцированный шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli* (12%), неуточненные тромботические микроангиопатии (9%) и гломерулонефриты (9%). Режимы дозирования были различные. Инфекционные осложнения у пациентов на терапии экулизумабом зарегистрированы в 33,5%.

Ранее указывалось, что мутации *C3* составляют 2–10% у педиатрических пациентов с аГУС [3, 6]. По данным исследования Консорциума по педиатрической нефрологии (2021) [22], мутации генов выявлены у 62 пациентов с аГУС. Из 62 тестируемых пациентов с аГУС у 37 (60%) не обнаружены, а у 25 (40%) идентифицированы мутации генов. Из 25 пациентов с аГУС выявлены мутации *CFH* у 12 (19%), *CFI* у 1 (2%), *C3* у 4 (6%), *MCP* у 5 (8%), *THBD* у 1 (2%), *DGKE* у 2 (3%). Авторы идентифицировали мутации гена *C3* в 6% у пациентов с аГУС, что соответствует данным литературы [3, 6].

Различные вариации мутаций в гене *C3* определяют особенности течения и исхода атипичного ГУС у педиатрических пациентов [3–12]. В нашем исследовании у девочки с аГУС и гипоккомплементией выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.3302G>A) в 26-м экзоне гена *C3* (chr19: g.6693023C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1101-й позиции белковой цепи (p.Cys1101Tyr).

J. Lumberras et al. (2021) [11] обнаружили у 8-летнего мальчика с аГУС с низкими уровнями С3-компонента изолированную новую патогенную мутацию гена *C3* (SI79P), болезнь de novo.

В нашем наблюдении у девочки выявлены факторы риска наследственной тромбофилии: снижение фибринолитической активности крови и гипергомоцистеинемии, которые приведены в исследовании педиатрических пациентов с типичным и атипичным ГУС [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют: в результате достижений медицинской генетики установлены мутации генов *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*, *MCP*, *CFHR1*, *CFHR3*, *THBD*, *DGKE* у педиатрических и взрослых пациентов с аГУС. Атипичный ГУС

(ORPHA 544472) вследствие мутации гена *C3* у педиатрических пациентов обусловлен нарушением регуляции системы комплемента вследствие мутации генов, кодирующих регуляторные белки альтернативного пути комплемента. Вариации мутаций в гене *C3* определяют особенности течения и исхода аГУС у педиатрических пациентов.

Мы описали у пациентки с IgM-нефропатией, сохранной функцией почек манифестацию и тяжелый рецидив аГУС вследствие мутации гена *C3*. Обнаружен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.3302G>A) в 26-м экзоне гена *C3* (chr19: g.6693023C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 1101-й позиции белковой цепи (p.Cys1101Tyr).

В результате терапии ингибитором системы комплемента препаратом «Элизария» сохранено здоровье и жизнь больной девочки, имеющей тяжелые проявления рецидива аГУС вследствие мутации гена *C3*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/612925>
2. Orpha.net. The portal for rare diseases and orphan drugs / Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Atypical-hemolytic-uremic-syndrome-with-complement-gene-abnormality. <https://www.orpha.net/consor/cgi>
3. Лора Ш, Фрему-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология* 2012; 16(2):16–48
4. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012; 16(2):16–48 (In Russ.)
5. Клинические рекомендации ГУС у детей 2022 года: <https://zdrav.khv.gov.ru/sites/files/zdrav/docs/2020/49361de71babefb18ab5.pdf>
6. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112:49
7. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Roumenina L et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome related to abnormalities within the complement system. *Rev Med Interne* 2011; 32(4):232–240. doi: 10.1016/j.revmed.2009.09.039
8. Siomou E, Gkoutzia A, Serbis A et al. aHUS associated with C3 gene mutation: a case with numerous relapses and favorable 20-year outcome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(3):513–517. doi:10.1007/s00467-015-3267-3
9. Matsumoto T, Toyoda H, Amano K et al. Clinical manifestation of patients with atypical hemolytic uremic syndrome with the C3 p.I1157T variation in the Kinki region of Japan. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(8):1301–1307. doi: 10.1177/1076029618771750
10. Liu J, Xiao J, Chen L, Peng Y. Atypical hemolytic uremic syndrome with C3 mutation: A case report and literature review. *Clin Nephrol* 2021; 95(3):156–160. doi: 10.5414/CN110103.P
11. Toyoda H, Wada H, Miyata T et al. Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38(3):137–139. doi: 10.1097/MPH.0000000000000505
12. Lumbreras J, Subias M, Espinosa N et al. The relevance of the MCP risk polymorphism to the outcome of aHUS associated with C3 mutations. A case report. *Front Immunol* 2020; 16(11):1348. doi:10.3389/fimmu.2020.01348
13. Saito D, Watanabe E, Ashida A et al. Atypical hemolytic uremic syndrome with the p.I1157T C3 mutation successfully treated with plasma exchange and eculizumab: a case report. *Crit Care Explor* 2019; 1(4):e0008. doi: 10.1097/CCE.0000000000000008
14. Mache CJ, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V et al. Complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1312–1316. doi: 10.2215/CJN.01090209
15. Köse O, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr T et al. New treatment options for atypical hemolytic uremic syndrome with the complement inhibitor eculizumab. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:669–672. doi: 10.1055/s-0030-1262889
16. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH Jr et al. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplantant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:613–619. doi: 10.1007/s00467-010-1708-6
17. Птушкин ВВ, Кулагин АД, Лукина ЕА и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Тер арх* 2020; 92(7): 77–84. doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
18. Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA et al. Results of an open-label Phase Ib multicenter clinical study evaluating the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the first eculizumab biosimilar in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the induction phase of therapy. *Ter arh* 2020; 92(7):77–84 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.07.000818
19. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021; 100(11): 2689–2698. doi: 10.1007/s00277-021-04624-7
20. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. doi: 10.1182/blood-2019-125693
21. Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Музуров АЛ и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98 (5): 225–229
22. Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL et al. Experience with the use of Elizaria® in atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr n.a. G.N. Speransky* 2019; 98(5): 225–229 (In Russ.)
23. Лаврищева ЮВ, Яковенко АА, Кудлай ДА. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Тер арх* 2020; 92(6): 76–80. doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649
24. Lavrishcheva YuV, Yakovenko AA, Kudlay DA. Experience in the use of the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Ter arh* 2020; 92(6):76–80 (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.06.000649
25. Lavrishcheva IV, Yakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol Open Access J* 2020; 8(2):37–40. doi: 10.15406/unoaj.2020.08.00272
26. Muff-Luett M, Sanderson KR, Engen RM et al. Eculizumab exposure in children and young adults: indications, practice patterns, and outcomes – a Pediatric Nephrology Research Consortium study. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:2349–2360. doi: 10.1007/s00467-021-04965-5
27. Панков ЕА, Папаян КА, Капустин СИ, Савенкова НД. Особенности распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилией и артериальной гипертензией у детей с гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2020; 24(3):90–94. doi: 10.36485/561-6274-2020-24-3-90-94
28. Pankov EA, Papayan KA, Kapustin SI, Savenkova ND. Features of the distribution of polymorphic variants of genes associated with thrombophilia and arterial hypertension in children with hemolytic-

uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020; 24(3): 90–94 (In Russ.) doi: 10.36485/561-6274-2020-24-3-90-94

Сведения об авторах:

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

Проф. Иванов Дмитрий Олегович, д-р мед. наук
Ректор Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ. Главный неонатолог МЗ РФ, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства – гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Тел.: (812) 5423983, E-mail: doivanov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168

Любимова Ольга Викторовна
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, нефрологическое отделение клиники университета, заведующая. Тел.: (812) 4165301; E-mail: ovl1312@gmail.ru, ORCID: 0000-0003-0518-0445

Барсукова Вера Николаевна
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, нефрологическое отделение клиники университета – врач-педиатр-нефролог педиатрического отделения №1. Тел.: (812) 4165301; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID: 0000-001-5412-1594

Доц. Панков Евгений Альбертович, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: +7(921)935-47-31; E-mail: pankov.md@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0498-5252

Доц. Федотова Елена Павловна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. Тел. +7(812)542-53-60; E-mail: Kris6060@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2975-1014

Дмитриева Елена Михайловна, врач-педиатр-нефролог
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, заведующая отделением диализа. Тел.: (812) 4165235; E-mail: edmitr-dok@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2633-1716

About the authors:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr Med Sci
Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st., 2.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Department of faculty pediatric, Head of the department. Phone: (812) 416-52-86, E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Med Sci
Rector of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Chief Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Head of the department Of Neonatology with courses of neurology and obstetrics-gynecology of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation.
Affiliations: 194100, Russia, St -Petersburg, Lytovskay st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone: (812) 5423983, E-mail: doivanov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168

Olga V. Lubimova, MD
194100, Russia, Saint -Petersburg, Litovskaya st. 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation, Head of the Nephrology Unite of the University Clinic, head. Phone: (812) 4165301; E-mail: ovl1312@gmail.ru, ORCID: 0000-0003-0518-0445

Vera N. Barsukova, pediatrician of first pediatric department
194100, Russia, Saint -Petersburg, Litovskaya st. 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation, Nephrology Unite of the University Clinic – pediatrician, nephrologist. Phone: (812) 4165301; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5412-1594

Docent Eugene A. Pankov, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, Saint -Petersburg, Lytovskay st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, docent of the Department of faculty pediatric. Phone: +7(921)935-47-31; E-mail: pankov.md@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0498-5252

Docent Elena P. Fedotova, PhD
Affiliation: 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, docent of the Department of pathological anatomy with a course of forensic medicine. Phone: +7 (812)542-53-60; E-mail: Kris6060@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2975-1014

Dmitrieva Elena Mikhailovna – pediatrician nephrologist, head of the dialysis department.
194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya street 2. Federal State budgetary Education Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» Of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Phone.: (812) 4165235; E-mail: edmitr-dok@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2633-1716

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый 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 10.09.2022;
одобрена после рецензирования 20.12.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 10.09.2022;
approved after reviewing 20.12.2022;
accepted for publication 27.01.2023

© К.С. Супрунович, И.А. Палтышев, А.А. Захаренко, В.А. Добронравов, 2023
УДК 616.345-006.6-089.86-06 : 616.61-036.11

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107

ОНКОНЕФРОЛОГИЯ: ОСТРАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПОСЛЕ ПРЕВЕНТИВНОЙ ИЛЕОСТОМИИ У ПАЦИЕНТА С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Ксения Сергеевна Супрунович¹, Илья Александрович Палтышев²,
Александр Анатольевич Захаренко³, Владимир Александрович Добронравов^{4,✉}

^{1,4} Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

^{2,3} Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ kfk.mblgd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9345-0382>

² eexss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5153-2061>

³ 9516183@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

⁴ dobronravov@nephrolog.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

РЕФЕРАТ

Риск развития острого повреждения почек (ОПП) у онкологических пациентов значительно выше, чем в общей популяции. Распространенные причины ОПП в этой группе больных – токсичность компонентов химиотерапии и нарушения водно-электролитного баланса. Риски ОПП существенно повышаются, если у больного исходно есть хроническая болезнь почек той или иной этиологии. Оценка рисков и их коррекция, проведение мероприятий по профилактике и лечению острой и хронической дисфункций почек – стандартные задачи онконейрологии. Описанный клинический случай острой болезни почек иллюстрирует основные механизмы и факторы развития дисфункции органа и ее исходов как последствий лечения колоректального рака. Показана необходимость мультидисциплинарного взаимодействия в определении тактики ведения и лечения таких пациентов, что существенно для отдаленного прогноза.

Ключевые слова: острое повреждение почек, рак прямой кишки, илеостома, синдром короткой кишки, гиповолемия

Для цитирования: Супрунович К.С., Палтышев И.А., Захаренко А.А., Добронравов В.А. Онконейрология: острая болезнь почек после превентивной илеостомии у пациента с колоректальным раком. *Нефрология* 2023;27(1):102-107. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107

ONCONEPHROLOGY: ACUTE KIDNEY DISEASE AFTER PREVENTIVE ILEOSTOMY IN A PATIENT WITH COLORECTAL CANCER

Kseniya S. Suprunovich¹, Ilya A. Paltyshev², Alexander A. Zakharenko³,
Vladimir A. Dobronravov^{4,✉}

^{1,4} Nephrology Research Institute of Clinical Research Center, Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

^{2,3} Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, Pavlov State Medical University Saint-Petersburg, Russia

¹ kfk.mblgd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9345-0382>

² eexss@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5153-2061>

³ 9516183@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>

⁴ dobronravov@nephrolog.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>

Abstract

The risk of acute kidney injury (AKI) in cancer patients is much higher than in the general population. Common causes of AKI in this group of patients are toxicity of chemotherapy components and water-electrolyte imbalances. The risks of AKI increase significantly if the patient has a history of chronic kidney disease of any etiology. Risk assessment and correction, prevention and treatment of acute and chronic renal dysfunction are the standard tasks of onconeurology. The clinical case of acute kidney disease described here illustrates the main mechanisms and factors of organ dysfunction and its outcomes as a consequence of colorectal cancer treatment. The necessity of multidisciplinary cooperation in determining the management and treatment tactics of such patients is shown, that is essential for the long-term prognosis.

Keywords: acute kidney injury, rectal cancer, ileostomy, short bowel syndrome, hypovolemia

For citation: Suprunovich K.S., Paltyshev I.A., Zakharenko A.A., Dobronravov V.A. Onconeurology: acute kidney disease after preventive ileostomy in a patient with colorectal cancer. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):102-107 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107

Риск развития острого повреждения почек (ОПП) у онкологических пациентов значительно выше, чем в общей популяции [1, 2]. Распространенные причины ОПП в этой группе больных – токсичность компонентов химиотерапии и нарушения водно-электролитного баланса. Риски ОПП существенно повышаются, если у больного исходно есть хроническая болезнь почек (ХБП) той или иной этиологии [3]. Оценка рисков и их коррекция, проведение мероприятий по профилактике и лечению острой и хронической дисфункции почек – стандартные задачи онконейрологии [4, 5].

Далее представлено описание клинического случая, который иллюстрирует необходимость своевременной коррекции дисфункции почек у пациента после резекции опухоли прямой кишки с формированием протективной илеостомы.

Пациент Т., 64 года поступил в клинику НИИ нефрологии 26.10.2020 г. для уточнения причин и коррекции дисфункции почек (креатинин 0,231 ммоль/л, рСКФ_{CKD-EPI} 25 мл/мин).

В связи с длительным течением артериальной гипертензии и постоянной формой фибрилляции предсердий пациент получал сартаны (лозартан 25 мг), β-блокаторы (бисопролол 5 мг/сут), петлевые диуретики (торасемид 5 мг/сут), новые оральные антикоагулянты (апиксабан 5 мг 2 раза/сут). Патологии почек в анамнезе не было.

В мае 2020 года при обследовании выявлена опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки, гистологически – дифференцированная аденокарцинома с прорастанием в мезоректальную клетчатку, метастазы опухоли в 3 из 11 исследованных лимфоузлов (pT3N1bM0G2R0). 26.05.2020 г. выполнена тотальная мезоректумэк-

томия с формированием превентивной илеостомы. Хирургических осложнений в послеоперационном периоде не было. Через 1 сут после операции отмечено повышение креатинина сыворотки с 0,070 до 0,200 ммоль/л со спонтанным восстановлением до исходного уровня в течение трех дней без полиурии (рисунок).

С 01.06 по 02.06.2020 г. проведен цикл химиотерапии (ПХТ) (оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил). Функция почек оставалась стабильной (креатинин 0,074 ммоль/л, рСКФ_{CKD-EPI} 93 мл/мин) (рисунок). С 04.06.2020 г. начато лечение капецитабином в дозировке 2000 мг/м² в день, которое продолжалось в течение 14 дней. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное наблюдение.

С 14.06.2020 г. состояние пациента стало ухудшаться: появились общая слабость, тошнота и вздутие живота на фоне увеличения объема отделяемого по илеостоме с 1 до 3 л/сут и снижения диуреза до 0,4 л/сут, гипотензия до 80/60 мм рт. ст. и ортостатические реакции, значительно снизилась толерантность к физическим нагрузкам. Несмотря на сохраняющуюся олигурию, 01.07.2020 г. пациенту начат второй курс капецитабина.

Описанные выше симптомы прогрессировали, и 14.07.2020 г. в связи с анурией он был экстренно госпитализирован. При поступлении гемоглобин 77 г/л, гематокрит 32%, лейкопения $3,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $1,3 \times 10^9/\text{л}$, натрий 130 ммоль/л, калий 4,9 ммоль/л, общий белок 59 г/л, общий холестерин 3,1 ммоль/л, мочевая кислота 513 мкмоль/л, мочевины 63 ммоль/л, креатинин 0,660 ммоль/л, рСКФ_{CKD-EPI} 7 мл/мин (см. рисунок). По данным УЗИ, почки были несколько увеличены, правая 12,1 см × 6 см, левая

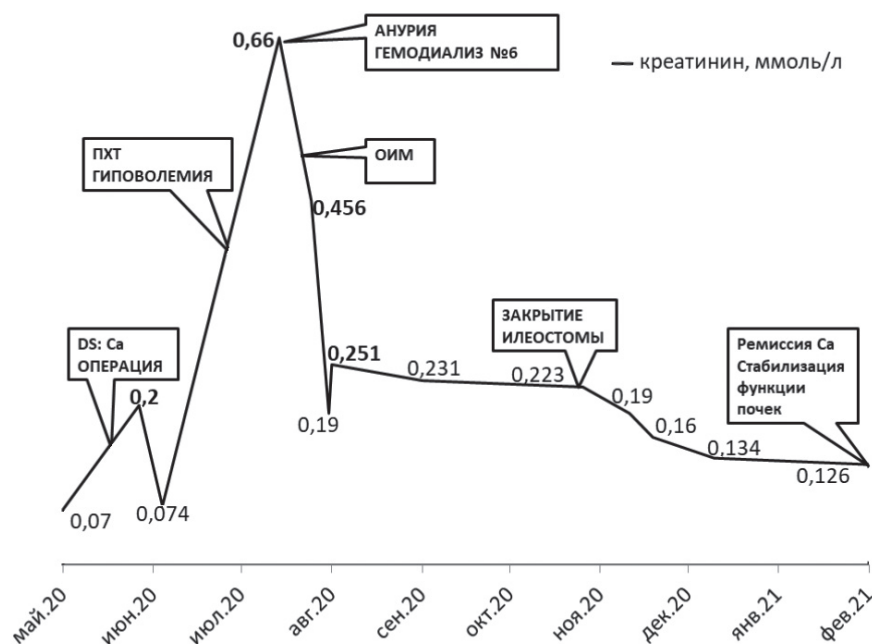


Рисунок. Графическое представление клинического случая. Динамика функции почек пациента в течение времени наблюдения (ПХТ – полихимиотерапия, ОПП – острое повреждение почек, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОТН – острый тубулярный некроз, Са – карцинома).
Figure. Graphical presentation of a clinical case. Dynamics of the patient's renal function during the observation period. (PCT – polychemotherapy, AKI – acute kidney injury, AMI – acute myocardial infarction, ATN – acute tubular necrosis, Ca – carcinoma).

11,9 см × 6,2 см, расширения ЧЛС нет. Нижняя полая вена (НПВ) 14 мм с полным коллапсом на вдохе.

Установлен диагноз «олигурического ОПП III стадии по KDIGO». Проведено 6 сеансов гемодиализа. Течение болезни осложнилось острым инфарктом миокарда (ОИМ) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) с типичными признаками на ЭКГ, гипокинезией и снижением фракции выброса (ФВ) до 46% по данным ЭХОКГ, повышением уровня тропонина. Коронароангиография не была проведена.

К 03.08.2020 г. у пациента восстановился диурез с тенденцией к полиурии (максимальный объем до 2,5 л/24 ч). На фоне снижения креатинина (в динамике 0,660 → 0,456 → 0,190 ммоль/л) и мочевины (63 → 43 → 19 ммоль/л) сохранялась гипонатриемия до 128 ммоль/л (см. рисунок). Объем отделяемого по илеостоме постепенно снизился до 0,5 л/сут. Несмотря на отсутствие признаков рецидива опухоли, в операции по закрытию илеостомы пациенту было отказано из-за персистирующей дисфункции почек (рСКФ_{CKD-EPI} 7 → 25 мл/мин), а 04.08.2020 г. он выписан на амбулаторное лечение с диагнозом «Олигурическое ОПП смешанного генеза (преренальное+ренальное) III стадии по KDIGO, фаза восстановления диуреза».

В течение следующих двух месяцев у пациента сохранялись общая слабость, гипотензия, одышка смешанного характера при небольшой физической нагрузке. Диурез составлял 1,2 – 1,5 л, объем отделяемого по илеостоме – до 3 л/сут. Суммарные потери жидкости с учетом перспирации составляли 4–5 л/24 ч. За все время болезни пациент потерял в весе 35 кг (160 кг → 125 кг). При контроле анализов 20.09.2020 г. гемоглобин составил 86 г/л, натрий 130 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, креатинин 0,251 ммоль/л, рСКФ_{CKD-EPI} 22 мл/мин, мочевина 11,5 ммоль/л (см. рисунок). Из-за признаков дисфункции почек в операции по реконструкции тонкой кишки онкологами пациенту снова было отказано.

26.10.2020 г. пациент в состоянии средней степени тяжести поступил в отделение нефрологии клиники НИИ нефрологии НКИЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения с жалобами на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, несистемное головокружение в ортостазе, сухость во рту, одышку при небольших физических нагрузках. Регистрировали азотемию (креатинин 0,231 ммоль/л, рСКФ_{CKD-EPI} 25 мл/мин, мочевина 13 ммоль/л), гипонатриемию (натрий 0,125 ммоль/л), гипомагниемия (магний 0,68 ммоль/л), декомпенсированный метаболический ацидоз [рН 7,22, ВЕ (ЕCF) –12,6 ммоль/л], анемию средней степени тяжести (гемоглобин 91 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$,

гематокрит 28,7%), гипоальбуминемию (альбумин 33,9 г/л) и гипохолестеринемию (общий холестерин 2.28 ммоль/л) (см. рисунок).

В общем анализе мочи – без изменений клеточного состава мочи, относительная плотность 1005; суточная потеря белка (СПБ) 0,41 г/24 ч, отношение альбумин/креатинин мочи 7,88 мг/г. Экскреция натрия с мочой за сутки была снижена – 35–45 ммоль/24 ч (NaCl от 1,9 до 2,4 г/24 ч).

Сонографически правая почка – 13,0×6,1 см, левая почка – 12,6×6,6 см, эхогенность паренхимы 1 степени, отток мочи с двух сторон не нарушен. НПВ диаметром 16 мм полностью спадается на вдохе. При доплерографическом исследовании интрааренального кровотока пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК) на уровне сегментарных артерий 46–48 см/с, конечная диастолическая скорость кровотока (КДСК) – 10–12 см/с, индекс резистивности (RI) – 0,75 – 0,77.

В период с 26.10.2020 г. по 08.11.2020 г. на фоне коррекции электролитных нарушений и внутрисосудистого объема удалось стабилизировать натрий в диапазоне гипонатриемии легкой степени тяжести (128–131 ммоль/л), симптомы гиповолемии оставались по-прежнему выраженными. Данные контроля суточного водного баланса свидетельствовали о сохраняющемся у пациента водном дефиците от 0,5 до 1 л/сут. Креатинин крови оставался в диапазоне 0,223 → 0,245 ммоль/л.

С учетом сохраняющихся жизнеугрожающих системных и ренальных проявлений гиповолемии и дизэлектролитемии, очевидно обусловленных кишечными потерями, 10.11.2020 г. было выполнено закрытие илеостомы и восстановление непрерывности тонкой кишки. На третий день после вмешательства на фоне купирования кишечных симптомов достигнута эуволемия (ЦВД + 8 см вод. ст., АД 122/80 мм рт. ст., отсутствие ортостазы, УЗИ НПВ – 2,0 см, спадение на вдохе 50%), что сопровождалось нормализацией натрия (137 ммоль/л), снижением креатинина до 0,160 ммоль/л и мочевины до 8.1 ммоль/л (см. рисунок).

На 9-е сутки после проведенного лечения больной в удовлетворительном состоянии был выписан со стандартными рекомендациями по терапевтической модификации образа жизни согласно клиническим рекомендациям по ХБП [6], на ренопротективной фармакотерапии (лозартан в дозе 25 мг 1 раз/сут, верошпирон 25 мг/сут) под дальнейшее амбулаторное наблюдение нефролога и онколога.

Спустя месяц после операции самочувствие больного продолжало улучшаться: на фоне стойкой нормотензии и нормализации натрия сыворотки возросла толерантность к физическим на-

грузкам, креатинин снизился до 0,134 ммоль/л (рСКФ_{СКД-ЕРІ} 51 мл/мин).

Контрольное обследование в НИИ нефрологии в марте 2021 г. констатировало сохраняющуюся ремиссию основного заболевания и стабилизацию функции почек на уровне ХБП 3А стадии (креатинин 0,126 ммоль/л, рСКФ_{СКД-ЕРІ} 52 мл/мин), при нормоволемии в отсутствие каких-либо электролитных нарушений (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вероятность фатальных исходов в момент развития эпизода ОПП в ближайшем и отдаленном периоде высока и сопоставима или значительно превышает летальные исходы, связанные с опухолевой прогрессией [7–10]. Таким образом, ОПП является существенным фактором отягощения прогноза у онкологических пациентов [7, 8, 11]. Клинико-патогенетический анализ случая с позиций онко-нефрологии указывает на ряд практических моментов в диагностике и лечении, учет которых может иметь решающее значение в снижении рисков неблагоприятных событий у подобных пациентов.

Развитие первого эпизода ОПП (с учетом быстрого восстановления креатинина – по-видимому, преренального генеза) было обусловлено существенными рисками, ассоциированными с сердечно-сосудистой дисфункцией, неопластическим ростом и обширным абдоминальным вмешательством, вероятно, в сочетании с ятрогенными факторами ишемии почек [2, 12]. К последним следует отнести терапию блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), которую принимал пациент, а также применение петлевых диуретиков, потенциально способствующих развитию гиповолемии [12].

Основным фактором риска развития повторного ОПП, персистирования острой болезни почек (ОБП) и формирования хронической дисфункции органа был «синдром короткой кишки» за счет быстрого развития дегидратации и дизэлектролитемии из-за больших объемов потерь жидкости и электролитов через стому [13]. Характерная для этого синдрома мальабсорбция в короткие сроки приводит к гипоальбуминемии, что является одним из факторов гиповолемии [13, 14]. Неудивительно, что ранняя выписка из стационара после наложения стомы является предиктором повторных госпитализаций таких пациентов (как правило, в связи с развитием преренальных ОПП) [15].

Другим очевидным фактором повторного ОПП была лекарственная токсичность, связанная с применением оксалиплатина – препарата платины третьего поколения. Препараты этой группы, связываясь с внутриклеточными белками, наруша-

ют процессы окислительного фосфорилирования, приводя к нарушениям клеточного энергетического обмена и гибели наиболее чувствительных к таким изменениям клеток проксимального тубулярного эпителия [12]. Несмотря на то, что оксалиплатин обладает меньшей нефротоксичностью по сравнению с цисплатином за счет отсутствия иона хлора и сниженного поглощения клетками канальцев с помощью транспортера органических катионов ОСТ-2, в высокой дозе и при наличии факторов риска (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, гиповолемия) этот препарат может быть причиной острого тубулярного некроза [16, 17].

Капецитабин в отличие от оксалиплатина не обладает непосредственным нефротоксическим действием. Вместе с тем, частым побочным эффектом фторпиримидинов является острое повреждение слизистой оболочки кишечника в виде некробиотических изменений и воспаления эпителия, усугубляющее потери жидкости и электролитов на фоне синдрома короткой кишки [18]. Кроме того, при снижении СКФ менее 50 мл/мин резко увеличивается частота других побочных эффектов капецитабина – миелотоксичности и нейтропении [18, 19]. Малокровие, первоначально обусловленное выраженным миелотоксическим эффектом капецитабина в условиях повреждения почек, а также нарушением всасывания железа в двенадцатиперстной и тонкой кишке, могло быть дополнительным фактором ишемического повреждения почечной ткани [20].

ОПП ассоциировано с повышенным риском кардиоваскулярной смертности и серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе, острого инфаркта миокарда (ОИМ), вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и нарушений гемодинамики в условиях резкого снижения СКФ, а также из-за эндотелиальной дисфункции, системных нарушений коагуляции, воспаления и нейрогуморальной активации [9, 21]. Также не исключено, что ОИМ, приводя к снижению сердечного выброса, мог быть у этого пациента дополнительным фактором острой дисфункции почек [22].

Помимо констатации факта развития ОПП, определение его патогенетического варианта критично для планирования и реализации превентивных мероприятий [23]. Необходима детализация клинических данных, включая мочевые индексы и данные УЗИ [17]. В анализируемом случае был очевиден сочетанный ишемический и токсический генез ОПП, проявившийся развитием острого тубулярного некроза (ОТН), для которого типично развитие транзиторной полиурии после эпизода снижения диуреза [12].

Исходя из этих представлений, в данном случае очевидны следующие основные направления ренопротекции, которые могли бы предупредить развитие и прогрессирование острой дисфункции почек и улучшить отдаленный прогноз.

Во-первых, риск развития исходного (послеоперационного) эпизода ОПП в данном случае можно было бы существенно снизить, отменив препараты, усугубляющие ишемию почки в условиях гиповолемии (блокаторы рецепторов ангиотензина 2, петлевые диуретики), а также обеспечив поддержание изоволемии в периоперационном периоде. Во-вторых, профилактическая гидратация с помощью внутривенных инфузий солевыми растворами могла бы снизить уровень токсического воздействия оксалиплатина у пациента с факторами риска развития ОПП [17, 24]. В-третьих, предупреждение последующего эпизода ОПП, персистирувания ОБП и формирования ХБП, ассоциированных, главным образом, с гиповолемией на фоне интестинальных потерь жидкости, могло бы включать адекватный контроль волемии (коррекцией потребления жидкости и ее инфузиями), применение антисекреторных и противодиарейных препаратов, кишечных форм кортикостероидов, аналогов глюкагоноподобного пептида-2 [13, 25]. В-четвертых, представляется очевидным, что сама кишечная стома – главный фактор гиповолемии требовала своевременной хирургической коррекции для ренопротекции и поддержания качества жизни пациента [14, 26]. Последнее подтверждено достижением ожидаемого эффекта в отношении успешной коррекции водно-электролитных нарушений и быстрого улучшения функции почек. Более того, в результате радикального устранения кишечных потерь жидкости и электролитов наблюдали дальнейшее увеличение рСКФ в отдаленном (через 5 мес) периоде.

Представленное клиническое наблюдение определенно указывает на то, что даже длительная (более 3 мес, выходящая за временные рамки ОБП и соответствующая формальным критериям ХБП) дисфункция почек на фоне гиповолемии/ишемии у подобных пациентов может быть в значительной степени обратимой. Можно предполагать, что существенная часть резидентных клеточных популяций почек сохраняют жизнеспособность и способности к регенерации, вероятно, в результате реализации механизмов клеточной адаптации к хронической ишемии [27]. Таким образом, в клинической практике попытки восстановления целостности кишечника для подобных случаев могут и должны быть оправданы, несмотря на длительность персистирувания дисфункции по-

чек, в качестве важного элемента ренопротекции и улучшения исходов.

Напротив, в отсутствие такого лечения улучшение функций почек, хотя и было значительным, произошло с резидуальным дефектом в виде развития ХБП 3aA1 в отдаленном периоде (СКФ 52 мл/мин/1,73 м² при исходной 93 мл/мин). Развитие ХБП, связанной с известными рисками неблагоприятных событий и ухудшением прогноза [6], можно объяснить закономерным формированием фибропластических изменений почек после повторных ОПП и на фоне длительного воздействия гиповолемической ишемии.

В заключение описываемый случай демонстрирует необходимость применения мер профилактики, своевременной диагностики и терапии ОПП у пациентов, подвергающихся лечению злокачественных опухолей, для улучшения исходов. Определение стратегий и тактики ведения подобных пациентов должно быть основано на междисциплинарных подходах к лечебно-диагностическим мероприятиям, в которых критичным является тесное взаимодействие нефролога и онколога [4].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Jin J, Wang Y, Shen Q et al. Acute kidney injury in cancer patients: A nationwide survey in China. *Sci Rep* 2019;9(1):3540. doi:10.1038/s41598-019-39735-9
2. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):295–308. doi:10.23876/j.krcp.19.042
3. Hsu CY, Ordoñez JD, Chertow GM et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74(1):101–107. doi:10.1038/ki.2008.107
4. Porta C, Bamias A, Danesh FR et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int* 2020;98(5):1108–1119. doi:10.1016/j.kint.2020.06.046
5. Capasso A, Benigni A, Capitanio U et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int* 2019;96(3):555–567. doi:10.1016/j.kint.2019.04.043
6. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10–82
Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10–82. (In Russ.)
7. Kang E, Park M, Park PG et al. Acute kidney injury predicts all-cause mortality in patients with cancer. *Cancer Med* 2019;8(6):2740–2750. doi:10.1002/cam4.2140
8. Slagelse C, Gammelager H, Iversen LH et al. Acute kidney injury and 1-year mortality after colorectal cancer surgery: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2019;9(3):e024817. doi:10.1136/bmjopen-2018-024817
9. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(4):193–205. doi:10.1038/s41581-019-0247-z
10. Cheng Y, Nie S, Li L et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized cancer patients in China. *Int J Cancer* 2019 Jun 1;144(11):2644–2650. doi:10.1002/ijc.31993. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30426496
11. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T et al. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Mar;8(3):347–354. doi:10.2215/CJN.03530412. Epub 2012 Dec

14. PMID: 23243268; PMCID: PMC3586962

12. Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек*. МИА, М., 2015; 30–79

Dobronravov VA. Review of the pathophysiology of acute kidney injury. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Kayukov IG. *Acute kidney injury*. MIA, M., 2015; 30–79 (in Russ.)

13. Rowe KM, Schiller LR. Ileostomy diarrhea: Pathophysiology and management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020 Jan 30;33(2):218–226. doi:10.1080/08998280.2020.1712926

14. Baker ML, Williams RN, Nightingale JMD. Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal disease* 2011;13:191–197. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02107.x

15. Hayden DM, Pinzon MC, Francescatti AB et al. Hospital readmission for fluid and electrolyte abnormalities following ileostomy construction: preventable or unpredictable? *J Gastrointest Surg* 2013 Feb;17(2):298–303. doi:10.1007/s11605-012-2073-5

16. Бурнашева ЕВ, Шатохин ЮВ, Снежко ИВ, Мацуга АА. Поражение почек при противоопухолевой терапии. *Нефрология* 2018;22(5):17–2.

Burnasheva EV, Shatokhin YV, Snezhko IV, Matsuga AA. Kidney injury in cancer therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(5):17–24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24>

17. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s82–s90. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.82

18. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2(1):51–63. doi:10.1177/1758834009355164

19. Poole C, Gardiner J, Twelves C et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49(3):225–234. doi:10.1007/s00280-001-0408-0

20. Yannis Lombardi, Christophe Ridel, Maxime Touzot. Anaemia and acute kidney injury: the tip of the iceberg?, *Clinical Kidney Journal* February 2021;14(2):471–473. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa202>

21. Ayodele Odutayo, Christopher X. Wong, Michael Farkouh et al. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality *JASN* Jan 2017;28(1):377–387. doi:10.1681/ASN.2016010105

22. Wang C, Pei YY, Ma YH et al. Risk factors for acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J* 2019;132:1660–1665. doi:10.1097/CM9.0000000000000293

23. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Шилов ЕМ, Ватазин АВ, Каюков ИГ, Кучер АГ, Есаян АМ. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология* 2016;20(1):79–104

Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Shilov EM, Vatazin AV, Kayukov IG, Kucher AG, Yesayan MA. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(1):79–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15>

24. Laura Cosmai, Camillo Porta, Marina Foramitti et al. Preventive strategies for acute kidney injury in cancer patients, *Clinical Kidney Journal* January 2021;14(1):70–83. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa127>

25. Arenas Villafranca JJ, López-Rodríguez C, Abilés J et al. Protocol for the detection and nutritional management of high-output stomas. *Nutr J* 2015 May 9;14:45. doi:10.1186/s12937-015-0034-z

26. Ayaz-Alkaya S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: A review of literature. *Int Wound J* 2019;16(1):243–249. doi:10.1111/iwj.13018

27. Dias IB, Bouma HR, Henning RH. Unraveling the Big Sleep: Molecular Aspects of Stem Cell Dormancy and Hibernation. *Front Physiol* 2021;12:624950. Published 2021 Apr 1. doi:10.3389/fphys.2021.624950

Сведения об авторах:

Супрунович Ксения Сергеевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, врач-нефролог отделения нефрологии №2. Тел.: +79516442077; e-mail: kfk.mblgd@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9345-0382

Палтышев Илья Александрович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 38. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ хирургии и неотложной медицины, врач-онколог онкологического отделения №1. Тел.: +79250581007; e-mail: eexss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5153-2061

Доц. Захаренко Александр Анатольевич, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 38. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного обучения. Тел.: +79219516183; e-mail: 9516183@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8514-5377

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, директор. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

About the authors:

Kseniya S. Suprunovich, MD

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, Nephrology Research Institute. Phone: +79516442077; e-mail: kfk.mblgd@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9345-0382

Ilya A. Paltyshev, MD

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build 38. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, Science Research Institute of surgery and emergency medicine. Phone: +79250581007; e-mail: eexss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5153-2061

Associate prof. Alexander A. Zakharenko, MD, PhD, DMedSci

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build 38. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, Chief of Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Studies. Phone: +79219516183; e-mail: 9516183@yandex.ru; ORCID:0000-0002-8514-5377

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, Nephrology Research Institute, Chief. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый 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 15.03.2022;
одобрена после рецензирования 16.06.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 15.03.2022;
approved after reviewing 16.06.2022;
accepted for publication 27.01.2023

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© С.Л. Морозов, В.В. Длин, 2023
УДК 616.611-002-021.3 : 616.61-002.27

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-108-114

ПРОБЛЕМА ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

Сергей Леонидович Морозов^{1✉}, Владимир Викторович Длин²

^{1,2}Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

¹ кафедра госпитальной педиатрии № 2, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

¹ mser@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0942-0103>

² vdlin@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748>

РЕФЕРАТ

Понятие фокально-сегментарного гломерулосклероза в клинической практике используется для описания как отдельного заболевания, так и для морфологической характеристики вторичного поражения почек. Наиболее часто фокальный сегментарный гломерулосклероз возникает в результате течения первичного гломерулонефрита и является причиной развития нефротического синдрома. Особенностью течения нефротического синдрома при фокальном сегментарном гломерулосклерозе является более длительный ответ на стероидную терапию или формирование зависимости/резистентности к глюкокортикостероидам. Несмотря на развитие научного прогресса, проблема фокального сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите остается по-прежнему актуальной. Понимание механизмов повреждения подоцитов, прогрессирования заболевания важно не только для фундаментальных исследований, но и для повседневной клинической практики.

Ключевые слова: дети, гломерулонефрит, нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, подоциты, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В. Проблема фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите. *Нефрология* 2023;27(1):108-114. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-108-114

THE PROBLEM OF FOCAL-SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS IN PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS

Sergey L. Morozov^{1✉}, Vladimir V. Dlin²

^{1,2} Research Clinical Institute of Pediatrics named after acad. Yu. E. Veltishcheva, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹ Department of Hospital Pediatrics No. 2, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹ mser@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0942-0103>

² vdlin@pedklin.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748>

ABSTRACT

The concept of focal segmental glomerulosclerosis in clinical practice is used to describe both a separate disease and morphological characteristics of secondary kidney damage. Most often, focal segmental glomerulosclerosis occurs as a result of the course of primary glomerulonephritis and is the cause of the development of nephrotic syndrome. A feature of the course of nephrotic syndrome in focal segmental glomerulosclerosis is a longer response to steroid therapy, or the formation of dependence/resistance to glucocorticosteroids. Despite the development of scientific progress, the problem of focal segmental glomerulosclerosis in primary glomerulonephritis is still relevant. Understanding the mechanisms of podocyte damage and disease progression is important not only for basic research, but also for everyday clinical practice.

Keywords: children, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, podocytes, immunosuppressive therapy

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V. The problem of focal-segmental glomerulosclerosis in primary glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):108-114 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-108-114

ВВЕДЕНИЕ

Понятие фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) в клинической практике используется для описания как отдельного заболевания, так и для морфологической характеристики вторичного поражения почек [1]. Термин гломерулосклероз применяют для описания поражения, связанного с облитерацией просвета капилляров внеклеточным матриксом, продуцируемым мезангиальными клетками. Как следует из определения, ФСГС включает в себя очаговое или фокальное поражение отдельных клубочков почек. При этом изменения носят преимущественно сегментарный характер, когда поражается только часть сосудистого пучка гломерулы, приводя к типичной морфологической картине. Спектр причин развития ФСГС достаточно разнообразен. Так, отмечено, что фокально-сегментарный-гломерулосклероз является последующей стадией болезни «минимальных изменений» – возрастная эволюция, что доказано повторными биопсиями почек [2]. Также формирование ФСГС отмечено при прогрессировании различных заболеваний, протекающих с поражением гломерулярного аппарата почек, таких как IgA-нефропатия, мембранозный гломерулонефрит (ГН), мембранно-пролиферативный гломерулонефрит, реже бывает в результате рефлюкс-нефропатии на фоне дизэмбриогенеза почечной ткани [1–3].

Клинические проявления. Наиболее часто фокальный сегментарный гломерулосклероз возникает в результате течения первичного ГН и является причиной развития нефротического синдрома (НС) [3]. Особенностью течения НС при ФСГС является более длительный ответ на стероидную терапию или формирование зависимости/резистентности к глюкокортикостероидам. Ряд исследователей отмечают отсутствие ответа на терапию преднизолоном в течение 8 нед у

Таблица 1 / Table 1

Морфологическая классификация ФСГС
(Клембовский А.И., 1989 г.)
Morphological classification of FSGS
(Klembovsky A.I., 1989)

Тип	Морфологическая особенность
Клеточный	В ткани много мононуклеаров, есть клетки со вспененной цитоплазмой
Концевой	Склероз места выхода из гломерулы проксимального канальца, эпителий которого генетически близок подоцитам
Коллабирующий	Тяжелый вариант ФСГС с сегментарным и фокальным коллапсом капилляров, с дальнейшим склерозированием

50% пациентов с первичным гломерулонефритом, где морфологически определялся фокально-сегментарный гломерулосклероз [4–6]. При этом прогноз у таких пациентов по развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) неблагоприятный, примерно половина таких пациентов в течение пяти лет достигают развитие терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) [6, 7].

Морфологическая характеристика. До настоящего времени нет единой морфологической классификации фокально-сегментарного гломерулосклероза. Попытка морфологической классификации ФСГС основывалась на степени и локализации поражения в отдельном клубочке, причем, на основании этих признаков, определялся прогноз заболевания. Одна из первых классификаций была разработана в отделе клинической патоморфологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии А.И. Клембовским в 1989 году (табл. 1) [2, 8, 9].

В дальнейшем представление о морфологической картине фокально-сегментарного гломерулосклероза расширялось, выделяя не только морфологические особенности, но и определяя их значение [10]. В настоящее время большинство морфо-

Таблица 2 / Table 2

Морфологическая классификация ФСГС, А.В. Fogo 2015 [1]
Morphological classification of FSGS, A.B. Fogo 2015 [1]

Тип	Морфологическая особенность	Значение
ФСГС (неуточненный тип)	Облитерация сегментарных участков капиллярного пучка клубочков внеклеточным матриксом	Не установлено
Коллапсирующий тип	Коллапс сосудистого пучка с пролиферацией клеток висцерального эпителия, гиперплазия подоцитов	Неблагоприятный прогноз. Частые рецидивы заболевания. Сниженный ответ на иммуносупрессивную терапию. Быстрое снижение функции почек
«Сотовый» ФСГС	Эндокапиллярная пролиферация, часто гиперплазия подоцитов	Ранняя стадия ФСГС
Концевой тип	Склерозирование проксимального участка сосудистого пучка	Благоприятный вариант течения ФСГС. Хороший ответ на иммуносупрессивную терапию
Прикорневой вариант	Склероз и гиалиноз на сосудистом полюсе гломерулы	Выраженный нефротический синдром. Чаще всего соответствует вторичным вариантам ФСГС

логов придерживаются классификации, разработанной группой авторов V.D. D'Agati, A.B. Fogo et al. (2004), которые выделяют 5 вариантов ФСГС (табл. 2) [1, 10].

Следует отметить, что оценка морфологического типа фокально-сегментарного гломерулосклероза может служить условным ориентиром эффективности назначаемой иммуносупрессивной терапии у пациентов с первичным ГН [11]. Группой авторов D. Agati, M. Alster et al. (2013) в ретроспективном исследовании у 138 пациентах с ГН оценивалась сравнительная эффективность микофенолата мофетила и циклоспорина А. Авторами было отмечено, что достоверной разницы эффективности между препаратами не получено, однако, было замечено, что наиболее низкий ответ на терапию, вне зависимости от используемых препаратов, был при «коллапсирующем типе» ФСГС, тогда как наилучший ответ на иммуносупрессивную терапию отмечен при «концевом типе» фокально-сегментарного гломерулосклероза [11].

Патогенез. Накопленный клинический и научный опыт определяет ФСГС как гетерогенное заболевание, имеющее множество причин, включая целый кластер моногенных заболеваний. В большинстве случаев термин фокально-сегментарный гломерулосклероз используется при первичном повреждении подоцитов вследствие повреждения циркулирующими иммунными комплексами. Те же изменения, возникающие на фоне системных заболеваний соединительной ткани, тромботических ангиопатий, тубулоинтерстициальных заболеваний приводят к вторичным повреждениям гломерул или вторичному ФСГС [12].

Наибольший интерес исследователей представляет изучение механизмов развития фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите. Несмотря на убедительные клинические доказательства того, что иммунная система играет решающую роль в развитии первичного ФСГС, точная характеристика иммунного фенотипа в значительной степени неизвестна, впрочем также остается неясным, осуществляется ли эта роль за счет прямого клеточного взаимодействия между иммунными и эпителиальными клетками или за счет действия различных цитокинов [13].

Ряд исследователей предполагают ключевую роль субпопуляций Т-клеток в качестве медиаторов первичного ФСГС. Так, анализ РНК образцов почек у детей с первичным гломерулонефритом для оценки роли Т-клеток в патогенезе ГН выявил профиль экспрессии транскриптов цитокинов,

вызывающий вовлечение Th2-клеток, в то время как цитокины Th1-клеток были подавлены [14, 15]. По данным X. Shao et al. (2009), в биоптатах почек с ФСГС выявлена высокая экспрессия IL-17, IL-23p19 и ядерного рецептора (RORc), которые непосредственно связаны с Th17-клетками [16]. Несмотря на то, что показана значимость роли субпопуляций Т-клеток в качестве медиаторов первичного ФСГС, точные механизмы патогенеза остаются неизвестными.

Важной представляется роль макрофагального звена иммунитета в патогенезе ФСГС. При морфологических исследованиях замечено, что внутрикапиллярное накопление пенистых клеток предшествует развитию ФСГС. Механизм образования пенистых клеток непосредственно связан с макрофагами, которые накапливаются в эндотелиальных участках клубочков, где поглощение липопротеинов низкой плотности приводит к дифференцировке их в пенистые клетки [10]. Le Berre L. et al. (2005) на биологических моделях продемонстрировали высокую транскрипцию цитокинов, ассоциированных с макрофагами, TNF α , IL-12, IL-6 и IL-17, а в образцах почек у детей с первичным ФСГС было обнаружено большее количество интерстициальных макрофагов CD68⁺ [14, 17].

Еще одним из ключевых звеньев в качестве иммунного поражения гломерул рассматриваются В-клетки. Анализ иммунного инфильтрата биоптатов почек детей с идиопатическим нефротическим синдромом выявил значительно более высокое количество гломерулярных CD20⁺ В-клеток у пациентов с ФСГС, что послужило поводом поиска таргетной терапии НС [17]. Гипотеза об участии В-клеток в патогенезе первичного ФСГС была предложена после успешного лечения пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом моноклональными антителами к CD20 В-клеток – ритуксимабом. Интересным является факт положительного влияния ритуксимаба на протеинурию при отсутствии интерстициальных или гломерулярных В-клеток в биоптатах почек, что объясняется прямым влиянием препарата на подоциты путем подавления активности сфингомиелин-фосфодиэстеразы-3b и стабилизации актин-цитоскелета подоцитов, потенциально приводя к замедлению повреждения ножек подоцитов, что ставит под сомнение исключительную роль В-клеток в генезе формирования фокально-сегментарного гломерулосклероза [18].

Еще одним направлением стало изучение циркулирующих факторов проницаемости. В пяти-

десятилетия прошлого столетия существовала теория о патогенезе первичного нефротического синдрома, вызванного некими циркулирующими в крови факторами. Косвенными подтверждениями явилось развитие СРНС у пациентов с трансплантатом почки, что самое интересное, при ретрансплантации другому пациенту без проявлений НС процесс в почке получал обратное развитие, также отмечена реакция больных с НС на использование плазмафереза [6, 19].

Одним из широкоизученных факторов циркуляции является рецептор активации урокиназы (uPAR) и его растворимая форма suPAR. Рецептор uPAR экспрессируется на множестве клеток, включая Т-клетки, нейтрофилы, макрофаги, клетки гладких мышц и эндотелиальные клетки, участвуя в ряде клеточных функций, включая адгезию, пролиферацию, воспаление [6, 20]. В исследованиях Y. Xu (2001) была продемонстрирована высокая экспрессия uPAR во время нефрита, далее C. Wei (2008) доказал на биологических моделях значимость избыточной экспрессии рецептора в развитии подоцитопатии и появлении протеинурии у мышей [6, 21, 22]. При исследовании уровня экспрессии suPAR у пациентов с нефротическим синдромом отмечался его высокий уровень толь-

ко у пациентов с формированием ФСГС, тогда как при болезни минимальных изменений уровень соответствовал контрольной группе. Кроме того, было отмечено, что у детей с первичным СРНС (врожденный и инфантильный НС) имеет место высокий уровень экспрессии в плазме suPAR в отсутствие других маркеров воспаления, что свидетельствовало о его значении при генетически обусловленном НС [23].

В последние годы все чаще рассматриваются молекулярные механизмы патогенеза ФСГС у пациентов с первичным нефротическим синдромом. Jochen Reiser и его коллеги продемонстрировали активацию катионных каналов потенциального рецептора TRPC6 на выделенных изолированных клубочках биоптатов почек пациентов с «болезнью минимальных изменений», мембранозной нефропатией и ФСГС [24]. Высокая экспрессия ионных каналов TRPC6 при гломерулярных заболеваниях вызывает аналогичный механизм патогенеза, как и при мутациях гена TRPC6, т.е. повышение внутриклеточного кальция, что способствует развитию протеинурии и формированию гломерулосклероза [25, 26]. Помимо активации механизмов стимуляции кальциневрина и чувствительной к кальцию фосфотазы за счет высокой экспрессии

Таблица 3 / Table 3

Фенотипическая серия – фенотип/ген наследственных форм ФСГС
(<https://omim.org/phenotypicSeries/PS603278>)

Phenotypic Series – phenotype/gene of hereditary forms of FSGS
(<https://omim.org/phenotypicSeries/PS603278>)

Локализация	Клинический фенотип	Наследование	Ген	OMIM
19q13.2	ФСГС 1. Высокая протеинурия субнефротического уровня без развития нефротического синдрома, ХПН после 40–50 лет, морфологически ФСГС	АР	<i>ACTN4</i>	603278
11q22.1	ФСГС 2. Дебют заболевания на 2-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, ХПН после 50–60 лет, морфологически ФСГС	АД	<i>TRPC6</i>	603965
6p12.3	ФСГС 3. Стероид-резистентный нефротический синдром на первом году жизни, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС		<i>CD2AP</i>	607832
22q12.3	ФСГС 4. Стероид-резистентный нефротический синдром на первом году жизни, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС		<i>APOL1</i>	612551
14q32.33	ФСГС 5. Дебют заболевания на 2-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, нефротический синдром, артериальная гипертензия, гематурия, быстрое развитие тХПН в течение 5–7 лет после дебюта, морфологически ФСГС	АД	<i>INF2</i>	613237
15q22.2	ФСГС 6. Стероид резистентный нефротический синдром на первом году жизни, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС	АР	<i>MYO1E</i>	614131
10q24.31	ФСГС 7. Дебют заболевания на 2-м и 3-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, ХПН редко после 50–60 лет, морфологически ФСГС	АР	<i>PAX2</i>	616002
7p14.2	ФСГС 8. Высокая протеинурия нефротического или субнефротического уровня без развития нефротического синдрома, ХПН после 40–50 лет, морфологически ФСГС	АД	<i>ANLN</i>	616032
9q33.3	ФСГС 9. Стероид-резистентный нефротический синдром на первом году жизни, вентрикуломегалия, поликистоз почек, раннее развитие ХПН, морфологический ФСГС	АР	<i>CRB2</i>	616220
9q33.3	ФСГС 10. Дебют заболевания на 2-м десятилетии жизни. Высокая протеинурия нефротического уровня, гематурия, ХПН редко после 50–60 лет, морфологически ФСГС	АД	<i>LMX1B</i>	256020

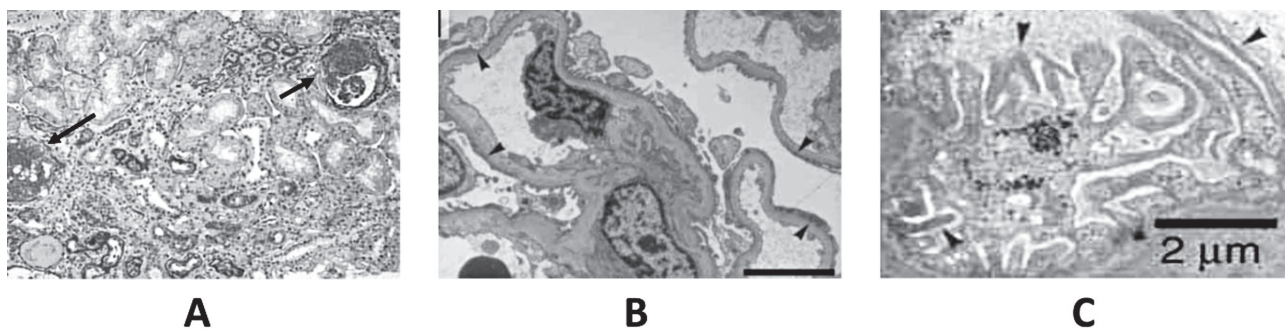


Рисунок. Примеры морфологии ФСГС, ассоциированного с мутацией гена CRB2 (собственное наблюдение). А – глобальный склероз; В – очаговое расщепления ножек подоцитов с чередованием сохраненных участков гломерулярной базальной мембраны; С – выступающие пучки актина в области ножек подоцитов.

Figure. Examples of the morphology of FSGS associated with the mutation of the CRB2 gene (own observation) A – global sclerosis; B – Focal spreading of the pedicles of podocytes with alternating intact sections of the glomerular basement membrane; C – Protruding actin bundles in the region of podocyte pedicles.

TRPC6, включаются факторы транскрипции, рецепторы, ионные каналы, белки цитоскелета, белки, участвующие в механизмах апоптоза, которые приводят к прогрессированию фокального сегментарного гломерулосклероза [25]. В исследованиях, проведенных в отделе наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, С.Л. Морозовым и соавт. (2020), впервые продемонстрирована роль экспрессии катионных каналов потенциального рецептора TRPC в развитии фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей с первичным нефротическим синдромом. Полученные данные продемонстрировали высокую экспрессию катионных каналов потенциального рецептора TRPC6 и TRPC3 у детей с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, причем показано достоверное отличие уровня экспрессии рецепторов TRPC 3-го и 6-го типа по сравнению с другими морфологическими вариантами у детей с первичным гломерулонефритом [25].

Особое место занимают моногенные формы фокально-сегментарного гломерулосклероза, определяющие его развитие вследствие мутаций, затрагивающих структурные или функциональные гены, определяющие строение гломерулярного аппарата почки.

Типичная клиническая картина нефротического синдрома и отсутствие каких-либо экстра-ренальных проявлений заболевания зачастую приводят к изначально неправильной интерпретации состояния ребенка, принимая его за дебют первичного нефротического синдрома, что приводит к необоснованному назначению иммуносупрессивной терапии, так как такие больные изначально имеют первичную стероидную резистентность. В настоящее время выделяют 10 генетических вариантов ФСГС. В табл. 3 представлена фенотипическая серия, где показаны взаимосвязи

фенотип/ген, что позволило выделить отдельную нозологическую форму: фокально-сегментарный гломерулосклероз.

При морфологическом анализе наследственные формы ФСГС имеют особенности, учитывая которые можно предположить вариант заболевания. К ним относятся такие признаки, как глобальный склероз гломерул, очаговое расщепления ножек подоцитов с чередованием сохраненных участков гломерулярной базальной мембраны и выступающие пучки актина в области ножек подоцитов [27] (рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на развитие научного прогресса, проблема фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите остается по-прежнему актуальной. Понимание механизмов повреждения подоцитов, прогрессирования ФСГС важно не только для фундаментальных исследований, но и для повседневной клинической практики. Если рассматривать текущие исследования, посвященные проблематике ФСГС, на первый план выходят работы, посвященные способности к восстановлению гломерулярного барьера после повреждения. Подоциты представляют собой терминальные дифференцированные клетки с очень ограниченной способностью к регенерации или пролиферации. Поэтому механизм репопуляции подоцитов после их повреждения представляет большой интерес. D. Appel et al. (2009) было высказано предположение, что париетальные эпителиальные клетки (ПЭК), выстилающие Боуменову капсулу играют важную роль в регенерации подоцитов, мигрируя в очаг повреждения. [28]. Учеными показано, что ПЭК и подоциты происходят от общих мезенхимальных предшественников, а также продемонстрирована их способность экспрессировать молекулы плот-

ных контактов CD133 и CD24, являющихся маркерами стволовых клеток и влияющих не только на базальную мембрану клубочка, но и обеспечивающих канальцевую регенерацию [28, 29].

Таким образом понимание сложных взаимодействий клеток гломерул, включая эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и подоциты, потенциально позволит целенаправленно восстанавливать гломерулярный гомеостаз, препятствуя прогрессирующему нефросклерозу.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):76–87. doi:10.1038/nrneph.2014.216
2. Клембовский ВИ, Длин ВВ, Османов ИМ, Морозов СЛ. Клиническая морфология заболевания почек у детей. Электронное издание. 2011
Klembovsky VI, Dlin VV, Osmanov IM, Morozov SL. Clinical morphology of kidney disease in children. Electronic edition. 2011
3. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2011;57(1 Suppl 1):A8, e1–526. doi:10.1053/j.ajkd.2010.10.007
4. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol JASN* 2013;24(5):702–711. doi:10.1681/ASN.2012070734
5. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(25):2398–2411. doi:10.1056/NEJMr1106556
6. Морозов СЛ, Длин ВВ. Маркеры стероидной резистентности первичного нефротического синдрома у детей. *Практическая медицина* 2021;19(1):15–21. eLIBRARYID: 45282134. doi:10.32000/2072-1757-2021-1-15-21 EDN GLNTLJ
Morozov SL, Dlin VV. Markers of steroid resistance of the primary nephrotic syndrome in children. *Practical medicine* 2021;19(1):15–21. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-15-21 EDN GLNTLJ
7. Игнатова МС, Длин ВВ. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017;62(6):29–44. doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-44
Ignatova MS, Dlin VV. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2017;62(6):29–44. (In Russ.) doi:10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-44
8. Клембовский АИ. Диспластические основы развития нефропатий детского возраста. 1989;8(1):53–60
Klembovsky AI. Dysplastic bases for the development of childhood nephropathies. 1989;8(1):53–60 (In Russ.)
9. Клембовский АИ. Клиническая морфология нефропатии. В: Детская нефрология. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ, ред. Медицина, Л., 1989;27–59
Klembovsky AI. Clinical morphology of nephropathy. In: *Pediatric Nephrology*. Ed. Ignatova MS, Veltishcheva YuE. Medicine, Leningrad, 1989; 27–59
10. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2004;43(2):368–382. doi:10.1053/j.ajkd.2003.10.024
11. D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2013;8(3):399–406. doi:10.2215/CJN.06100612
12. Rossini M, Fogo AB. Interpreting segmental glomerular sclerosis. *Curr Diagn Pathol [Internet]* 2004;10(1):1–10. doi:10.1016/j.cdip.2003.09.001. Available from: <https://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968605303000735>
13. Braun F, Homeyer I, Alachkar N, Huber TB. Immune-mediated entities of (primary) focal segmental glomerulosclerosis. *Cell Tissue Res* 2021;385(2):423–434. doi:10.1007/s00441-021-03454-3
14. Le Berre L, Hervé C, Buzelin F, Usal C, Souillou J-P, Dantal J. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *Kidney Int* 2005;68(5):2079–2090. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00664.x
15. Steinmetz OM, Summers SA, Gan P-Y, Semple T, Holdsworth SR, Kitching AR. The Th17-defining transcription factor RORγt promotes glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2011;22(3):472–483. doi:10.1681/ASN.2010040435
16. Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, Li Q, Xie YY, Wang XG et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2009;24(9):1683–1690. doi:10.1007/s00467-009-1194-x
17. Benz K, Büttner M, Dittich K, Campean V, Dötsch J, Amann K. Characterisation of renal immune cell infiltrates in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2010;25(7):1291–1298. doi:10.1007/s00467-010-1507-0
18. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3(85):85ra46. doi:10.1126/scitranslmed.3002231
19. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. *N Engl J Med [Internet]* 2012;366(17):1648–1649. doi:10.1056/NEJMc1202500. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc1202500>
20. Desmedt S, Desmedt V, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. The intriguing role of soluble urokinase receptor in inflammatory diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]* 2017;54(2):117–133. doi:10.1080/10408363.2016.1269310. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2016.1269310>
21. Xu Y, Berrou J, Chen X, Fouqueray B, Callard P, Sraer J-D et al. Induction of Urokinase Receptor Expression in Nephrotoxic Nephritis. *Nephron Exp Nephrol [Internet]* 2001;9(6):397–404. doi:10.1159/000052638. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/52638>
22. Wei C, Möller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med [Internet]* 2008;14(1):55–63. doi:10.1038/nm1696. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm1696>
23. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ et al. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol [Internet]* 2012;23(12):2051–2059. doi:10.1681/ASN.2012030302. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2012030302>
24. Möller CC, Flesche J, Reiser J. Sensitizing the Slit Diaphragm with TRPC6 Ion Channels. *J Am Soc Nephrol [Internet]* 2009;20(5):950–953. doi:10.1681/ASN.2008030329. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008030329>
25. Морозов СЛ, Длин ВВ. Роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC в патогенезе идиопатического нефротического синдрома у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021;66(5):67–74. doi:10.21508/1027-4065-2021-66-5-67-74
Morozov SL, Dlin VV. The role of cation channels of the potential TRPC receptor in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2021;66(5):67–74. (In Russ.) doi:10.21508/1027-4065-2021-66-5-67-74
26. Krall P, Canales CP, Kairath P, Carmona-Mora P, Molina J, Carpio JD et al. Podocyte-Specific Overexpression of Wild Type or Mutant Trpc6 in Mice Is Sufficient to Cause Glomerular Disease. *PLoS ONE [Internet]* 2010;5(9):e12859. doi:10.1371/journal.pone.0012859. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0012859>
27. Meyrier A. Mechanisms of Disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol [Internet]* 2005;1(1):44–

54. doi:10.1038/ncpneph0025. Available from: <http://www.nature.com/articles/ncpneph0025>

28. Appel D, Kershaw DB, Smeets B, Yuan G, Fuss A, Frye B et al. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009;20(2):333–343. doi:10.1681/ASN.2008070795

29. Smeets B, Stucker F, Wetzels J, Brocheriou I, Ronco P, Gröne H-J et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol* 2014;184(12):3239–3248. doi:10.1016/j.ajpath.2014.08.007

Сведения об авторах:

Доц. Морозов Сергей Леонидович, канд. мед. наук
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Тел.: +7(916)6099314, E-mail: mser@list.ru ORCID: 0000-0002-0942-0103

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Тел.: +7(916)634-34-53; E-mail: vdlin@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748

About the authors:

Associate Professor Morozov Sergey Leonidovich MD, PhD.
125412 Moscow, st. Taldomskaya, d. 2. Research Clinical Institute of Pediatrics. acad. Yu. E. Veltishcheva, Department of Hospital Pediatrics No. 2, Faculty of Pediatrics, Russian National

Research Medical University named after N. I. Pirogova Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7(916)6099314
E-mail: mser@list.ru ORCID: 0000-0002-0942-0103

Professor Dlin Vladimir Viktorovich, MD, PhD, DMedSci
125412 Moscow, st. Taldomskaya, d. 2. Research Clinical Institute of Pediatrics. academician Yu. E. Veltishchev, FGAOU VO RNI MU im. N. I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7(916)634-34-53; E-mail: vdlin@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-0942-01030000-0002-3050-7748

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Морозов С.Л.; анализ данных и написание статьи – Морозов С.Л.; научное редактирование – Морозов С.Л., Длин В.В.

Authors' contribution: The concept and design of the article – Morozov S.L. Data analysis and text writing – Morozov S.L. Scientific editing – Morozov S.L., Dlin V.V.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетический критерии прогнозирования эффективности стероидной и иммуносупрессивной терапии первичного нефротического синдрома у детей», № 200080056.

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

Статья поступила в редакцию 07.04.2022;
одобрена после рецензирования 30.06.2022;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 07.04.2022;
approved after reviewing 30.06.2022;
accepted for publication 27.01.2023

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.61(092)Наточин

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-115-117

АКАДЕМИК ЮРИЙ ВИКТОРОВИЧ НАТОЧИН (к 90-летию со дня рождения)

Для цитирования: Академик Юрий Викторович Наточин (к 90-летию со дня рождения). *Нефрология* 2023;27(1):115-117. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-115-117

ACADEMICIAN YURI VIKTOROVICH NATOCHIN (To the 90-th anniversary)

For citation: Academician Yuri Viktorovich Natochin (To the 90-th anniversary). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):115-117 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-1-115-117

Академик Юрий Викторович Наточин родился 6 декабря 1932 года в Харькове. В 1956 году окончил с отличием Новосибирский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». На его доклад на Всесоюзной студенческой научной конференции обратил внимание один из создателей эволюционной физиологии академик, генерал-полковник медицинской службы Л.А. Орбели, который пригласил его в только что созданный Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова АН СССР. После успешного прохождения аспирантуры в 1960 году он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему «Сравнительно-физиологические особенности системы гиалуронидаза – гиалуроновая кислота в почках различных классов позвоночных». В 1964 году 32-летний ученый возглавил лабораторию эволюции выделительных функций (с 1982 года – лаборатория физиологии почки и водно-солевого обмена), с 1996 года – главный научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН. В 1967 году Юрий Викторович защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук на тему «Транспорт воды и натрия в осморегулирующих органах». В 1972 году ему присвоено звание профессора. 23 декабря 1987 года – избран членом-корреспондентом АН СССР, 11 июня 1992 года – избран академиком РАН. В 1996–2002 гг. – академик-секретарь Отделения физиологии РАН, в 2011–2017 гг. – организатор и академик-секретарь Отделения физиологии и



фундаментальной медицины РАН (ныне – Отделение физиологических наук РАН).

Осенью 1994 года Ю.В. Наточин предложил готовить в СПбГУ врачей по специальности «лечебное дело», сочетая обучение с фундаментальной подготовкой по теоретическим дисциплинам, и принял участие в конкурсе проектов по его организации, став в дальнейшем основателем и первым деканом медицинского факультета СПбГУ. Несмотря на наличие к тому времени трех медицинских вузов в Ленинграде, факультет очень быстро стал не только популярным, но и престижным местом подготовки врачей.

Академик Ю.В. Наточин – без преувеличения патриарх отечественной физиологии. Он внес неограниченный вклад в развитие эволюционной, экологической и молекулярной физиологии, физиологии висцеральных систем, космической биологии и медицины, гравитационной физиологии, исследова-

дование функции почек и водно-солевого обмена. Им сформулированы принципы эволюции функций почек, установлены механизмы адаптации водно-солевого гомеостаза у животных и человека к различным условиям внешней среды.

В 1963 году ведущий специалист в области космической медицины профессор О.Г. Газенко обратился к Ю.В. Наточину в отношении проблемы с водно-солевым обменом у космонавтов. Уже через год интенсивных исследований у лабораторных животных им была создана новая концепция, а в 1965 году опубликована первая в мире научная статья о результатах обследования водно-солевого обмена у космонавтов (В.М. Комаров, К.П. Феоктистов и Б.Б. Егоров). В 1972 году была создана советско-американская рабочая группа по космической биологии и медицине с участием Ю.В. Наточина. После снятия грифа секретности с работ 1998 г. была издана книга Carolyn S. Leach Huntoon, A.I. Grigoriev, Yu.V. Natochin «Fluid and electrolyte regulation in spaceflight» («Водно-солевой обмен в космическом полете»). На основании результатов этих работ, были разработаны способы защиты от неблагоприятного влияния микрогравитации, которые применяют в пилотируемых полетах и в настоящее время. В 1991 году Ю.В. Наточин был избран академиком International Academy of Astronautics, удостоен премии Правительства в области науки, в 2010 году Федерация космонавтики РФ присвоила ему звание «Ветеран космонавтики».

В начале 1960-х годов Ю.В. Наточин выполнил исследования, посвященные роли цАМФ в механизме действия антидиуретического гормона и его роли в регуляции функций почек у человека. Им раскрыты молекулярные механизмы модуляции функций клеток осморегулирующих органов, что лежит в основе точной регуляции водно-солевого обмена. В частности, было показано, что, наряду с нервной системой и эндокринными железами, в регуляции постоянства внутренней среды организма участвуют аутокоиды. Это позволило сформулировать положение о том, что интеграция функций обеспечивается не двумя, а четырьмя регуляторными системами – нервной, эндокринной, аутокоидной и физико-химическими условиями внеклеточной внутренней среды организма. Было выяснено значение аутокоидов при некоторых формах патологии почек у человека и показана возможность восстановления функции при нормализации продукции аутокоидов, обосновано выделение этих заболеваний в группу аутокоидозов. Исследования водно-солевого гомеостаза и функции почки у представителей всех классов

позвоночных позволили представить подробную картину особенностей адаптации животных к средам с разной соленостью. Были сформулированы принципы эволюции функций на каждом из уровней организации животных – клеточном, органном, физиологических систем.

В 60–70-е годы под руководством Ю.В. Наточина были выполнены исследования в клинике, позволившие реализовать прикладные задачи по нормализации водно-солевого обмена при лечении ряда заболеваний. Ранее были известны два типа осмотической регуляции у позвоночных – гипоосмотическая и гиперосмотическая. Юрием Викторовичем был описан новый тип осморегуляции – изоосмотическая регуляция у рыб, выявлены ее физиологические механизмы, охарактеризован водно-солевой гомеостаз рыб; показано существование в организме позвоночных систем регуляции для каждого из основных ионов жидкостей внутренней среды рецепции для отдельных ионов, способы передачи сигнала к почке для изменения ее функций по трансэпителиальному транспорту. Описаны натрий-зависимый механизм секреции ионов магния, хлор-зависимый механизм секреции сульфатов в клетках нефрона.

Ю.В. Наточиным разработана концепция клиренса безнатриевой воды и созданы оригинальные представления о типах диуреза; установлена способность фуросемида вызывать гиперполяризацию эпителия блокированием анионной проводимости, разработана классификация диуретиков, основанная на механизмах их мембранных эффектов. В плазматических мембранах клеток осморегулирующего эпителия показано участие V2-рецепторов как триггеров увеличения проницаемости для воды, а V1-рецепторов как модуляторов этого эффекта. Доказано, что один и тот же гормон (вазопрессин) благодаря наличию нескольких рецепторов оказывает разные эффекты в одной и той же клетке, установлены молекулярные механизмы регуляции этих процессов.

Ю.В. Наточиным предложен и применен в клинике способ нормализации осмотического давления крови при ишемическом инсульте, позволивший снизить летальность почти вдвое, резко уменьшить число осложнений (1998 г.); способ лечения ночного энуреза у детей, основанный на блокаде синтеза простагландинов (2000 г.).

В работах 2003–2008 гг. Ю.В. Наточин обосновал новые представления о роли почек в физиологии пищеварения, показав, что белки и пептиды могут всасываться в кровь без расщепления в желудочно-кишечном тракте, достигать почек, затем чужеродные белки гидролизуются в них и

образовавшиеся аминокислоты используются для нужд организма.

В 2005 году в отличие от общепринятой концепции возникновения жизни в море Ю.В. Наточин высказал и аргументировал новую гипотезу, согласно которой средой возникновения протоклеток были водоемы с преобладанием ионов калия, а не морская вода с доминированием ионов натрия. Адаптация к среде с доминированием натрия в ходе дальнейшей эволюции стала стимулом возникновения плазматической мембраны, дифференцировки клеток, возникновения клеток осморегулирующих органов. В результате естественного отбора у протоклетки возникла настоящая мембрана с механизмами удаления натрия из клетки и удержания калия. Таким образом, появилась первая клетка, а затем и многоклеточные организмы.

Ю.В. Наточин представлял нашу страну в Комиссии по физиологии почек Международного союза физиологических наук, которой была разработана Стандартная номенклатура структур почки, ставшая основой для научных исследований во всех странах мира. Его идеи легли в основу уникальной системы комплексного функционального обследования (КФО) почек в клинике, реализованной в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, существенно повышающей качество диагностики нефропатий.

Созданная и возглавляемая Ю.В. Наточиним школа по физиологии почки и водно-солевого обмена отнесена Советом по грантам Президента РФ к ведущим научным школам России – под его руководством подготовлены 13 докторов и более 40 кандидатов наук. В научной школе выросли академики РАН, руководители институтов и кафедр нашей страны, а также Болгарии, Венгрии, Таджикистана, Туркмении. Он опубликовал более 650 научных работ, автор 11 монографий, соавтор 4 учебников для вузов, оформил ряд патентов и авторских свидетельств.

Юрий Викторович активно участвует в работе редколлегий – главный редактор «Российского физиологического журнала им. И.М. Сеченова», член редколлегий и редсоветов журналов «Успехи физиологических наук», «Журнал эволюционной биохимии и физиологии (1968–1993 гг.)», «Нефрология», «Историко-биологические исследования», «Renal Failure» (США); «Клиническая

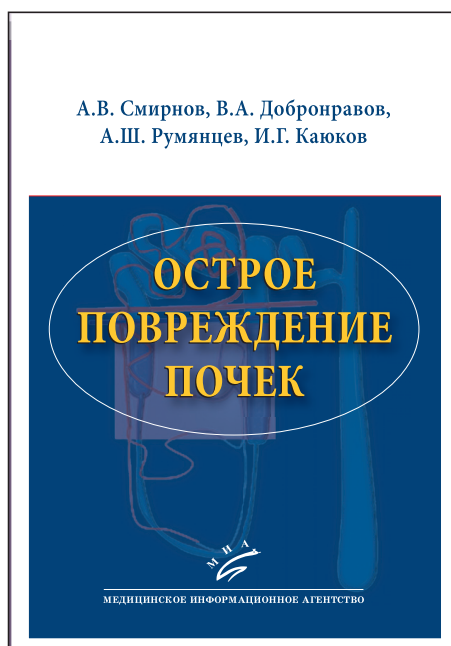
нефрология», «The World Health & Medical Policy Journal» (США), «Вестник молодых ученых» (серия «Науки о жизни»), «Kidney International» (США, 1991–1997 гг.), «Comparative Physiology and Biochemistry» (США), «General physiology and biophysics» (1972–1990 гг.), «Вестник РАН», «Успехи физиологических наук», «Молекулярная медицина», «World Medical & Health Policy» (США), «Педиатр».

Ю.В. Наточин удостоен множества наград и почетных званий. Он избран Почетным профессором СПбГУ, Почетным доктором Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Почетным доктором Института экспериментальной медицины, Почетным доктором Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, академиком Европейской академии, академиком Международной астронавтической академии, почетным членом Венгерского физиологического общества, почетным членом Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей.

Награжден орденом «Знак Почета», орденами «За заслуги перед Отечеством» IV и III степеней, медалью «Ветеран труда» и др. Дважды лауреат премии Правительства РФ. Удостоен Почетной грамоты Президента РФ. Награжден премией «Триумф», золотой медалью им. И. П. Павлова РАН, премией им. Л.А. Орбели Президиума АН СССР. Отмечен медалью им. академика С.П. Королева, медалью Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова, медалью им. А.Г. Кнорре, премией «За заслуги перед Санкт-Петербургом», премией им. И.П. Павлова Правительства Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского научного центра РАН. Награжден золотой, серебряной, бронзовой медалями ВДНХ. Удостоен золотой медали им. Я. Пуркинне «За выдающийся вклад в развитие биологии и медицины» (Чехословакия), медали им. С. Рач (Венгрия).

Редакция журнала «Нефрология» сердечно поздравляет Юрия Викторовича со знаменательной датой, желает ему доброго здоровья, новых творческих проектов и сил для их реализации!

Статья поступила в редакцию 10.12.2022;
одобрена после рецензирования 10.01.2023;
принята к публикации 27.01.2023
The article was submitted 10.12.2022;
approved after reviewing 10.01.2023;
accepted for publication 27.01.2023



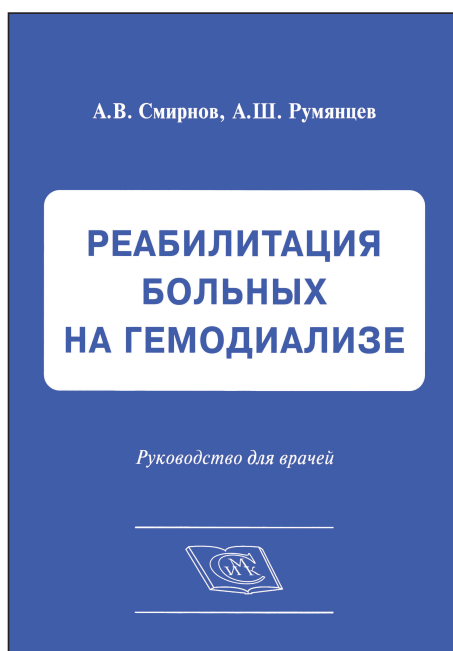
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1. Профилактика ОПП.....	305
5.2. Лечение преренального ОПП	320
5.3. Лечение ренального ОПП.....	329
5.4. Лечение постренального ОПП	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
Литература.....	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
Литература	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3. Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
Литература	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни	388
Литература	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1. Терминология и определения	393
6.4.2. Этиопатогенез	394
6.4.3. Эпидемиология	395
6.4.4. Клиника и диагностика.....	396
6.4.5. Профилактика и лечение.....	397
6.4.6. Заключение	411
Литература	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
Литература	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
Литература	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
Литература	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А.Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2022 года в связи с появлением ГОСТа Р 7.0.7–2021 в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед загрузкой файлов статьи на сайт журнала «Нефрология» просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, рассматриваться не будут.

Для удобства Вашей работы на нашем сайте размещены ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Статьи могут быть представлены в одном из следующих разделов:

- передовые
- обзоры и лекции;
- оригинальные (клинические или экспериментальные исследования);
- наблюдения из практики;
- методические сообщения;
- дискуссия;
- материалы для последипломного образования по нефрологии;
- информация (официальные документы, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.);
- юбилеи;
- реклама.

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что она не представлена для рассмотрения к публикации в другом журнале и не была ранее опубликована полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма). Первая страница статьи должна быть заверена гербовой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает свои авторские права журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть размещены на сайте журнала «Нефрология» одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. Общие правила). Оригиналы – направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи (текст, таблицы, рисунки, фотографии) должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman

12 кегля через 2 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи, заверенная гербовой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) благодарности (если применимо); 5) финансирование (если применимо); 6) сведения об авторах; 7) текст статьи; 8) таблицы; 9) иллюстрации; 10) список источников; 11) сведения о конфликте интересов; 12) вклад авторов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов, адреса электронных почт авторов, ORCID каждого автора; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения, где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) автор, ответственный за переписку помечается звездочкой. При отсутствии кода ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

Шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать пять обязательных рубрик: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Рефераты обзоров, лекций и др. материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.

Далее указываются Благодарности и финансирование, если применимо.

Благодарности: автор (авторы) могут выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную материальную поддержку. В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответ-

ственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Финансирование: здесь можно раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

Шаблон оформления реферата 2021.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID*.

Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: введение, пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо! (например, «Результаты и обсуждение») Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

Шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список источников не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций, так

как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней и т.п.). Недопустимо представлять статистическую значимость, как « $p < 0,05$ », необходимо приводить абсолютную величину показателя. При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания). Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.

Иллюстрации бесплатно публикуются только в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов. Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Список источников размещается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.

Не следует включать в список источников авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 40, в лекциях и обзорах – до 150 источников. Рекомендуемая доля источников литературы не старше 5 лет – не менее 30 % (за исключением исторических обзоров), доля самоцитирования – не более 20 %.

Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления списка источников следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Помимо DOI ссылка на русскоязычную статью (опубликованную в РИНЦ) должна включать EDN (eLIBRARY DOCUMENT NUMBER) (https://www.elibrary.ru/projects/edn/edn_info.asp?).

Например:

Потапова ЕА, Земляной ДА, Кондратьев ГВ. Особенности жизнедеятельности и самочувствия студентов медицинских вузов в период дистанционного обучения во время эпидемии COVID-19. *Психологическая наука и образование* 2021;26(3):70–81. [Potapova EA, Zemlyanoy DA, Kondratyev GV. Peculiarities of life activity and well-being of students of medical universities during distance learning during the COVID-19 epidemic. *Psychological Science and Education*. 2021;26(3):70–81. (In Russ.)] doi: 10.17759/pse.2021260394. EDN: PQPTZM.

Найти EDN можно на странице статьи на сайте РИНЦ (www.elibrary.ru).

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также

без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую – и последнюю, через дефис, без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках []. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). DOI (при наличии) следует указывать перед англоязычной частью ссылки.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4-20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

[Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4-20. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9-21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

[Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9-21. (In Russ.)] doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и

пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. Медицина, М., 1998; 5-17

[Voloshin AI, Subbotin JuK. Disease and health: two sides of the adjustments. *Medicina*, M., 1998; 5-17. (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечнососудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. Болезни органов кровообращения. Медицина, М., 1997; 8-89

[Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. Diseases of the circulatory system. *Medicina*, M., 1997; 8-89. (In Russ.)]

3. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

Вклад авторов. После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т.д.). Допустима формулировка «Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals 2018 (<http://www.icmje.org/recommendations/>) конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема кон-

фликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

- За публикацию цветных иллюстраций.
- При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
- За публикацию статей, носящих рекламный характер.
- За процесс ускоренной публикации

Авторы оплачивают публикацию только после того, как статья прошла процедуру рецензирования, рекомендована рецензентами к печати и принята к печати. Оплата публикации включает техническую и литературную правку, форматирование текста и рисунков согласно требованиям типографии.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации

в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Направляя статью в Редакцию, автор(ы) принимает положения Этики и Политики Журнала Нефрология.

3. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word.

4. Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.

5. Текст набран с двойным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.

6. Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».

7. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то выполнены требования документа Обеспечение слепого рецензирования.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY NC ND), которая позволяет другим распространять данную работу в неизменном виде и в некоммерческих целях с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.Ш. Румянцеву

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения